



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

COMPARACIÓN DEL DESEMPEÑO COGNITIVO EN PACIENTES CON
ESQUIZOFRENIA DE CORTA Y LARGA EVOLUCIÓN

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

LIC. DANIEL JERONIMO GONZÁLEZ SÁNCHEZ

TUTORA PRINCIPAL

DRA. ALICIA ELIZABETH HERNÁNDEZ ECHEAGARAY
Facultad de estudios Superiores Iztacala, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DRA. CRISTINA ALEJANDRA MONDRAGÓN MAYA
Facultad de estudios Superiores Iztacala, UNAM

DRA. YVONNE GERALDINE FLORES MEDINA
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

DRA. ANA NATALIA SEUBERT RAVELO
Facultad de estudios Superiores Iztacala, UNAM

DRA. MAYARO ORTEGA LUYANDO
Facultad de estudios Superiores Iztacala, UNAM

Los Reyes Iztacala, Tlalnepanitla, Estado De México. Febrero, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al comité de tutores, por sus aportaciones al presente trabajo; a la Dra. Eli la considero una mujer con una gran fortaleza y le agradezco su afabilidad, comprensión y porque a pesar de las dificultades que se presentaron siempre tuvo tiempo y la energía para apoyarme; agradezco a Ale por su gran apoyo y por su buen ánimo que me resultaba tranquilizante, a Yvonne por contagiarme su *drive*, por su apoyo en los momentos de estrés y por hacerme sentir como en casa. A los que en mayor o menor medida colaboraron en el presente trabajo con las evaluaciones, David, GABA, Ana y Alejandra Hernández. A mis compañeros por sus comentarios en los seminarios de tesis. A los especialistas del Instituto Nacional de Psiquiatría, Susana Medina, José Luis Olivares, Mauricio Rosel y Ricardo Saracco. Finalmente, yo, con número de CVU 849795, agradezco a CONACYT que por medio de la beca que me fue otorgada como parte del programa nacional de posgrados de calidad hizo posibles mis estudios de maestría y la realización del presente trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1. ESQUIZOFRENIA.....	2
1.1. Definición y criterios para el diagnóstico.....	2
1.2. Síntomas de la esquizofrenia.....	5
1.3. Epidemiología.....	9
1.4. Etiología de la esquizofrenia.....	11
1.4.1. <i>Teoría dopaminérgica y glutamatérgica</i>	12
1.5. Curso de la enfermedad.....	15
1.5.1. <i>Fase premórbida</i>	17
1.5.2. <i>Fase aguda o psicótica</i>	19
1.5.3. <i>Periodo crítico</i>	20
1.5.4. <i>Fase subcrónica</i>	20
1.5.5. <i>Fase crónica</i>	20
2. COGNICIÓN EN ESQUIZOFRENIA.....	21
2.1. Neuroanatomía y neurofisiología.....	21
2.1.1. <i>Aspectos estructurales y funcionales</i>	21
2.1.2. <i>Neurobiología y cognición</i>	23
2.2. Neuropsicología de la esquizofrenia.....	25
2.2.1. <i>Atención</i>	26
2.2.2. <i>Memoria</i>	29
2.2.3. <i>Funciones ejecutivas</i>	30
2.3. Evaluación de la cognición en esquizofrenia.....	32
2.3.1. <i>Cognición y sintomatología psiquiátrica</i>	33
3. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y LAS ALTERACIONES COGNITIVAS.....	34
3.1. Cognición en pacientes de corta evolución.....	34
3.2. Cognición en pacientes de larga evolución.....	36
3.3. Diferencias entre pacientes de corta y larga evolución.....	37
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
5. JUSTIFICACIÓN.....	40
6. OBJETIVOS.....	40
7. HIPÓTESIS.....	41
8. MÉTODO.....	41

9. RESULTADOS.....	45
10. DISCUSIÓN.....	50
11. REFERENCIAS	55

RESUMEN

En la esquizofrenia se presentan déficits cognitivos en atención, memoria y funciones ejecutivas. Aún existen algunas interrogantes y espacios vacíos en el conocimiento respecto a la relevancia que pueden tener para la comprensión de las anormalidades cognitivas factores como el tiempo de evolución, la funcionalidad y los síntomas psiquiátricos.

El objetivo fue comparar el desempeño cognitivo entre pacientes de corta y larga evolución, así como analizar la relación que el desempeño cognitivo tiene con la percepción de la dificultad funcional y los síntomas psiquiátricos.

Se evaluó a una muestra de 45 pacientes diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo con criterios del DSM-5, agrupados según el tiempo transcurrido desde el primer episodio psicótico, en corta evolución (hasta 5 años, n=19) y larga evolución (más de 5 años, n=26).

Para evaluar el estado cognitivo se emplearon el *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB), *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), *Tower of London* (ToL) y *Stroop Test*. Los síntomas clínicos se evaluaron con la Escala del Síndrome Positivo y Negativo en Esquizofrenia (PANSS). La dificultad funcional se evaluó con la Escala Breve de Evaluación del Funcionamiento (FAST).

Se encontró que el desempeño cognitivo no difiere entre pacientes de corta y larga evolución que son equivalentes en variables demográficas y clínicas; los síntomas negativos tienen una mayor relación con la cognición que los síntomas positivos, en dicha relación destaca la implicación de la habilidad en coordinación visuomotora; los dominios de atención y memoria mostraron relaciones significativas con una mayor cantidad de dominios de dificultad funcional, seguidos por habilidades cognitivas de tipo ejecutivo como fluidez, memoria de trabajo, razonamiento y planeación.

1. ESQUIZOFRENIA

1.1. Definición y criterios para el diagnóstico

El diagnóstico clínico se realiza mediante la identificación de síntomas claves descritos en las guías diagnósticas del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) y Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Sin embargo, aún no se cuenta con indicadores o biomarcadores que permitan predecir las alteraciones funcionales y que puedan ser empleados de manera efectiva en la intervención de los pacientes (Marcsisin et al., 2017).

Se han descrito diferentes propuestas para la clasificación de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, e incluso aún existen esfuerzos por generar una mejor comprensión de las psicosis funcionales, a saber, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar. En general se pueden mencionar tres perspectivas o modelos: unitario, categórico o dimensional (Ritsner & Gottesman, 2011):

- En el modelo unitario se considera que sólo existe una forma de psicosis y más que diferentes entidades nosológicas, existen variaciones en la presentación clínica.
- En el modelo categórico las psicosis funcionales se clasifican como diferentes entidades nosológicas, Kraepelin diferenció 2 entidades principales, *dementia praecox* (caracterizada por aplanamiento emocional, falta de interés y apatía) y trastorno maniaco depresivo, basándose en el pronóstico (bueno o malo). Bleuler consideraba que la esquizofrenia se caracterizaba por una escisión psíquica y que existían síntomas fundamentales y accesorios. En la escuela Wernicke-Kleist-Leonhard se realizó una clasificación a partir de descripciones clínicas y patrones jerárquicos de los síntomas y dividieron las psicosis con sintomatología esquizofrénica en tres grupos: esquizofrenia no sistemática, sistemática y

psicosis cicloide. El modelo ruso-soviético, desarrollado en el Instituto de Psiquiatría de la Academia de Ciencias Médicas de la URSS, propuso una clasificación de entidades de la esquizofrenia a partir del tipo de evolución, por ejemplo, continuo recurrente o mixto. En la clasificación que se hace en el modelo americano (DSM) de la esquizofrenia se consideran dentro de los criterios la presencia de características psicóticas, cronicidad, evidencia de deterioro y la exclusión de aspectos emocionales y orgánicos. En el CIE-10 no se considera la disfunción ocupacional y social.

- El modelo dimensional considera que existe un continuo en la presentación de los síntomas psicóticos; alucinaciones, delirios, síntomas negativos, pensamiento y discurso desorganizado; que pueden aparecer desde la población no clínica hasta trastornos francamente psicóticos. De modo que, más que trastornos para los que se puedan establecer criterios, se considera que los “incidentes psicóticos” como parte de un continuo pueden ser potenciados por factores genéticos y ambientales.

En el presente trabajo se empleará como referencia el DSM-5 (APA, 2014) para el diagnóstico de los pacientes, no obstante, se consideran también relevantes los aspectos genéticos y ambientales como factores de riesgo y pronóstico funcional en la esquizofrenia.

De acuerdo con el DSM-5 (APA, 2014) la esquizofrenia puede ser considerada un síndrome constituido por experiencias subjetivas, alteraciones funcionales y un curso variable de la enfermedad, en el que participan factores ambientales y genéticos (Marcsisin, Gannon & Rosenstock, 2017). Se considera que en la esquizofrenia se pueden presentar tres tipos de síntomas: síntomas positivos, negativos y cognitivos (Marcsisin et al., 2017):

- Síntomas positivos: Percepciones, pensamientos y comportamientos presentes en la psicosis y que no se observan en ausencia de esta, se

incluyen alucinaciones, delirios, discurso y comportamiento desorganizados y agitación.

- Síntomas negativos: Ausencia de pensamientos, comportamientos y sentimientos normales, por ejemplo, anhedonia, apatía, pasividad, asocialidad, aplanamiento emocional y alogia.
- Síntomas cognitivos: Dificultades en atención, memoria, funciones ejecutivas, fluidez y cognición social.

De acuerdo con el DSM-5 los trastornos psicóticos son de tipo heterogéneo y la gravedad de los síntomas tiene un valor pronóstico, principalmente los del estado de ánimo. Actualmente el diagnóstico de la esquizofrenia *“conlleva la identificación de una constelación de signos y síntomas asociados con un deterioro del funcionamiento laboral o social”* (APA, 2014, p. 100).

Según el DSM-5, la esquizofrenia tiene una duración mínima de 6 meses y debe cumplir con al menos tres síntomas de los indicados abajo y de éstos al menos uno debe ser de los tres primeros (APA, 2014).

- Delirios: creencias inflexibles que no pueden ser desmentidas a pesar de que se presenten pruebas, el sujeto es el objeto central de esos pensamientos.
- Alucinaciones: alteraciones en la percepción en cualquier modalidad, pero principalmente auditiva, son experiencias vívidas y no se tiene control sobre ellas.
- Pensamiento (discurso) desorganizado: la persona salta de un tema a otro y las respuestas a las preguntas pueden tener relación con lo que se pregunta, pero de forma indirecta, en ocasiones el lenguaje es ininteligible y puede semejar un tipo de afasia.
- Comportamiento motor desorganizado o anómalo: el comportamiento puede ser en ocasiones infantilizado o agitado, no hay control ejecutivo de

las acciones. Además, se puede presentar falta de reactividad al entorno (catatonía), que puede presentarse como mutismo, cese de movimiento, negación a seguir instrucciones o exceso de movimiento sin objetivo aparente.

- Síntomas negativos: expresión emotiva disminuida, disminución en las actividades realizadas por iniciativa propia y con un propósito (apatía/abulia), reducción del habla (alogia), disminución en la capacidad para sentir placer o recordar sensaciones placenteras, reducción en la sociabilidad (asociabilidad).

1.2. Síntomas de la esquizofrenia

Se ha propuesto que pueden considerarse 8 dimensiones para caracterizar de mejor manera los síntomas de la esquizofrenia, 5 dimensiones que describen los síntomas característicos (síntomas motores, delirios, alucinaciones, trastorno del pensamiento formal y síntomas negativos); una dimensión para describir las alteraciones cognitivas y dos dimensiones más para describir síntomas maníacos y depresivos (Barch et al., 2013). No obstante se piensa que hay dos tipos de síntomas característicos que definen a la esquizofrenia, síntomas positivos y síntomas negativos, los primeros se presentan durante las fases agudas de la enfermedad y durante el curso crónico de la misma, entre los síntomas incluidos en esta categoría se encuentran los delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado y comportamiento catatónico o desorganizado; por otra parte, cuando no se atraviesa por una fase aguda, los síntomas predominantes son los negativos y cognitivos que explican en parte las repercusiones sobre el funcionamiento de los pacientes (Schulz et al., 2016).

Uno de los instrumentos más utilizados, en el área de la psiquiatría, para la valoración de los síntomas característicos de la esquizofrenia es la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), que es una versión mejorada y extendida de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (Kay et al., 1990). La PANSS fue creada en los Estados Unidos de Norte América y después adaptada a la versión en español

(segundo idioma más hablado en ese país) en un intento por generar evidencia que sustentara la validez de aplicabilidad de la escala de forma intercultural e internacional, los hallazgos probaron que las versiones en inglés y en español son intercambiables y mantienen su validez con una r de 0.93 para los síntomas positivos y de 0.74 para los síntomas negativos, los índices de correlación con la escala original fueron de 0.92 para los síntomas positivos y 0.83 para los síntomas negativos (Kay et al., 1990).

En la práctica clínica es de gran importancia contar con herramientas que permitan tener noción, lo más objetiva posible, acerca del estado y evolución de la enfermedad, así como de los resultados de las intervenciones, en el caso de la esquizofrenia, la PANSS resulta ser una de las principales herramientas en tales menesteres. La escala considera desde ausencia de psicopatología hasta psicopatología extremadamente severa en un rango de 1 a 7, consta de 30 ítems, de los cuales algunos componen las subescalas de síntomas positivos y síntomas negativos, los demás ítems proporcionan información del grado de severidad de la enfermedad (Kay et al., 1990) por medio de las subescalas 1) cognitiva, 2) excitabilidad y 3) depresión/ansiedad, que se corresponden con las reportadas tradicionalmente (*Excited/Activation*, *Anxious-Depressed/Dysphoric* y *Disorganized/Autistic preoccupation*) por medio de análisis factoriales que han sido mencionados por Van den Oord et al. (2006). La PANSS se caracteriza por la capacidad para medir la presencia de los síntomas críticos para el diagnóstico de la enfermedad (considerados en el DSM-IV) y sirve como herramienta para el diagnóstico, también existe relación entre la disminución de la sintomatología en el PANSS y el estado de remisión de los pacientes, lo cual ha sido útil para evaluar el grado de efectividad de los tratamientos y ha servido como pronóstico del grado de afectación por la enfermedad; la utilidad de esta escala ha dado lugar a buscar la mejora en la eficiencia, por lo que se han realizado versiones breves como la PANSS-8 que considera 8 reactivos (P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5 y G9; Tabla 1) relacionados con los criterios de diagnóstico, y la PANSS-6 (P1, P2, P3, N1, N4 y N6; Tabla 1), ambas han demostrado tener características similares a la PANSS

en cuanto a consistencia interna, validez, sensibilidad al cambio y estabilidad (Lin et al., 2018).

Tabla 1 . Items por subescala de la Positive and Negative Syndrome Scale

Positiva

P1 - Delirios
P3 -Conducta alucinatoria
P5 - Grandiosidad
P6 - Susplicacia/Persecución
N7 - Pensamiento estereotipado
G1 - Preocupación somática
G9 - Contenido inusual del pensamiento
G12 - Falta de juicio y discernimiento

Negativa

N1 - Aplanamiento afectivo
N2 - Distanciamiento emocional
N3 - Rapport pobre
N4 - Retirada social apática/pasiva
N6 - Falta de espontaneidad y fluidez en la conversación
G7 - Retardo motor
G16 - Evitación social activa

Cognitiva

P2 - Desorganización conceptual
N5 - Dificultad para pensar en abstracto
G11 - Atención deficiente
G13 - Alteración de la voluntad
G15 - Preocupación
G10 - Desorientación

Exitabilidad

P4 - Excitación
P7 - Hostilidad
G8 - Falta de cooperación
G14 Pobre control de impulsos

Escala depresión/ansiedad

G2 - Ansiedad
G3 - Sentimientos de culpabilidad
G4 - Tensión
G6 - Depresión

Se ha visto que la subescala cognitiva cumple con estándares de confiabilidad y validez, asimismo, se ha probado que tiene un grado importante de relación con las subescalas de síntomas positivos y negativos (Bryson et al., 1999), no obstante, los indicadores que se toman en cuenta para la subescala cognitiva siguen siendo de tipo clínico, por lo cual es importante considerar la información que pueden aportar métodos más objetivos para la evaluación cognitiva al momento de una valoración integral de las diferentes dimensiones de síntomas de la esquizofrenia.

Ha habido investigadores que han estudiado la relación entre las dimensiones clínicas de la PANSS y el desempeño en pruebas cognitivas objetivas. Bryson et al. (1999) reportaron que al emplear pruebas como la *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-R; Wechsler, 1982), *Continuous Performance Task* (CPT; Loong, 1991), *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT; Brandt, 1991), memoria lógica de la *Wechsler Memory Scales-Abbreviated* (WMS-R; Wechsler, 1987) y errores perseverativos del *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST; Heaton et al., 1993), se han encontrado correlaciones significativas con tres modelos factoriales de componentes cognitivos de la PANSS que incluyen desorganización conceptual, dificultad en pensamiento abstracto, desorientación conceptual y fallas atencionales (Bryson, Bell, Greig, & Kaplan, 1999).

En las últimas décadas se ha observado una mayor aceptación de la hipótesis de que el estado cognitivo de los pacientes con esquizofrenia es un factor que se relaciona positivamente con los síntomas negativos (Green & Harvey, 2014; Lepage, Bodnar, & Bowie, 2014) y con la funcionalidad (Harvey, Reichenberg, Bowie, Patterson, & Heaton, 2010; Green, Kern, & Heaton, 2004; Fu, Czajkowski, Rund, & Torgalsbøen, 2017). Se ha reportado que los síntomas negativos, evaluados mediante el PANSS, se relacionan con deterioro funcional, de igual modo están presentes en pacientes con primer episodio, crónicos y ambulatorios (desempeño en la vida diaria y habilidades sociales) (Harvey et al., 2010). De tal manera, que el deterioro cognitivo y los síntomas negativos se han vuelto un factor

predictivo de la funcionalidad de los pacientes a largo plazo (Fu et al., 2017; Lepage et al., 2014). Se ha sugerido que la cognición y la funcionalidad pueden implicar un rasgo o habilidad que subyace a ambos.

En un estudio longitudinal de dos años en pacientes con diagnóstico temprano de esquizofrenia, en el que se empleó el índice compuesto del *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) *Consensus Cognitive Battery* (MCCB), el *Global Assessment of Functioning-Split version* (Split-GAF), la PANSS (sólo para la línea base) y la *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (compuesta por las subpruebas de vocabulario, semejanzas, diseño con cubos and matrices); los hallazgos reflejaron un deterioro cognitivo en pacientes con desarrollo temprano de esquizofrenia, pero que tal deterioro es estable a lo largo de 2 años, además de que sólo el índice general del PANSS tuvo un efecto predictor sobre el deterioro cognitivo, mientras que los índices de síntomas positivos y negativos del PANSS no fueron significativos al realizar un análisis de regresión múltiple (Teigset et al., 2018).

1.3. Epidemiología

La esquizofrenia tiene un pico de incidencia entre los 14 y 24 años, dicho trastorno parece tener mayor prevalencia en hombres que en mujeres, y el riesgo de ocurrencia es también mayor en hombres (Messias et al., 2007). Es un trastorno considerado entre las 15 principales causas de discapacidad a nivel mundial y a pesar de que puede clasificarse como un trastorno de baja prevalencia tiene un impacto económico considerable en la sociedad que va desde 0.2% a 1.65% del producto interno bruto (Moreno-Küstner et al., 2018). En los Estados Unidos de Norte América se ha calculado el costo directo (costos de servicios de salud) e indirecto (disminución de productividad por alteraciones funcionales en los pacientes) de la esquizofrenia y se ha estimado que el costo anual aproximado es de 23 billones de dólares, asimismo, el costo indirecto es el más considerable con aproximadamente 18,68 billones por año (Desai et al., 2013).

En un metaanálisis se reportó que la prevalencia de trastornos psicóticos a lo largo de la vida tiene una mediana de 7.49 por cada 1000 (Moreno-Küstner et al., 2018). En EU se ha estimado que la prevalencia de la esquizofrenia es de 0.3 a 1.6% (Desai et al., 2013). En México, entre los años 1995 y 2001, se registraron 13,507 casos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), de los cuales 51.01% eran mujeres y 48.99% hombres; la esquizofrenia fue la segunda causa de morbilidad (Jiménez Marcial & Velásquez Pérez, 2004). En un municipio de Querétaro se reportó una prevalencia de 19.74 por cada 1000, lo cual correspondería a 1.97% (Moreno-Küstner et al., 2018).

Actualmente se ha visto una disminución en el diagnóstico de la esquizofrenia, sin embargo esto puede deberse a que este se ha vuelto más riguroso y sensible, lo que puede implicar que algunos casos no sean diagnosticados como esquizofrenia o que se detecten tempranamente y no lleguen a requerir hospitalización siendo tratados en consulta externa de forma efectiva (Jiménez Marcial & Velásquez Pérez, 2004).

En un informe con datos de 2008 recolectados por medio del Instrumento de Evaluación de Sistemas de Salud Mental de la Organización Mundial de la Salud (IESM-OMS) se reportó que en México los hospitales psiquiátricos tienen capacidad para atender a 47 por cada 100,000 habitantes y entre la población atendida la esquizofrenia ocupa el segundo lugar de diagnóstico a nivel nacional con 26.5%, después de los trastornos de ánimo con 30.4%. Estos dos trastornos son los de mayor incidencia; el tercer lugar lo ocupa la morbilidad por uso de sustancias con 10.6%, lo cual es menos de la mitad que en el caso de esquizofrenia; al considerar la morbilidad por estado de la República, la esquizofrenia muestra variaciones en los primeros tres lugares (Organización Panamericana de la Salud [OPS] y Organización Mundial de la Salud [OMS], 2011).

1.4. Etiología de la esquizofrenia

El establecimiento de indicadores tempranos es relevante debido a que los síntomas subclínicos que se presentan previo al establecimiento de la enfermedad son de utilidad como predictores (Miret, Fatjó-Vilas, Peralta, & Fañanás, 2016). Existen diversos factores que parecen asociarse con la esquizofrenia, por ejemplo, anormalidades de tipo genético, neuroanatómico/neurofuncional, fisiológico y psicológico/cognitivo, no obstante, los hallazgos no son patognomónicos de la esquizofrenia y se traslapan con otras enfermedades (Ritsner & Gottesman, 2011). Por lo regular los sujetos con esquizofrenia tienden a presentar menor desempeño cognitivo, dificultades psicosociales, problemas con el consumo de sustancias y una historia de vida adversa (Messias et al., 2007).

Las implicaciones genéticas son un factor, aún en estudio, que resulta relevante para la comprensión de la etiología de la esquizofrenia, el planteamiento general puede ser que cuando existen anormalidades génicas, éstas derivan en productos funcionales defectuosos, los cuales pueden afectar el correcto funcionamiento de circuitos de neurotransmisores a nivel de SNC, lo que a su vez puede asociarse con presencia de sintomatología positiva, negativa, desorganizada o general de la esquizofrenia (Ritsner & Gottesman, 2011). Hosak y Hosakova (2015) realizaron una revisión en la que reportan que anormalidades en diversos genes se relacionan con la esquizofrenia, aunque su contribución es mínima (1%) y están más bien implicados en el neurodesarrollo y neuroplasticidad; las alteraciones genéticas se pueden presentar desde la meiosis y se deben a duplicaciones o supresiones (explica el 30% de la etiología) de un segmento de ADN, las supresiones tienen repercusiones más graves, mientras que defectos en la codificación y expresión de genes debido a alteraciones de tipo epigenético explican el 30% de la etiología. Se ha logrado identificar que algunos genes tienen especial relevancia en la esquizofrenia como el gen que codifica para la disbindina en el cromosoma 6, el que codifica para la neuroregulina 1 en el cromosoma 8, el gen DAAO ubicado en el cromosoma 12 y el gen G72 en el cromosoma 13 (Asociación Psiquiátrica Mexicana & Asociación Psiquiátrica de América Latina,

2014), asimismo, se ha visto que factores ambientales en interacción con factores genéticos contribuyen a un mayor riesgo de presentar esquizofrenia (APM & APAL, 2014), una posible explicación es su participación en la regulación de mecanismos epigenéticos, ya sea por eventos presentes en el periodo de gestación y nacimiento, condiciones sociodemográficas o alimentación (Hosak & Hosakova, 2015). No obstante, a pesar de la existencia de diversos genes candidatos, éstos no son exclusivos de la esquizofrenia y se comparten con otros padecimientos como el trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y trastorno esquizoafectivo (Ritsner & Gottesman, 2011).

1.4.1. Teoría dopaminérgica y glutamatérgica

Se han propuesto explicaciones acerca de la semiología de la esquizofrenia a partir de alteraciones en circuitos de neurotransmisores, las primeras teorías señalaban que las anomalías en concentraciones de dopamina (D) en regiones límbicas y prefrontales explicaban la presencia de síntomas positivos, negativos y cognitivos; posteriormente hubo propuestas que explican las alteraciones típicas de la esquizofrenia asociadas con anomalías en concentraciones de dopamina a partir de desconexión en circuitos glutamatérgicos (Keshavan et al., 2006; Stahl, 2013).

Se sugirió que los síntomas de la esquizofrenia se asociaban con una sobreactivación de circuitos dopaminérgicos, después se propuso la presencia de una desregulación en diferentes regiones, de modo que si en alguna región cerebral se podía observar hiperactivación, en otra se podría presentar hipoactivación, posteriormente se consideró que las implicaciones de la dopamina podían variar dependiendo de los subtipos de receptores, asimismo, se propuso que podía haber alteraciones a nivel presináptico, en los mecanismos de almacenamiento, liberación y recaptura (Keshavan et al., 2006). Si bien existen diferentes circuitos dopaminérgicos que interconectan regiones corticales, límbicas y del mesencéfalo, hay dos que han sido estrechamente asociados a la esquizofrenia, el circuito mesolímbico y el mesocortical; la hiperactividad

dopaminérgica del circuito mesolímbico daría cuenta de los síntomas positivos como las alucinaciones y los delirios, mientras que la hipoactividad dopaminérgica en regiones frontales se ha relacionado con la presencia de síntomas cognitivos y síntomas negativos, posteriormente se arrojó luz sobre la paradoja entre los circuitos mesocortical y mesolímbico mediante una propuesta que consideraba la interacción entre circuitos de glutamato y dopamina (Stahl, 2013).

Las propuestas basadas en las alteraciones de circuitos glutamatérgicos han demostrado ser más útiles que aquéllas que consideran solamente las anomalías observadas en circuitos dopaminérgicos para explicar las alteraciones asociadas a la esquizofrenia, por ejemplo, mediante sustancias que activa directamente al circuito dopaminérgico (metanfetaminas) se ha visto que se pueden inducir alucinaciones y delirios similares a los síntomas positivos que se observan en la esquizofrenia, no obstante mediante el uso de antagonistas glutamatérgicos como la ketamina y fenciclidina se han observado efectos similares a los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia (Keshavan et al., 2006; Stahl, 2013). Se ha propuesto que a partir de alteraciones en circuitos glutamatérgicos se pueden explicar las anomalías en los niveles de activación dopaminérgica de las vías mesolímbica y mesocortical, existe una vía directa en la que neuronas piramidales glutamatérgicas de regiones frontales transmiten información a interneuronas GABAérgicas que tienen un funcionamiento deficiente de receptores NMDA, por lo cual tienen una menor capacidad para inhibir a otras neuronas glutamatérgicas con las que hacen sinapsis en regiones axonales proximales, dichas neuronas glutamatérgicas muestran una hiperactivación y envían impulsos hacia neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (ATV) las cuales a su vez son sobreestimuladas y envían impulsos hacia el núcleo accumbens, y de este modo se explica la sobreactivación en la vía mesolímbica. En la vía indirecta una neurona glutamatérgica hace sinapsis con una interneurona GABAérgica que presenta receptores NMDA deficientes, dicha interneurona hace sinapsis con la región proximal del axón de otra neurona glutamatérgica, la cual muestra hiperactivación

y proyecta hacia una interneurona GABAérgica del ATV, ésta es hiperactivada y como consecuencia hay una sobreinhibición de las neuronas dopaminérgicas de la vía mesocortical, lo cual explica la hipoactividad dopaminérgica en regiones prefrontales (Stahl, 2013). Lo anterior explica en cierta medida la presencia síntomas positivos, negativos y cognitivos que se observan en la esquizofrenia a partir de un mismo tipo de alteración en interneuronas de regiones frontales.

También se considera que el endofenotipo es un factor importante en la etiología de la esquizofrenia, éste es heredable, y está presente incluso en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia y además se puede utilizar como un factor predictivo. Los endofenotipos pueden ser de tipo neurofisiológico, neuromotor, neurocognitivo, neuroanatómico, neurológico, de personalidad (Hosak & Hosakova, 2015) y conducta (APM & APAL, 2014), por ejemplo, anomalías en la forma del tálamo, aumento en el tamaño de los ventrículos laterales, disminución en el volumen del lóbulo de la ínsula y anomalías en la actividad de regiones prefrontales; anomalías fisiológicas en las ondas P300, potencial P50; fallas cognitivas en reconocimiento de rostros, percepción visual de formas, atención, memoria de trabajo verbal y visual, memoria declarativa, velocidad psicomotora y de escaneo visual, presentan relativamente un mejor desempeño en tareas visuales frente a las verbales (Ritsner & Gottesman, 2011); personalidad premórbida de tipo paranoide, esquizoide o esquizotípico; aislamiento social, expresividad afectiva disminuida y retardo en el desarrollo psicomotor (APM & APAL, 2014).

Existen trabajos que si bien no establecen causalidad, han encontrado relación entre el uso de cannabinoides y la esquizofrenia, por ejemplo, el uso durante la juventud se relaciona con el desarrollo de la enfermedad en la etapa adulta, también puede ser que estas sustancias generen efectos transitorios semejantes a los síntomas de los pacientes con esquizofrenia, o que detonen el trastorno en personas genéticamente susceptibles, en los que también se ha visto que el uso de cannabinoides induce un aumento de dopamina en el área prefrontal y en el

estriado. En los pacientes diagnosticados con esquizofrenia, pueden exacerbar los síntomas, inducir la recaída o acarrear consecuencias negativas en el curso de la enfermedad; se ha sugerido que los cannabinoides pueden causar efectos psicóticos por la susceptibilidad por polimorfismos como COMT y AKT1 (Hosak & Hosakova, 2015).

Asimismo, se ha visto que se pueden presentar dificultades de tipo socioeconómico desde etapas tempranas del desarrollo y que pueden estar relacionadas con una mayor probabilidad de presentar esquizofrenia. En un estudio realizado en Nottingham se encontró que personas que experimentaron situaciones socioeconómicas adversas al momento de nacer, considerando el tipo de vecindario y ocupación de los padres, presentaron mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia en la etapa adulta (Harrison et al., 2001); otras variables que se han visto relacionadas con la esquizofrenia son el desempleo, condiciones de vivienda no óptimas, bajo nivel educativo y desnutrición, así como las experiencias traumáticas de abuso sufrido en la infancia, disfunción familiar y la privación de contacto con los padres (Cantor-Graae, 2007).

1.5. Curso de la enfermedad

Los síntomas y las alteraciones cognitivas suelen variar a lo largo de los diferentes estadios de la esquizofrenia e incluso pueden ser diferenciados de otros trastornos, por ejemplo, el trastorno bipolar, ya que se ha visto que los pacientes con esquizofrenia muestran un mayor deterioro en etapa premórbida tanto en el estado cognitivo general como en el rendimiento académico (Lewandowski et al., 2011).

Una de las perspectivas teóricas que han intentado explicar la naturaleza de la esquizofrenia es la neurodegenerativa, que puede ser identificada desde los planteamientos iniciales de Kraepelin, dicha corriente propone que la esquizofrenia es una especie de demencia, esto es, una patología con base genética que implica un deterioro de tipo progresivo, sin embargo, no se contaba con evidencia

sólida que sustentara esta perspectiva, en parte debido a esto, recibió apoyo otra teoría que consideraba a la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo, no obstante, no se lograba dar cuenta de diversos aspectos de la patología, por ejemplo, el relativamente largo periodo de estabilidad entre eventos ambientales adversos de las etapas tempranas del desarrollo y la aparición de los síntomas clínicos, la progresiva alteración funcional, los cambios estructurales a nivel de SNC y la capacidad que tenían los fármacos para modificar el curso de la enfermedad, de modo que se ha sugerido la posibilidad de que en la esquizofrenia se presente una combinación de ambas posturas, es decir que hay una predisposición genética y que existe influencia de factores ambientales (Jarskog & Gilmore, 2006).

Existen alteraciones que están presentes en la esquizofrenia a lo largo de la evolución de la enfermedad y se pueden clasificar en tres niveles: 1) fase premórbida, 2) fase prodrómica y 3) fase psicótica (Harrow & Jobe, 2013; Miret et al., 2016). Se ha observado que las fases 1 y 2 pueden aparecer hasta 10 años antes de las primeras manifestaciones psicóticas; se ha propuesto que los síntomas característicos de la enfermedad pertenecen a un continuo ya que de la fase 1 se puede pasar a la 2, y de ésta a la 3, y en forma inversa de la 3 a la 2 y de esta a la 1 (Miret et al., 2016).

Asimismo, se ha considerado que la simple clasificación de la esquizofrenia a partir de la presencia de síntomas psiquiátricos es insuficiente, esto es sugerido incluso por la nueva clasificación en el DSM-5 del “espectro de la esquizofrenia”, en la que se alude a la importancia que la evaluación cognitiva puede tener para el establecimiento del diagnóstico, asimismo, se ha propuesto un modelo de estadios clínicos en el que se clasifican diferentes etapas de la enfermedad considerando aspectos biológicos personales, familiares y sociales que permitan una mayor utilidad clínica de los criterios de diagnóstico (McGorry, 2010; Ruiz-Iriondo, Salaberria, & Echeburúa, 2013). Se han propuesto cinco etapas (Ruiz-Iriondo

et al., 2013): 1) fase prepsicótica o prodrómica, 2) fase aguda, 3) periodo crítico, 4) fase subcrónica y 5) fase crónica.

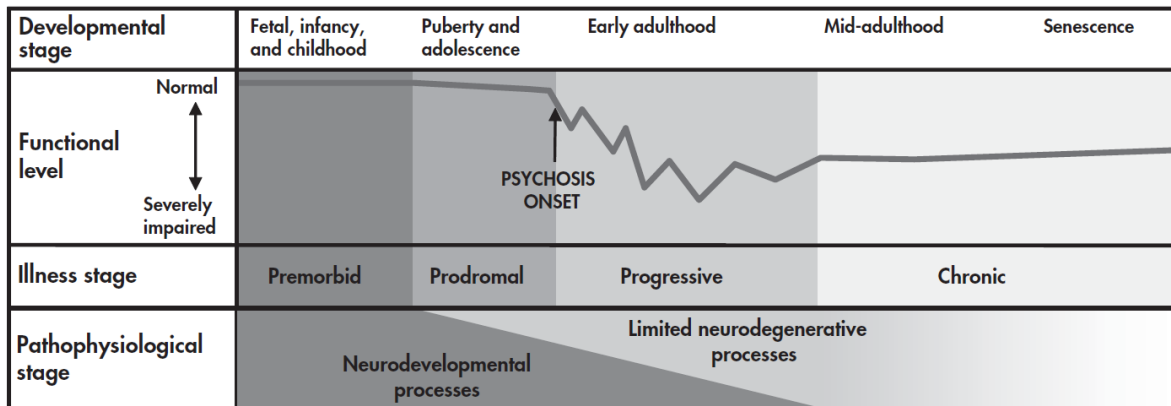


Figura 1. Propuesta de modelo neuroprogresivo. Crédito: Jarskog y Gilmore (2006)

1.5.1. Fase premórbida

Algunos autores proponen que los síntomas característicos de los pacientes con esquizofrenia se deben a alteraciones en el neurodesarrollo, se considera que dichas posturas guardan relación con los planteamientos iniciales de Kraepelin acerca de la *dementia praecox*; tales planteamientos son referidos como teorías del neurodesarrollo, desde esta perspectiva se plantea que se pueden presentar alteraciones en el desarrollo del SNC en periodos pre, perinatales e incluso en la adolescencia, lo cual puede resultar en alteraciones características de la esquizofrenia, esto debido a que se ha visto que personas con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia (por ejemplo, familiares de primer grado) presentan alteraciones similares a las que se presentan en los pacientes con diagnóstico establecido, sin embargo, dichas alteraciones no llegan a ser tan pronunciadas como en lo pacientes (Keshavan et al., 2006). Asimismo, se ha referido que estudios retrospectivos muestran que hay alteraciones cognitivas en la fase premórbida en sujetos que desarrollan esquizofrenia y que éstos pueden ser diferenciables de la población no clínica, por ejemplo, se presenta menor rendimiento académico que se va acentuando en años escolares más avanzados (Lewandowski et al., 2011). Tales alteraciones pueden darse tanto en la cognición

como en el comportamiento, se ha observado que las principales alteraciones se dan en memoria de trabajo (visual y verbal), memoria (hasta en el 83%) y lenguaje (alteraciones en la inteligibilidad), así como en atención, no obstante, se ha planteado que las alteraciones en esta última constituyen una medida poco sensible de la enfermedad y que están asociadas a los casos en los que existe vulnerabilidad genética (Keshavan et al., 2006). Otros autores consideran que también las alteraciones en velocidad de procesamiento son comunes en la etapa premórbida (Lewandowski et al., 2011). Se ha visto que si bien el CI no es un factor predictor, suele estar 10 puntos por debajo de los sujetos control (Lewandowski et al., 2011), asimismo, se ha llegado a pensar que incluso pueden haber anomalías morfológicas relacionadas con la enfermedad (malformaciones en orejas, paladar y rostro) (Keshavan et al., 2006).

a. Fase prodrómica

Los individuos en alto riesgo de desarrollar un trastorno psicótico pueden presentar síndrome psicótico breve intermitente, síntomas positivos atenuados, riesgo genético y disfunción global o personalidad esquizotípica previa (APM & APAL, 2014). Se presentan los síntomas específicos relacionados con la cognición, el pensamiento, el lenguaje y la acción motora; es importante considerar que los síntomas de esta fase tienen valor predictivo, ya que la transición a la psicosis llega a ser de 35.8% a los 3 años (Miret et al., 2016). Otras investigaciones estiman que es de 29.2% con un seguimiento promedio de 31 meses (Fusar-Poli et al., 2012).

La fase prodrómica es el periodo en el que las alteraciones se acentúan y existe una considerable probabilidad de que se establezca la enfermedad. Hay algunas diferencias respecto al grado de alteraciones que se presentan en esta etapa, así como respecto al tiempo en que dicho deterioro ocurre, sin embargo, se sabe que las alteraciones cognitivas suelen presentar un deterioro precipitado en el periodo de tiempo que precede a la aparición de la psicosis, de modo que al momento de la aparición del primer episodio psicótico, esto es, en el estado prodrómico

avanzado, los déficits cognitivos son evidentes en diferentes dominios; las alteraciones son presumiblemente progresivas en esta etapa y pueden repercutir en el CI general, como el funcionamiento ejecutivo, atención, memoria y velocidad de procesamiento (Lewandowski et al., 2011).

1.5.2. Fase aguda o psicótica

El diagnóstico en esta etapa no es estable debido a que la evolución puede derivar en distintas patologías con el paso del tiempo, por ello se suele emplear el término “psicosis” (APM & APAL, 2014). Como lo sugiere el nombre, la fase aguda es caracterizada por síntomas psicóticos, por lo que también se le conoce como fase psicótica (Miret et al., 2016), se estima que más de 40% inicia entre los 15 y 18 años (APM & APAL, 2014). Los síntomas llegan a ser tan agudos que normalmente se requiere hospitalización, en tal situación el manejo con antipsicóticos es considerado un factor fundamental para el tratamiento (Miret et al., 2016). Las recomendaciones son iniciar con una dosis baja y aumentar paulatinamente hasta alcanzar los niveles adecuados, no obstante, esto puede ser más difícil en adolescentes debido a cuestiones metabólicas (APM & APAL, 2014). Se estima que en la mitad de los pacientes la aparición de los síntomas puede darse de manera gradual a lo largo de varios meses o años, mientras que para la otra mitad los síntomas pueden aparecer de manera abrupta en el transcurso de días o semanas, y a medida que la enfermedad progresa se observa decremento en la funcionalidad, si bien los síntomas más salientes son los delirios, alucinaciones y desorganización, los síntomas que más contribuyen en el deterioro funcional son las alteraciones cognitivas y los síntomas negativos (Perkins et al., 2006). Los efectos adversos pueden ser más graves en pacientes jóvenes, ya que se puede interrumpir o retrasar el desarrollo (APM & APAL, 2014). Se estima que una vez establecida la enfermedad sigue un periodo de progresión que se estabiliza a los 5-10 años (McGlashan, 1988; Perkins et al., 2006). Algunos autores consideran importante encontrar la forma de intervención adecuada entre los 2 y 5 primeros años desde el inicio del padecimiento, de otro modo las consecuencias son más graves, asimismo, es importante llevar una supervisión adecuada en este periodo debido al alto riesgo de recaídas, el cual se estima que

es del 50% de los pacientes en los primeros 18 meses y del 80% antes de los 5 años (APM & APAL, 2014).

1.5.3. Periodo crítico

Posteriormente al primer episodio psicótico se pueden presentar tres estados sintomáticos: 1) estado sintomático básico reversible, 2) estado prodrómico que puede derivar en otro evento agudo y 3) estado básico post-psicótico irreversible con síntomas de nivel 1 y 2 permanentes e irreversibles (Miret et al., 2016). Puede haber un deterioro cognitivo moderado (que impide alcanzar el nivel premórbido), aislamiento social y conductas disruptivas, así como un alto riesgo de abandono del tratamiento, recaídas y suicidio (Ruiz-Iriondo et al., 2013).

1.5.4. Fase subcrónica

Ocurren numerosas recaídas, hay deterioro progresivo, tanto a nivel físico como psicológico (Ruiz-Iriondo et al., 2013).

1.5.5. Fase crónica

Puede considerarse a la esquizofrenia crónica como una condición clínica en la que se requiere de un tratamiento a largo plazo, lo cual implica que la relación entre paciente y clínico se extiende largo tiempo con la finalidad de optimizar los resultados del tratamiento y el malestar del paciente (Miller et al., 2006). La esquizofrenia se puede considerar como crónica cuando han transcurrido más de 5 años del diagnóstico de la enfermedad, hay mala evolución y varias recaídas, se observa empobrecimiento de la expresión emocional, reducción en las capacidades de pensamiento y lenguaje, falta de energía, dificultad para experimentar interés o placer, incapacidad para establecer relaciones cercanas y problemas en concentración y atención (más evidentes en el contexto social) (Ruiz-Iriondo et al., 2013).

2. COGNICIÓN EN ESQUIZOFRENIA

2.1. Neuroanatomía y neurofisiología

2.1.1. Aspectos estructurales y funcionales

Los estudios *post mortem* y el desarrollo de técnicas de imagenología han permitido que haya una importante cantidad de estudios que pretenden caracterizar las anormalidades estructurales y funcionales a nivel de SNC y relacionarlas con factores cognitivos, emocionales y conductuales (APM & APAL, 2014; Villa Rodríguez, Navarro Calvillo, & Villaseñor Cabrera, 2016).

Los pacientes pueden presentar anormalidades en el volumen de sustancia gris (APM & APAL, 2014; Brandt et al., 2015), por ejemplo, mediante el uso de imagenología estructural se ha encontrado que los pacientes con esquizofrenia presentan diversas anormalidades morfológicas a nivel de SNC en regiones frontales (APM & APAL, 2014; Fuster, 2015), a saber, la zona prefrontal dorsolateral, orbitofrontal, y la corteza cingulada, no obstante, las alteraciones no se limitan a estas áreas ya que se han encontrado alteraciones en regiones límbicas y paralímbicas (Fuster, 2015), algunos de los hallazgos más consistentes son el agrandamiento de los ventrículos cerebrales, presencia de *cavum septum pellucidum* (puede ser indicador de anormalidades en estructuras que lo rodean), disminución de volumen en estructuras corticales como el cuerpo calloso, hipocampo, giro temporal medial izquierdo, giro temporal superior izquierdo, giro frontal medial izquierdo, giro parahipocampal izquierdo, giro temporal superior derecho, mientras que hay un moderado acuerdo respecto a la disminución de volumen en estriado y tálamo (APM & APAL, 2014). También se han observado alteraciones microscópicas, a saber, disminución y malformación de espinas dendríticas en la corteza prefrontal, la capa 3 de otras regiones frontales y la corteza cingulada (Fuster, 2015). Asimismo, hay datos que parecen sugerir que el tipo de anormalidades estructurales pueden diferir por la edad de establecimiento de la enfermedad, ya que se ha encontrado que el volumen cortical en pacientes con esquizofrenia de establecimiento en la infancia tiende a ser más grande,

principalmente en el lóbulo frontal y temporal, mientras que en pacientes con mayor edad ocurre lo opuesto, observándose adelgazamiento de la corteza (Baribeau & Anagnostou, 2013).

También se han encontrado anomalías en sustancia blanca (Brandt et al., 2015), lo cual implica que existen problemas de conectividad. Algunos hallazgos consistentes indican alteraciones en 1) el fascículo uncinado, que conecta regiones basales de los lóbulos frontal y temporal; 2) en el fascículo del cíngulo (en pacientes de larga evolución), que conecta regiones ventromediales del lóbulo frontal, así como estructuras del prosencéfalo basal con regiones de la corteza anterior, medial y posterior del giro del cíngulo, con el giro parahipocámpal la formación del hipocampo; y 3) en el fascículo arcuato que conecta estructuras corticales de las regiones temporal y parietal con áreas frontales asociadas al lenguaje (APM & APAL, 2014). De modo que, debido a la desconexión de diversas áreas corticales de las regiones frontal y temporal se sugiere que habría fallas en la transmisión de información, las alucinaciones auditivas podrían explicarse por fallas en la transmisión desde el área de Broca hacia regiones posteriores asociadas con el automonitoreo; las experiencias de control y reemplazo de voluntad serían explicadas por fallas en la transmisión desde regiones frontales y del giro del cíngulo hacia áreas posteriores asociadas con el automonitoreo; en ambos casos habría un reconocimiento erróneo de que los estímulos han sido generados desde una fuente externa (APM & APAL, 2014).

En un recuento breve de los hallazgos más relevantes que se han logrado mediante el uso de herramientas como la resonancia magnética funcional (RMF) se refiere que las alucinaciones audio-verbales se asocian con menor actividad en el giro temporal superior y mayor actividad en el área de Broca; la percepción de la experiencia alucinatoria como real se asocia con la activación del núcleo accumbens y desactivación de la corteza del cíngulo posterior; durante tareas cognitivas de tipo ejecutivo se observa menor activación en corteza prefrontal, corteza rostral/dorsal del cíngulo anterior y tálamo izquierdo; la ideación delirante y

la percepción distorsionada han sido asociadas con alteraciones en las vías de conexión entre corteza prefrontal derecha u otras áreas frontales y aumento en la actividad de la amígdala; el procesamiento de estímulos emocionales; asimismo, se ha visto que hay menor activación de la amígdala ante la presencia de estímulos emocionales (APM & APAL, 2014). Mediante estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) se ha encontrado que los síntomas negativos, las alteraciones cognitivas y el pensamiento desorganizado se asocian con alteraciones en la perfusión en corteza prefrontal, mientras que los síntomas positivos han sido asociados con alteraciones en la perfusión en el lóbulo temporal medial (APM & APAL, 2014).

2.1.2. Neurobiología y cognición

Las alteraciones a nivel de SNC en la esquizofrenia involucran diversas estructuras, tanto corticales como subcorticales, como se ha visto, la disfunción en regiones frontales está asociada de manera importante con los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas que se presentan en la esquizofrenia. A partir de estudios con técnicas de imagen funcional se ha visto que los pacientes presentan hipoactividad en regiones frontales, por lo que requieren mayor esfuerzo para la realización de tareas cognitivas, lo cual se expresa como hiperactivación de regiones frontales, sin embargo, los pacientes no pueden mantener tal esfuerzo durante tiempos prolongados, por lo que después se observa que hay hipoactivación de las regiones reclutadas para la realización de las tareas cognitivas (Stahl, 2013). Se ha visto que anomalías en el circuito dopaminérgico mesocortical en regiones de la corteza prefrontal dorsolateral se asocian con fallas en memoria de trabajo y también se ha encontrado que existe relación entre la disfunción dopaminérgica en el hipocampo y la generalización del aprendizaje (Moustafa et al., 2016). A continuación, se comenta sobre circuitos neuronales que involucran a las principales estructuras asociadas con las alteraciones características de la esquizofrenia.

- **Circuito corteza prefrontal dorsal (CPFD)-estriato-talámico:** Estudios mediante PET han documentado déficits metabólicos simultáneos en la CPFD y en los ganglios basales, dichas alteraciones en la CPFD se asocian con una reducción en la transmisión de dopamina, por ejemplo, mediante el uso del ^{11}C -labeled NNC-112 (ligando de receptores D_1) se ha visto que hay incremento en la disponibilidad de receptores D_1 en la CPFD y esto ha sido asociado con fallas en memoria de trabajo, asimismo, mediante PET se ha visto que la reducción en la activación de la CPFD se acompaña de un aumento en la función dopaminérgica en el estriado (Jarskog & Robbins, 2006). Las alteraciones asociadas con hipofrontalidad de la CPFD son fallas en funciones ejecutivas como flexibilidad (WCST), inhibición de respuestas aprendidas previamente (*Trail Making Test B*), planeación (*Tower of London* [ToL]), atención alternante (Orellana et al., 2006) y memoria de trabajo (Jarskog & Robbins, 2006), respecto a esta última se ha visto que es una de las principales alteraciones en la esquizofrenia.
- **Circuito prefrontal-cingulado anterior:** Existen diversas conexiones entre la corteza cingulada anterior (CCA) y la CPFD, así como con otras estructuras corticales como la corteza orbitofrontal y temporal, y estructuras subcorticales como la amígdala, la ínsula y la corteza parahipocampal. La CCA es un centro de asociación que participa en procesos cognitivos complejos como la regulación emocional, la motivación y la atención, asimismo, se ha visto que junto con la CPFD participa en la resolución de problemas y automonitoreo. En pacientes con esquizofrenia existe hipoactividad en CCA, así como disminución en la densidad de interneuronas GABAérgicas en la capa 2 de la corteza, lo cual se ha asociado con fallas en tareas con componente atencional, comúnmente encontradas en los pacientes con esquizofrenia (Jarskog & Robbins, 2006).
- **Circuito CCA-estriato-talámico:** En la CCA se incluye el córtex prefrontal medial, además participan estructuras como la CPFDL, la COF, el

hipocampo y la corteza parietal; este circuito se encuentra relacionado con la iniciación de la respuesta, motivación, selección e inhibición; las alteraciones se relacionan con apatía, afecto aplanado (en afectación bilateral) y fallas en inhibición; se ha visto que las lesiones en CCA se relacionan con fallas en el desempeño en la prueba de Stroop, las fallas en dicha prueba también han sido asociadas con el pensamiento desorganizado (Orellana et al., 2006).

- **Circuito frontotemporal:** En el lóbulo temporal se encuentran estructuras como el hipocampo, la amígdala y la corteza perirrinal en la región mesial, mientras que en la porción no mesial se hallan estructuras como los giros temporales superior, medio e inferior y el polo temporal anterior. Las regiones mesiales mantienen conexiones con la CPFV de forma directa e indirecta, esto último por medio del circuito de Papez, ya que las conexiones llegan a la CCA y de ahí a la CPFV (Jarskog & Robbins, 2006).
- **Circuito COF-estriato-talámico:** Fallas en este circuito se han asociado con desinhibición (tareas “Go-NoGo”), alteraciones en autodirección, motivación, olfato, afectividad (irritabilidad y falta de empatía) y toma de decisiones, especialmente si está implicado un factor emotivo (Orellana et al., 2006).

2.2. Neuropsicología de la esquizofrenia

Se ha visto que existe una presentación sintomática muy variada en pacientes con trastornos psicóticos, incluso en pacientes con un mismo diagnóstico, por lo cual se ha propuesto una aproximación multidimensional con propósitos de investigación en la que se pretende analizar la interacción entre diferentes factores como la clínica, cognición, conducta e indicadores neurobiológicos (Ritsner, 2011). Cada vez es más claro que se requieren tomar en cuenta aspectos cognitivos para una mejor comprensión y abordaje de la enfermedad, por ejemplo, el DSM-5 reconoce la utilidad de la valoración cognitiva para la realización de diagnóstico

diferencial (APA, 2014) y se ha señalado que las alteraciones cognitivas se pueden considerar un factor pronóstico funcional importante (Villa Rodríguez et al., 2016).

La neuropsicología tiene tres objetivos respecto al trastorno esquizofrénico, que son: 1) identificar los aspectos cognitivos que subyacen a la patología, 2) realizar diagnóstico diferencial y 3) monitorear la evolución cognitiva durante el tratamiento. Existe cierto patrón de alteraciones cognitivas características de los pacientes con esquizofrenia, se estima que hasta el 70% de los pacientes presenta fallas en atención, memoria, velocidad de procesamiento, formación de conceptos, función ejecutiva y motora (Green & Harvey, 2014; Reichenberg et al., 2009; Villa Rodríguez et al. 2016). De manera general podrían señalarse tres dominios cognitivos afectados: atención, memoria y funciones ejecutivas.

2.2.1. Atención

Se considera que la atención tiene implicaciones ejecutivas importantes, sin embargo, requiere que se le trate de forma independiente debido a su participación en diversos procesos cognitivos, por lo que en este apartado se procurará tratar sólo de la atención y se hablará de las funciones ejecutivas en un apartado independiente.

De acuerdo con Fuster (2003) la atención es entendida como la asignación de recursos disponibles y necesarios para el procesamiento de estímulos específicos, requiere de componentes excitatorios e inhibitorios tanto a nivel cortical como subcortical. Se reconocen diferentes componentes atencionales que presumiblemente están organizados de manera jerárquica, primero un estado de alerta, que requiere de la participación de la formación reticular activadora ascendente por medio de sistemas colinérgicos los cuales tienen sitios de afinidad tanto a nivel cortical como subcortical (Fuster, 2003; Petersen & Posner, 2012); después podemos identificar a un sistema de orientación (Petersen & Posner, 2012) cuya respuesta al ambiente se ajusta dependiendo de los esquemas de

respuesta al ambiente adquiridos previamente (*feedforward*) y dependiendo de los ajustes sensoriales necesarios debidos a las particularidades ambientales que influyan en el momento en que ocurre la respuesta (*feedbackward*) (Fuster, 2003); se puede enfocar un estímulo específico gracias a una red de estructuras formada por componentes sensoriales y motores tanto a nivel cortical (lóbulo parietal y campos motores visuales) como subcortical, que se influyen mutuamente de modo que se favorece la percepción y análisis de estímulos específicos al mismo tiempo que se inhiben otros estímulos irrelevantes o incompatibles con el elemento que se está focalizando (Fuster, 2003; Petersen & Posner, 2012). Existe una participación complementaria entre regiones prefrontales dorsolaterales, implicadas en el control top-down al inicio de una tarea y en la capacidad para cambiar de tarea, y regiones frontales mediales (se ha considerado la participación de la ínsula) asociadas con el automonitoreo y mantenimiento del set en una tarea y entre tareas, esto último más relacionado con un sistema cíngulo-opercular (Petersen & Posner, 2012). Hay que considerar que la focalización puede pasar a un estado de “consciencia”, sin embargo, para ello se requiere que se sume la participación de otras regiones, como son la zona medial del lóbulo prefrontal y la corteza cingulada anterior, las cuales también están asociadas con la regulación tanto cognitiva como emocional (Petersen & Posner, 2012). La atención puede ser dividida conceptualmente en cinco componentes que han sido identificados a partir de alteraciones patológicas (Fuster, 2015):

1. Alerta: los cambios en el estado de alerta han sido asociados con daño en la convexidad prefrontal lateral, se ha visto que los pacientes presentan poco o ningún interés en el ambiente, como consecuencia el paciente participan menos en el entorno social. Las alteraciones se atribuyen a falta o disminución de la energía/empuje/vitalidad (del inglés *drive*), que se refleja en una disminución del comportamiento espontáneo y el grado de consciencia sobre el entorno, así como un menor interés en asuntos cotidianos. Pueden observarse condiciones similares cuando hay alteraciones en la formación reticular a nivel de mesencéfalo.

2. Set atencional: Es entendido como la preparación de los recursos neuronales para un estímulo sensorial esperado o para una respuesta motora durante el curso de una tarea ejecutiva. Esta función cognitiva depende de aspectos temporales y espaciales y requiere de la participación de otras habilidades cognitivas como la percepción, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. El propósito del set perceptual y el set motor es que el desempeño dirigido a objetivos sea más eficiente. Las personas con lesiones en regiones frontales no son capaces de cambiar el set atencional, esto se ha valorado mediante tareas que requieren de la categorización de elementos percibidos sensorialmente de acuerdo con criterios temporales que cambian de acuerdo con ciertas reglas. También se ha visto que personas con lesión en regiones frontales orbitomediales e incluso en regiones no frontales fallan en este tipo de tareas.

3. Atención espacial: la corteza prefrontal tiene conexiones eferentes con áreas sensoriales que son preparadas para cambios anticipados en *inputs* sensoriales que resultan de movimientos que implican cambios en la percepción. Participan dos componentes importantes, el set atencional y la continua interacción entre la percepción y el comportamiento. Las alteraciones asociadas con anomalías en la atención espacial son fallas en la exploración/búsqueda visual, de modo que la examinación visual es aleatoria, no sistemática, propensa a iteraciones y pueden haber tiempos prolongados de fijación de la mirada en áreas particulares del campo visual, los planes de búsqueda en un hemisferio pueden ser entorpecidos (comúnmente debido a daño en regiones prefrontales contralaterales), pueden haber fallas para corregir movimientos oculares erróneos o innecesarios. Puede encontrarse negligencia contralateral cuando ocurren lesiones en regiones prefrontales y más comúnmente en regiones parietales, lo cual sugiere la existencia de una red neuronal implicada en la atención espacial. La lateralidad juega un papel importante, en lesiones frontales del lado izquierdo se observa mayor propensión a

mostrar un déficit ante instrucciones verbales, mientras que cuando hay lesiones frontales del lado derecho hay mayor propensión a mostrar déficits cuando las instrucciones son provistas por vía visual.

4. Atención sostenida: La capacidad para mantener la concentración en un hilo de acción o de pensamiento, los déficits suelen ser más evidentes cuando la duración y la complejidad de las operaciones mentales son mayores, asimismo, se observa mayor dificultad para sostener el foco atencional sobre representaciones internas. Las tareas que evalúan memoria de trabajo son un ejemplo de actividades que requieren de un foco atencional sostenido de un evento o estímulo reciente para la consecución de una meta.
5. Control de interferencia: Capacidad para resistir la interferencia del set atencional que proviene de estímulos irrelevantes tanto externos como internos (representaciones o impulsos) que normalmente serían ignorados o suprimidos. Las fallas en el control de interferencia se asocian con alteraciones en la corteza orbitofrontal y pueden explicar los errores en tareas de flexibilidad (requieren mantener en mente el principio de clasificación de figuras visuales), de memoria a corto plazo, de detección y secuenciación, de planeación y de inhibición de automatismos.

2.2.2. Memoria

La memoria se refiere a una especie de “colección” de representaciones que se forman a partir de experiencias pasadas y que pueden manifestarse de forma consciente cuando el individuo es capaz de expresar experiencias personales o conocimiento impersonal, y de forma inconsciente por medio de la conducta (Rains & Campos, 2004). La memoria se puede clasificar por contenido, para lo cual se consideran dos sistemas: 1) la memoria explícita (declarativa) que hace referencia a las representaciones de tipo episódico (personal) y semántico (impersonal), esto es, de hechos y conceptos, y 2) la memoria implícita (no declarativa) en la cual se incluyen habilidades motoras (andar en bicicleta),

habilidades perceptuales (leer en espejo), habilidades cognitivas (un método para resolución problemas), aprendizaje no asociativo (habitación/sensibilización), condicionamiento clásico y el *priming* (Baddeley, Eysenck, & Anderson, 2015; Rains & Campos, 2004). También se puede clasificar en términos de su capacidad y duración en cuatro sistemas disociables (Baddeley et al., 2002): 1) el registro se refiere a un tipo de memoria de muy corta duración (milisegundos) en la que la información permanece brevemente y después se desvanece; 2) memoria a corto plazo se refiere a la capacidad para mantener una cantidad limitada de información por un breve periodo de tiempo (Baddeley et al., 2015; Rains & Campos, 2004), 3) memoria reciente o de duración intermedia, es considerada un periodo intermedio entre la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo, la duración va de segundos a minutos y 4) en la memoria a largo plazo se considera que existe una gran capacidad de almacenamiento y que las representaciones se pueden mantener por años (Rains & Campos, 2004), en este tipo de memoria es en el que se ha realizado la clasificación diferencial entre memoria declarativa y no declarativa (Baddeley et al., 2015).

2.2.3. Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son entendidas como la capacidad para formular un objetivo, elaborar y ejecutar las estrategias para alcanzar dicho objetivo de forma voluntaria (Lezak et al., 2012). Las funciones ejecutivas son una serie de capacidades cognitivas agrupadas que se han relacionado principalmente con los lóbulos frontales, aunque hay más estructuras corticales y subcorticales que participan de forma importante en tales procesos; algunos aspectos cognitivos considerados como parte de las funciones ejecutivas son el razonamiento, solución de problemas, formación de conceptos, memoria de trabajo, inhibición, memoria prospectiva, flexibilidad mental, organización temporal (Ardila et al., 2017; Orellana et al., 2006). Las funciones ejecutivas son característicamente alteradas en la esquizofrenia, se ha evaluado el compromiso de tales funciones mediante pruebas neuropsicológicas, por ejemplo, el WCST y la Torre de Hanoi, las cuales son asociadas con flexibilidad y planeación respectivamente (Goldberg

& Weinberger, 1988). Se ha visto que las alteraciones relacionadas con funciones ejecutivas están asociadas principalmente a tres circuitos que implican regiones prefrontales, cuerpo estriado y tálamo (Orellana et al., 2006). A continuación, se describen las funciones ejecutivas que se han visto más consistentemente afectadas en la esquizofrenia (Fuster, 2015):

- Memoria de trabajo: se define como la habilidad para retener una unidad de información para la ejecución prospectiva de una acción que depende de dicha información, ya sea que la acción trate de un acto motor, una operación mental o una porción de lenguaje hablado. Puede entenderse como la atención sostenida focalizada en una representación interna. La memoria de trabajo es una función cognitiva muy relevante que está implicada en la integración temporal de otros aspectos cognitivos como el razonamiento, el lenguaje y el comportamiento dirigido a metas. Las fallas en memoria de trabajo están asociadas con alteraciones en la corteza prefrontal lateral, existen diversas tareas que ponen a prueba la memoria de trabajo, por ejemplo, tareas de demora de la respuesta tanto si la información es visual, auditiva o kinestésica. Si bien, la memoria de trabajo no es específica de alguna modalidad de información ni se puede asociar a una región cerebral claramente definida, se ha observado que lesiones frontales del lado izquierdo se asocian con fallas en tareas que implican información verbal y lesiones frontales del lado derecho se relacionan con fallas en memoria de trabajo con ítems no verbales, asimismo, se ha visto que lesiones en el área motora visual se relacionan con fallas en tareas de movimientos sacádicos guiados por memoria espacial. La interferencia puede explicar en parte las fallas que algunas personas presentan, sin embargo, aun cuando se controlan las posibles fuentes de interferencia, algunos siguen presentando fallas en memoria de trabajo y cabe destacar que no muestran fallas en tareas de memoria a corto plazo.

- **Planeación:** es concebida como la capacidad de formular planes de secuencias de acción para ser ejecutados a futuro, por lo cual se entiende como una función cognitiva de tipo prospectivo en la que participan de forma importante otros componentes cognitivos y anímicos como la atención, memoria prospectiva, inhibición y motivación (apatía y falta de vitalidad afectan el desempeño en tareas ejecutivas), de modo que si existen fallas en dichos componentes también se observarán alteraciones en la planeación. Se ha propuesto que la “falta de prospección” o “concretismo” explica en gran medida las fallas que se pueden presentar en planeación, las cuales suelen ser más evidentes en tareas que requieren de una programación interna del comportamiento a ejecutar. Las fallas en planeación pueden estar asociadas con lesiones en la región prefrontal lateral izquierda debido a la mayor propensión a presentar fallas en pacientes con este tipo de lesiones.

2.3. Evaluación de la cognición en esquizofrenia

Han habido diferentes esfuerzos por comprender las alteraciones cognitivas que se presentan en la esquizofrenia, desde la aplicación, en los años 70, de escalas como la Batería Luria Nebraska, la Batería Halstead-Reitan y la Escala de Inteligencia de Wechsler (Cuesta et al., 2000). Se han empleado diferentes pruebas para evaluar aspectos como flexibilidad, planeación, atención y memoria, entre otras (Grant & Beck, 2009; Harvey et al., 2010).

Después del año 2000 surgió el “*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery (MCCB)*”, desarrollado por el *National Institute of Mental Health* en Estados Unidos (Nuechterlein et al., 2008), que a diferencia de las pruebas empleadas anteriormente, fue construido específicamente para evaluar a pacientes con esquizofrenia (Green et al., 2004), además de que en ella se ha incluido una escala para cognición social, la cual se considera un dominio independiente que

puede ser por sí mismo un factor de pronóstico funcional (Villa Rodríguez et al., 2016). El MCCB es producto de un esfuerzo por crear un instrumento que permita medir de manera confiable los cambios cognitivos debidos al tratamiento farmacológico en ensayos clínicos con pacientes con esquizofrenia; la escala incluye 10 pruebas que miden 7 dominios cognitivos que se ven alterados comúnmente en pacientes con esquizofrenia: 1) velocidad de procesamiento, 2) memoria de trabajo, 3) razonamiento y resolución de problemas, 4) aprendizaje visual, 5) aprendizaje verbal, 6) cognición social y 7) atención (Nuechterlein et al., 2008; (Rodriguez-Jimenez et al., 2013).

2.3.1. Cognición y sintomatología psiquiátrica

Han habido hallazgos heterogéneos y a veces contradictorios acerca de la relación entre cognición y síntomas positivos y negativos, se ha buscado establecer relaciones entre el desempeño cognitivo en las tareas del MCCB y el grado de síntomas positivos y negativos presentes en la población general que no llega cumplir criterios para la esquizofrenia, se ha encontrado que no hay relación entre el desempeño cognitivo y los síntomas positivos (Korponay et al., 2014). Algunos han señalado que los síntomas positivos guardan poca relación con el deterioro cognitivo, sin embargo se ha reportado que existe relación entre los síntomas positivos y el desempeño cognitivo a los de 5 años de seguimiento en dominios como las funciones ejecutivas, memoria espacial, concentración/velocidad y cognición global (Lin et al., 2014). Se ha reportado que existe correlación positiva entre síntomas negativos y el desempeño en el WCST y tareas de memoria (Addington & Addington, 2002); en otros casos que existe relación entre síntomas negativos y funcionamiento ejecutivo y memoria de trabajo verbal y que los síntomas positivos se asocian con memoria visual (Shmukler et al., 2015). Se ha visto que en pacientes crónicos hay mayor deterioro cognitivo asociado con los síntomas negativos (Moustafa et al., 2016). Se ha sugerido que existe relación entre el desempeño cognitivo y los síntomas psiquiátricos de forma diferencial, por ejemplo, los síntomas positivos estarían más asociados con la atención y los síntomas negativos con el aprendizaje (Moustafa et al., 2016). No obstante,

hablando en términos generales, lo más consistente es que los síntomas negativos repercuten en funciones cognitivas que tienen impacto en el funcionamiento de la vida diaria, mientras que los síntomas positivos no se asocian con alteraciones en el funcionamiento (Addington & Addington, 2002; Lin et al., 2014; Moustafa et al., 2016; Palmer et al., 2009).

3. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y LAS ALTERACIONES COGNITIVAS

3.1. Cognición en pacientes de corta evolución

Como se ha comentado anteriormente, los pacientes con esquizofrenia suelen presentar alteraciones en diversos dominios cognitivos. Albus et al. (1996) encontraron que en una muestra de 27 pacientes con esquizofrenia que habían cursado con un primer episodio psicótico, el desempeño cognitivo se ubicó entre 0.6 y 1 puntuación estándar por debajo del grupo control en abstracción/flexibilidad, procesamiento visoespacial, memoria visual, memoria de trabajo verbal; -1.1 puntuaciones z en tareas con componentes de atención selectiva y sostenida; -1.3 en memoria/aprendizaje verbal; y -2.2 en tareas de velocidad de procesamiento con componentes de coordinación visuomotora e inhibición de respuestas automatizadas. Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt y Andreasen (1999) reportaron que en una muestra de 93 pacientes captados después de ser hospitalizados tras presentar el primer episodio psicótico, se encontraron deficiencias significativas respecto a un grupo control en inhibición, flexibilidad, memoria de trabajo, memoria verbal y visual, visuoconstrucción, velocidad de procesamiento (tareas con componentes de atención alternante, coordinación visuomotora, lectura, memoria semántica) y razonamiento verbal y visual. Addington, Brooks y Addington (2003) evaluaron a una muestra de 312 pacientes con primer episodio psicótico, de los cuales 124 fueron diagnosticados con esquizofrenia (39.7%), 120 con trastorno esquizofreniforme (38.5%), 5 con trastorno delirante (1.6%), 12 con episodio psicótico breve (3.9%), 44 con trastorno psicótico no especificado (14.1%) y 7 con trastorno psicótico inducido por

sustancias (2.2%); reportaron déficits estadísticamente significativos respecto al grupo control en fluidez fonológica y semántica, en memoria verbal, memoria visual, visuopercepción, visuomotricidad, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo verbal, flexibilidad y atención sostenida. Galderisi et al. (2009) observaron que, en pacientes con 2 o menos años transcurridos desde el establecimiento de la enfermedad, el desempeño cognitivo se encontró entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de sujetos control en tareas de memoria, velocidad de procesamiento y velocidad de respuesta, mientras que en flexibilidad se ubicaron a -0.88 DE.

En un meta-análisis se estudiaron las alteraciones que se presentan en pacientes con esquizofrenia en diferentes dominios cognitivos, a saber, memoria verbal, memoria no verbal, atención (velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y vigilancia), habilidad cognitiva general, funciones de lenguaje, habilidades visoespaciales, memoria verbal demorada, aprendizaje, funcionamiento ejecutivo, cognición social y habilidades motoras; se reportó que hay deficiencias en un rango de moderado a grave en todos los dominios respecto a sujetos control, el tamaño del efecto medio reflejó mayor deterioro en el dominio de memoria verbal, principalmente en tareas con componentes de codificación; el segundo lugar fue el dominio de velocidad de procesamiento, principalmente la tarea de codificación de símbolos con una desviación media estandarizada de -1.59, también se encontró que las tareas de denominación de colores del Stroop y el TMT tuvieron un tamaño del efecto considerable; el dominio en el que se encontró menor grado de alteración con tamaño del efecto medio fue el de habilidades motoras con tareas que incluyen componentes de velocidad y destreza motora; asimismo, es importante resaltar que a pesar de que en el dominio de funcionamiento ejecutivo sólo se incluyó información sobre el WCST, el tamaño del efecto fue grande (Mesholam-Gately et al., 2009).

3.2. Cognición en pacientes de larga evolución.

Al evaluar a una muestra de pacientes con edad promedio de 30 años, con esquizofrenia de tipo crónico, cuya primera hospitalización había sido en promedio a la edad de 22 años, se encontró que el desempeño en memoria inmediata (span atencional), atención sostenida y memoria visual se ubicó entre 0.5 y 1 DE por debajo de un grupo control, mientras que, en velocidad de procesamiento, procesamiento visuoespacial, razonamiento y procesamiento verbal, abstracción y flexibilidad se observó un desempeño entre 1 y 2 DE por debajo del grupo control y en memoria/aprendizaje verbal el desempeño se ubicó a 2.5 DE por debajo del grupo control (Albus, et al., 1996). En un estudio se reportó que en pacientes con un curso de la enfermedad de aproximadamente 13.9 años se observó un desempeño significativamente menor en el funcionamiento ejecutivo (fluidez, inhibición de respuestas, tiempo de ejecución en tareas de planificación), memoria verbal y no verbal, tiempo de reacción en tareas atencionales y velocidad de procesamiento (Hughes et al., 2003). En otro estudio realizado en pacientes con aproximadamente 20 años transcurridos desde el establecimiento de la enfermedad se reportó un desempeño significativamente menor respecto a un grupo control en velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y visual (Pietrzak et al., 2009). Rodríguez-Jimenez, et al. (2015) evaluaron a una muestra de pacientes con esquizofrenia con una duración promedio de 17.1 años, emplearon el MCCB y encontraron diferencias significativas respecto a un grupo control en todos los dominios de la prueba, el desempeño de los pacientes osciló entre 1 y 2 DE por debajo del grupo control, los dominios cognitivos más afectados fueron el aprendizaje verbal y visual, mientras que los menos afectados fueron razonamiento/resolución de problemas y cognición social.

En un metaanálisis realizado se reportó que al analizar los efectos cognitivos a largo plazo en pacientes con esquizofrenia, se observó mayor tamaño del efecto en tareas con componentes de memoria inmediata y lenguaje, mientras que los dominios que tuvieron menor tamaño del efecto fueron memoria por

reconocimiento, atención, seguidas por habilidades motoras y percepción (Irani et al., 2011).

3.3. Diferencias entre pacientes de corta y larga evolución.

Albus, et al. (1996) encontraron que los pacientes con primer episodio se desempeñaban significativamente mejor que pacientes con esquizofrenia crónica en tareas de flexibilidad. En un estudio en el que se compararon pacientes con un episodio psicótico y pacientes con múltiples episodios se reportó mejor desempeño por parte de los pacientes con un episodio psicótico en abstracción, flexibilidad, visuoconstrucción y memoria visual, se realizó una evaluación al año de seguimiento de los pacientes con primer episodio y además de las funciones mencionadas, también hubo diferencias en memoria verbal respecto a los pacientes con episodios múltiples (Addington & Addington, 2002). Si bien en el estudio mencionado no se analizaron estrictamente diferencias por tiempo de evolución, el hecho de que haya pacientes con múltiples episodios hace probable que haya transcurrido mayor tiempo para que se presenten dichos episodios.

En un estudio realizado por Braw et al. (2007), se reportó que al comparar una muestra con primer episodio psicótico (en promedio 24 meses desde el primer episodio) contra una muestra con episodios múltiples (en promedio 64 meses desde el primer episodio), se observó que los pacientes con primer episodio psicótico se desempeñaron significativamente mejor en velocidad psicomotora, reconocimiento de patrones, memoria de trabajo asociada con la complejidad del estímulo (6 y 8 dígitos), flexibilidad y tiempo de ejecución en tareas de planeación ("*subsequent thinking time*"). Por otra parte Barder et al. (2013) observaron que hay mejoría en el desempeño de pacientes con esquizofrenia en velocidad de respuesta motora, memoria de trabajo e impulsividad en un estudio de medidas repetidas en el que hicieron un seguimiento por 5 años.

Se han realizado estudios empleando el MCCB, que actualmente es uno de los instrumentos de evaluación cognitiva más prometedores en esquizofrenia, por

ejemplo, en la estandarización española del MCCB (Rodríguez-Jimenez et al., 2012) se realizaron comparaciones considerando los rangos de edad de 20–39, 40–49 y 50–59 y se reportó que a mayor edad se presentan mayores alteraciones cognitivas en todos los dominios de la prueba. Asimismo, en la estandarización china (Shi et al., 2015) se observó algo similar, pero con rangos de edad de 20–29, 30–39, 40–49 y 50–59, siendo el grupo de mayor edad el más afectado. Rodríguez-Jimenez et al. (2019) evaluaron a 106 pacientes con primer episodio de esquizofrenia, con tiempo de evolución promedio de 0.7 años, y a 293 con esquizofrenia crónica, con tiempo de evolución promedio de 17.1 años, reportaron que ambos grupos de pacientes tuvieron un desempeño de 1 a 2 DE por debajo del grupo control, y que los pacientes con primer episodio tuvieron mejor desempeño que los pacientes con esquizofrenia crónica en las tareas de aprendizaje verbal y aprendizaje visual, mientras que en la tarea de atención CPT-IP tuvieron desempeño más bajo. Por otra parte, McCleery et al. (2014) realizaron un estudio empleando el MCCB, en el que compararon el desempeño de pacientes con primer episodio de esquizofrenia y pacientes con esquizofrenia crónica y reportaron que no haber encontrado diferencias significativas entre los grupos. Lo anterior sugiere que puede haber hallazgos contradictorios respecto a si se encuentran diferencias o no entre pacientes de corta y larga evolución, e incluso en los casos en los que hay diferencias la dirección de los resultados puede ser distinta.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esquizofrenia es un trastorno con repercusiones importantes sobre la capacidad funcional y entre las enfermedades mentales tiende a ocupar el segundo lugar de incidencia. Aún hay muchos aspectos pendientes por dilucidar, especialmente en el terreno cognitivo, por ejemplo, en el DSM-5 (APA, 2014) se plantea de forma muy superficial que las diferencias cognitivas ayudan a establecer diagnóstico diferencial en el espectro de la esquizofrenia, pero no se

tienen claros los criterios al respecto. Además, es necesario aportar mayor evidencia en cuanto a las características neuropsicológicas de la esquizofrenia ya que junto con la sintomatología negativa se considera un factor predictor del funcionamiento de los pacientes en la vida diaria.

Se ha propuesto que los síntomas negativos guardan mayor relación con la cognición, mientras que se ha considerado que los síntomas positivos no tienen tanta relevancia, no obstante, muchas veces las evaluaciones que se realizan no son suficientemente amplias y la relevancia de los síntomas, tanto positivos como negativos podría permanecer aún poco clara. Asimismo, se sabe que la esquizofrenia tiene repercusiones importantes sobre el funcionamiento de los pacientes, pero no se tiene suficiente evidencia objetiva que permita tener un conocimiento preciso de los dominios funcionales afectados y su relación con la cognición. Es por esa razón que en este trabajo nos planteamos las siguientes preguntas:

- a) ¿Existen diferencias cognitivas entre pacientes de corta y larga evolución en los dominios de velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal, visual, memoria de trabajo, razonamiento, cognición social, planeación, flexibilidad e inhibición de respuestas automatizadas?
- b) ¿Cómo es la relación entre el desempeño cognitivo y los síntomas negativos y positivos?
- c) ¿Cuál es la relación entre el desempeño cognitivo de los pacientes con esquizofrenia y el funcionamiento en la vida diaria?

5. JUSTIFICACIÓN

La relevancia teórica del presente trabajo consiste en la posibilidad de que los datos aportados permitan colaborar a disipar controversias y clarificar la relación que las características cognitivas tienen con variables como el tiempo de evolución, los principales síntomas clínicos (positivos y negativos) y el grado de percepción de la dificultad funcional que tienen los pacientes.

Si bien existen diversos estudios acerca de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia, en la mayoría se suelen emplear baterías heterogéneas que muchas veces no hacen posible una integración adecuada de los hallazgos respecto al tema y la comparación con otros reportes de investigación. El presente trabajo empleará una batería de desarrollo relativamente reciente que ha sido diseñada para la evaluación de pacientes con esquizofrenia. De igual modo se incluyen otras pruebas para la valoración del funcionamiento ejecutivo que permita una valoración integral respecto a los diferentes dominios cognitivos que suelen estar afectados. Otra ventaja del presente trabajo es el empleo de un instrumento más objetivo para la evaluación de las alteraciones funcionales en la vida diaria de los pacientes que la valoración meramente clínica.

6. OBJETIVOS

Para responder a nuestras preguntas de investigación planteamos cubrir los siguientes objetivos:

- Objetivo general.
 - Analizar la interacción que la cognición tiene con el tiempo de evolución, síntomas positivos y negativos y funcionalidad.
- Objetivos específicos.
 - Comparar el perfil cognitivo entre pacientes de corta y larga evolución.

- Analizar la relación entre desempeño cognitivo y síntomas positivos y negativos.
- Analizar la relación entre desempeño cognitivo y funcionamiento de la vida diaria.

7. HIPÓTESIS

1. Los pacientes de corta y larga evolución difieren en la gravedad de las alteraciones cognitivas en los dominios de velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal, visual, memoria de trabajo, razonamiento, cognición social, planeación, flexibilidad e inhibición de respuestas automatizadas.
2. El desempeño cognitivo se relaciona de forma diferencial con los síntomas negativos y positivos.
3. El desempeño cognitivo se relaciona de manera diferencial con las áreas de funcionamiento de autonomía, actividad laboral, ocio y cognición.

8. MÉTODO

Muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia, se evaluaron 20 pacientes de corta evolución (hasta 5 años transcurridos desde el primer episodio psicótico) y 30 pacientes de larga evolución (más de 5 años transcurridos desde el primer episodio psicótico).

Médicos psiquiatras del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM) invitaron a participar en el estudio a pacientes de la clínica de esquizofrenia, se les entregó un consentimiento informado en consideración a los procedimientos aprobados por el Comité de Investigación y Ética de la institución y

de acuerdo con los criterios internacionales de la declaración de Helsinki (American Medical Association, 2014).

Crterios

- **Criterios de Inclusión**
 - Que tuvieran diagnóstico de esquizofrenia
 - Educación básica concluida.
- **Criterios de exclusión**
 - Que tuvieran un CI estimado menor a 2 desviaciones estándar por debajo de la media medido a través de la prueba de vocabulario WAIS-III
 - Diagnóstico psiquiátrico o neurológico adicional a la esquizofrenia.
 - Que cursaran por un episodio psicótico o fase activa al momento de la evaluación.
 - Presentar alteración del estado de conciencia al momento de la evaluación.

Instrumentos

- Instrumentos para valoración neuropsicológica:
 - Tarea de *vocabulario* del WAIS-III, con la cual se obtenía un valor estimado del coeficiente intelectual total (CIT) del participante.
 - *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) *Consensus Cognitive Battery* (MCCB) versión para Centro y Sudamérica (Green & Harvey, 2014), que evalúa atención, memoria, habilidades visuoespaciales, velocidad de procesamiento e inteligencia emocional. Se decidió emplear dicha batería por su práctica aplicación, tolerabilidad por parte del paciente, adecuada consistencia y validez, y correlación entre puntajes y funcionamiento cotidiano (Tabla 1).

Tabla 1 . Dominios cognitivos y tareas del MCCB

	Trail Making Test, Parte A (TMT-A)
Velocidad de procesamiento	Subtest de codificación de símbolos de la Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS-SC)
	Fluencia verbal semántica: animales (Fluency)
Atención/Vigilancia	CPT-Versión de pares idénticos (CPT-IP)
Memoria de trabajo	Span espacial de la Weschler Memory Scale-III (WMS-SS)
	Letter-Number Span (LNS)
Aprendizaje verbal	Hopkins Verbal Learning Test-R (HVLTR)
Aprendizaje Visual	Brief Visuospatial Memory Test-R (BVRT-R)
Razonamiento y resolución de Problemas	Subtest de laberintos de la Neuropsychological Assessment Battery (NAB-Mazes)
Cognición Social	Control Emocional del Test de Inteligencia Emocional de Mayer- Salovey- Caruso (MSCEIT)

- *Tower of London* – ToL (Culbertson & Zillmer, 2001) para valorar habilidades en planeación e inhibición conductual, las cuales fueron 1) número de movimientos, 2) tiempo de ejecución y 3) violaciones a la regla.
- *Wisconsin Card Sorting Test* – WCST (Grant & Berg, 2001) que permite medir la abstracción y flexibilidad cognitiva, los índices que se emplearon fueron: 1) total de errores, 2) respuestas perseverativas y 3) respuestas de nivel conceptual.
- *Stroop Test* (Golden 2001) para evaluar la velocidad de respuesta en lectura de palabras, denominación de colores y la capacidad para inhibir conductas automatizadas.
- Escala del Síndrome Positivo y Negativo en Esquizofrenia - PANSS (Fresán et al., 2005), con la cual se evaluó la intensidad y frecuencia de los síntomas positivos, negativos y generales presentes en los pacientes al momento de la evaluación.
- Escala Breve de Evaluación del Funcionamiento - FAST, la cual ha demostrado ser un instrumento útil en la medición del deterioro funcional en pacientes con esquizofrenia. Es una escala breve de

fácil aplicación que consta de 24 ítems divididos en 6 áreas de funcionamiento: 1) autonomía, 2) actividad laboral, 3) funcionamiento cognitivo, 4) cuestiones financieras, 5) relaciones interpersonales y 6) el tiempo libre. Las puntuaciones van de 0 a 3, mayores puntuaciones reflejan un mayor deterioro funcional (Osorio-Martínez, 2017).

Diseño

El presente estudio es de tipo transversal correlacional.

Procedimiento.

Tras verificar los criterios de inclusión, se explicó el objetivo y procedimiento del estudio a los participantes, los cuales aceptaron y firmaron el consentimiento. La evaluación se realizó en una sola sesión en un cubículo del área de consulta externa del INPRF con adecuada iluminación y como mobiliario se contó con computadora, sillas y una mesa. Si el paciente se mostraba fatigado se le otorgaban 15 minutos de descanso y después se retomaba la evaluación. En la evaluación se invitaba al paciente a pasar al consultorio, se le explicaban los objetivos del proyecto de investigación, en qué consistía la evaluación (tareas de papel y lápiz, preguntas, respuestas en computadora, manipulación de materiales como cuentas, tarjetas, etc.), así como los posibles riesgos (fatiga y frustración) y beneficios (obtener un reporte sobre de la evaluación). Si el paciente aceptaba participar se le realizaba un breve cuestionario datos demográficos, antecedentes de enfermedades en la familia, evolución de la enfermedad y las condiciones actuales de su tratamiento. Posteriormente se realizaba la evaluación cognitiva, primero se aplicaba la tarea de vocabulario del WAIS-III para tener un estimado del CIT del participante, posteriormente se implementaba el MCCB, al final de la aplicación de la batería se le preguntaba al paciente si necesitaba algunos minutos de descanso (si no lo había requerido por sí mismo antes), después de lo cual se continuaba la evaluación con la aplicación del WCST, después la ToL y por último el Stroop. Posteriormente se empleaba la escala FAST para realizar

cuestionamientos a los participantes acerca de las dificultades que percibían para realizar actividades en diferentes áreas funcionales. Después de esto se daba por finalizada la sesión. La evaluación se realizó en una sesión y tuvo una duración aproximada de 2 h 30 min.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos demográficos se emplearon pruebas χ^2 y t de student. Se realizaron pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y se encontró que los datos del desempeño en las tareas cognitivas se distribuyen de manera normal en ambos grupos del estudio, por lo cual se optó por emplear un análisis multivariado (MANOVA) que es una prueba paramétrica que permite la comparación de grupos con más de una variable dependiente. Posteriormente se empleó la r Pearson para analizar las correlaciones entre el estado cognitivo de los pacientes y los síntomas positivos y negativos, de igual modo se realizaron correlaciones entre el desempeño cognitivo y la percepción de dificultades funcionales por parte de los pacientes en diferentes áreas de la vida diaria.

9. RESULTADOS

En ambos grupos se encontró que hay diferencias significativas en la edad y tiempo de evolución de la enfermedad entre los grupos de corta y larga evolución, lo cual es esperado. Mediante la prueba t se observó que no hay diferencias significativas en edad del primer episodio, escolaridad, puntuaciones de las escalas de síntomas positivos y negativos. Mediante la prueba χ^2 se observó que no hay relación entre tipo de evolución y variables como tipo de tratamiento farmacológico y género, lo cual indica que respecto a estos aspectos las muestras son comparables (Tabla 2).

Tabla 2 . Datos de la muestra

	Corta evolución	Larga evolución	<i>p</i>
n	20	30	
Masculino	70%	66.7%	0.8
Edad	26.55 (4.19)**	42.4 (13.29)	<0.01
Edad del primer episodio	23.8 (4.34)	26.93 (10.43)	0.15
Escolaridad	13.9 (2.97)	13.43 (3.27)	0.61
Tiempo de evolución	2.72 (1.56)**	15.43 (9.06)	<0.01
Síntomas positivos	19.69 (6.52)	20.14 (6.16)	0.83
Síntomas negativos	23.08 (7.49)	23.46 (7.92)	0.88
PANSS General	71.36 (13.56)	79.14 (16.71)	0.14
Antipsicóticos típicos	25%	23.3%	0.89

** Diferencias entre corta y larga evolución, $p < 0.01$.

Se emplearon puntuaciones *t* para las tareas cognitivas que componen la batería del MCCB, mientras que en las pruebas de WCST, ToL y Stroop, las puntuaciones directas fueron transformadas a puntuaciones *z*. Se realizó un análisis multivariado cuyos resultados indicaron que no hubo diferencias significativas entre grupos en los dominios evaluados mediante el MCCB, WCST y ToL (Tablas 3 y 4).

Se observó un mejor desempeño en las tres tareas del Stroop (lectura, color y palabra-color), cuyas puntuaciones estuvieron entre 0 y -0.5 DE por debajo de la media normativa (Tabla 4); en dos índices de la ToL (total correctas y tiempo total) las puntuaciones estuvieron entre -0.5 y -1 DE (Tabla 4); y en las tareas de span espacial y fluidez semántica del MCCB las puntuaciones fueron cercanas a la primera DE por debajo de la media (Tabla 3).

Las tareas en las que se observó un desempeño más bajo fueron el Trail Making Test y Cognición social del MCCB, con puntuaciones de entre -2 y -3 DE para ambos grupos (Tabla 3); en el índice de respuestas perseverativas del WCST se observaron puntuaciones de -3.09 y -3.27 DE para los pacientes de corta y larga evolución respectivamente (Tabla 4); mientras que en el índice de violaciones a la

regla de la ToL se observaron puntuaciones entre -4.96 y -4.38 DE para los pacientes de corta y larga evolución respectivamente (Tabla 4). En cuanto a las demás tareas, el desempeño se ubicó entre la primera y segunda DE.

Tabla 3. Desempeño en puntuaciones *t*

	<u>Corta evolución</u>		<u>Larga evolución</u>		<i>F</i>	<i>p</i>
	Media	DE	Media	DE		
Matrics Consensus Cognitive Battery						
Trail Making Test	21.95	16.70	28.57	13.07	2.46	0.12
Codificación de símbolos	31.90	13.22	31.93	13.07	0.00	0.99
Fluidez semántica	39.70	9.71	41.67	11.39	0.40	0.53
CPT-IP	30.30	10.83	32.63	14.24	0.39	0.54
Span espacial	42.50	10.59	42.43	12.94	0.00	0.98
Letras y números	34.85	11.24	34.83	10.10	0.00	1.00
Aprendizaje verbal	34.50	6.56	35.87	8.46	0.37	0.54
Aprendizaje visual	35.30	15.80	37.10	16.83	0.14	0.71
Razonamiento y planeación	36.20	10.65	39.63	10.87	1.22	0.28
Cognición social/manejo de emociones	27.00	6.60	25.80	8.41	0.29	0.59

Tabla 4. Desempeño en puntuaciones *z*

	<u>Corta evolución</u>		<u>Larga evolución</u>		<i>F</i>	<i>p</i>
	Media	DE	Media	DE		
Wisconsin Card Sorting Test						
Ensayos aplicados	-1.36	1.00	-1.64	0.87	0.87	0.36
Respuestas perseverativas	-3.09	3.72	-3.27	3.33	0.03	0.87
Porcentaje de respuestas conceptuales	-1.99	1.72	-2.17	1.41	0.13	0.72
Tower of London						
Total de movimientos	-1.18	1.44	-1.37	0.96	0.24	0.63
Total correctas	-0.69	0.85	-0.67	0.71	0.01	0.94
Tiempo Total	-0.92	1.39	-1.09	1.22	0.16	0.69
Violaciones a la regla	-4.96	9.82	-4.38	5.76	0.05	0.82
Stroop						
Palabra	-0.14	1.06	0.24	0.79	1.61	0.21
Color	-0.31	0.76	-0.45	0.60	0.45	0.51
Palabra-Color	-0.10	0.52	-0.40	0.53	3.09	0.09

Dado que no se encontraron diferencias significativas por tiempo de evolución, se decidió realizar correlaciones considerando a todos los participantes como un solo grupo. Al correlacionar el desempeño cognitivo y la sintomatología psiquiátrica se encontró que los síntomas positivos no se relacionan con el desempeño cognitivo; los síntomas negativos se correlacionan significativamente con tareas de velocidad de procesamiento, razonamiento, planeación, flexibilidad y abstracción; mientras que la puntuación total de la PANSS se relaciona con razonamiento, planeación y abstracción (Tabla 5).

Tabla 5. Correlaciones entre tareas cognitivas y síntomas clínicos

	___MCCB___		___WCST___	___ToL___
	Trail Making Test	Razonamiento y planeación	Respuestas perseverativas	% de respuestas conceptuales Tiempo Total
Síntomas negativos	-.334*	-.467**	-.366*	
Síntomas positivos				
General		-.330*		-.349* -.369*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Matrices Consensus Cognitive Battery (MCCB); Wisconsin Card Sorting Test (WCST); Tower of London (ToL).

Tabla 6. Correlaciones entre tareas cognitivas y áreas de dificultad funcional

	MCCB							WCST	ToL		
	Trail Making Test	Codificación de símbolos	Fluidez semántica	CPT-IP	Span espacial	Letras y números	Aprendizaje verbal	Razonamiento y planeación	Respuestas perseverativas	Porcentaje de respuestas conceptuales	Tiempo Total
Autonomía	-0.386**	-0.511**		-0.334*	-0.376*		-0.304*	-0.479**		-0.336*	-0.427**
Funcionamiento laboral				-0.318*							
Funcionamiento cognitivo		-0.414**				-0.446**	-0.471**		-0.446**		
Finanzas			-0.405**								
Relaciones interpersonales		-0.400**									
Ocio		-0.431**	-0.399**	-0.381**	-0.431**	-0.387**	-0.304*	-0.375*			
Puntuación total del FAST		-0.471**	-0.341*	-0.392**	-0.435**	-0.313*	-0.423**	-0.440**	-0.344*		

*p < 0.05, **p < 0.01. Matrics Consensus Cognitive Battery (MCCB); Wisconsin Card Sorting Test (WCST); Tower of London (ToL).

Asimismo, se analizó la relación entre las tareas cognitivas y la dificultad funcional percibida por los participantes y se encontró que la autonomía se relaciona significativamente y de forma negativa con el desempeño en Trail Making Test, codificación de símbolos, CPT-IP, span espacial, aprendizaje verbal, razonamiento/planeación, respuestas conceptuales y tiempo total en tareas de planeación; el funcionamiento laboral se asocia con el CPT-IP; las dificultades percibidas en cognición se relacionan con el desempeño en codificación de símbolos, letras y números, aprendizaje verbal y respuestas perseverativas; las dificultades en finanzas se relacionan con el desempeño en la tarea de fluidez; relaciones interpersonales con codificación de símbolos; ocio se asocia con tareas de fluidez en las que la exigencia del componente de búsqueda visual no es tan relevante, atención sostenida, memoria de trabajo, aprendizaje visual y verbal y razonamiento planeación; la puntuación total del FAST se asocia con el desempeño en fluidez, atención sostenida, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, planeación y flexibilidad (Tabla 6).

10. DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue analizar la interacción que la cognición tiene con el tiempo de evolución, síntomas positivos y negativos y funcionalidad. Se encontró que no existen diferencias por tiempo de evolución en dominios cognitivos como la atención, velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal y visual, memoria de trabajo verbal y visual, cognición social, razonamiento, planeación, flexibilidad e inhibición de respuestas automatizadas. Los resultados del presente estudio son consistentes con lo reportado por McCleery et al. (2014), no obstante, difieren de lo reportado en algunos trabajos que sugieren la existencia de diferencias por tiempo de evolución, por ejemplo al realizar comparaciones por grupo etario (Rodríguez-Jimenez et al., 2012; Shi et al., 2015) o entre pacientes clasificados como agudos o crónicos con tiempo promedio de evolución de 0.7 y 17 años respectivamente (Rodríguez-Jimenez et al., 2019), sin embargo, es necesario considerar que los grupos de participantes de Rodríguez-Jimenez et al. (2019) diferían significativamente en el tratamiento farmacológico y en los síntomas clínicos, tanto positivos como negativos, lo cual permite albergar cierta duda respecto a la participación de dichos factores en el desempeño cognitivo. Esto último resulta de gran importancia ya que la esquizofrenia es un trastorno complejo y para tener una mejor comprensión acerca de su naturaleza será necesario un abordaje desde una perspectiva que integre factores genéticos, neurobiológicos, clínicos, cognitivos y sociodemográficos, ya que éstos pueden influir en mayor o menor medida al entramado de signos y síntomas que se presentan en el trastorno.

Por lo tanto, en lo que al presente trabajo concierne, es posible decir que si bien, los resultados no son concluyentes, al menos permiten asegurar que cuando los pacientes con diferente tiempo de evolución son equivalentes en variables demográficas y clínicas, el desempeño cognitivo no difiere significativamente entre pacientes de corta y larga evolución, lo cual sugiere que los déficits cognitivos que se presentan en la esquizofrenia son estables a pesar del tiempo de evolución.

En cuanto a la interacción entre cognición y síntomas psiquiátricos los resultados difieren de la literatura respecto a que en el presente estudio no se encontró una relación significativa entre memoria y síntomas psiquiátricos (Addington & Addington, 2002; Lin et al., 2014), no obstante los resultados son consistentes con lo que se ha propuesto acerca de la relación entre síntomas negativos y tareas que requieren de una hábil manipulación motora (Zakzanis, 1998), así mismo, hay consistencia con lo que se ha encontrado acerca de que los síntomas negativos guardan mayor relación que los síntomas positivos con el desempeño cognitivo (Addington & Addington, 2002; Lin et al., 2014; Moustafa et al., 2016; Palmer et al., 2009).

Por otra parte, se ha planteado que las alteraciones cognitivas fungen un papel importante como predictores del funcionamiento a largo plazo (Fu et al., 2017; Lepage et al., 2014; Perkins et al., 2006), los presentes resultados sugieren que las implicaciones de las alteraciones cognitivas en la funcionalidad pueden ser de tipo diferencial, es decir, que ciertos dominios cognitivos pueden guardar mayor relación con alguna área funcional específica, lo cual puede depender en parte de las exigencias de las actividades en cada dominio funcional, por ejemplo, en el área de autonomía se contemplan actividades como detectar necesidades en el hogar, ir de compras y organización de actividades de la vida diaria. No obstante, resulta interesante señalar que la tarea de codificación de símbolos fue la que mostró relaciones significativas con un mayor número de dominios funcionales, en segundo lugar, podemos mencionar las tareas de CPT-IP y aprendizaje verbal, mientras que en tercer lugar fluidez semántica, letras y números y razonamiento y planeación. Lo cual sugiere que las dificultades funcionales percibidas por los pacientes se encuentran relacionadas con un menor desempeño cognitivo en velocidad de procesamiento y planeación con componentes de coordinación visuomotora, atención sostenida, aprendizaje verbal y memoria de trabajo verbal.

Estos resultados aportan evidencia más objetiva al conocimiento que se tiene acerca de la relación entre la cognición y las dificultades funcionales ya que, si bien, es sabido y aceptado que la cognición puede fungir como un predictor del funcionamiento a largo plazo, las valoraciones que se realizan suelen ser observaciones más bien de tipo clínico respecto al tipo de actividades de la vida diaria que son capaces de hacer (Lepage et al., 2014). Asimismo, los resultados permiten en cierto grado hacer una caracterización más precisa del modo en que el funcionamiento cognitivo se relaciona con las dificultades funcionales.

De manera adicional se considera importante comentar algunos hallazgos del presente estudio. Los resultados son consistentes con lo reportado en la literatura sobre el grado de alteración que se presenta en las funciones cognitivas (Galderisi et al., 2009; Mesholam-Gately et al., 2009), la mayor parte de las puntuaciones osciló entre 1 y 2 DE. En términos generales se observó que las funciones menos afectadas son la memoria de trabajo visual, lectura de palabras, denominación de colores, inhibición atencional, planeación y fluidez semántica; mientras que las más afectadas son aquéllas asociadas con velocidad de procesamiento con componentes de coordinación visuomotora y búsqueda visual, cognición social, flexibilidad e impulsividad.

En el dominio cognitivo de velocidad de procesamiento hay deficiencias que son más evidentes cuando las tareas tienen una implicación importante de componentes de coordinación visuomotora y búsqueda visual, mientras que se observan alteraciones más discretas cuando las tareas incluyen componentes de respuesta verbal y acceso al sistema semántico. Es posible sugerir que las fallas en las tareas de velocidad de procesamiento puedan ser explicadas en gran medida por dificultades específicas en búsqueda visual ya que se ha visto que el desempeño es mejor en tareas de destreza motora (Mesholam-Gately et al., 2009).

En el dominio de memoria de trabajo se observó que hay déficits más evidentes en tareas con componentes verbales que en aquéllas con componentes visuales, esto puede explicarse por fallas en codificación de memoria verbal Mesholam-Gately et al. (2009) y hace pensar que las deficiencias pueden ser más prominentes en tareas con componentes verbales que cuando se trata de contenido visual.

Por otra parte, el dominio de cognición social últimamente ha resultado de particular interés y se piensa que puede ser por sí mismo un factor de pronóstico funcional importante (Villa Rodríguez et al., 2016), no obstante, los presentes resultados no parecen apoyar dicha perspectiva, ya que si bien es una función en la que los pacientes obtienen puntuaciones muy bajas de forma consistente, no se encontró correlación con los síntomas psiquiátricos (positivos o negativos) o con las dificultades en el funcionamiento.

El presente estudio tuvo algunas limitaciones como el tamaño de la muestra, ya que se contó con una muestra de 20 participantes en el grupo de corta evolución y 30 participantes para el grupo de larga evolución, mientras que en estudios se han empleado muestras considerablemente más grandes, por ejemplo, la muestra que se estudió en el trabajo reportado por Rodriguez-Jimenez et al. (2019) estuvo compuesta por 106 pacientes en el grupo de primer episodio, 293 en el grupo crónico y emplearon un grupo control compuesto por 210 participantes. Asimismo, la muestra de este estudio estuvo constituida por pacientes captados en un solo hospital, mientras que en otros estudios se han empleado muestras provenientes de diferentes centros de salud mental. Otra limitación fue que no se empleó un grupo control, lo cual permitiría tener observaciones más precisas acerca del desempeño de los pacientes. La esquizofrenia es considerada un trastorno multifactorial en el que deberían considerarse aspectos genéticos, ambientales y psicosociales, clínicos, neurobiológicos y cognitivos, por lo cual se puede considerar como una limitación que en el presente trabajo, por falta de tiempo y recursos, sólo se hayan considerado aspectos clínicos y cognitivos.

Asimismo, existen algunos aspectos que sugieren la necesidad de realizar una estandarización de instrumentos como el MCCB en población mexicana para futuras investigaciones, en primer lugar, a pesar de haberse empleado la versión en español con corrección de los datos para Latinoamérica, los baremos no son completamente obtenidos de nuestra población; en segundo lugar se puede mencionar los resultados obtenidos, por ejemplo, los pacientes tuvieron un desempeño por debajo de 2 DE en la tarea de cognición social del MCCB, mientras que en otros estudios ha resultado incluso una fortaleza, esto hace pensar en una de dos opciones, que se requiere trabajar en una adaptación de la prueba para nuestra población o que el perfil de nuestros pacientes es diferente a lo que se ha reportado en otros lugares, por ejemplo, España (Rodríguez-Jimenez et al., 2019). Por lo anterior los resultados del presente trabajo no son concluyentes y resulta necesario realizar mayores indagaciones respecto al tema.

11. REFERENCIAS

- Addington, J., & Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 5.
- Addington, J., Brooks, B. L., & Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: Initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62(1–2), 59–64.
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00340-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00340-7)
- Albus, M., Hubmann, W., Ehrenberg, C., Forcht, U., Sobizack, E. M. N., Wahlheim, C., & Hecht, S. (1996). Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 7.
- Albus, M., Hubmann, W., Wahlheim, C., Sobizack, N., Franz, U., & Mohr, F. (1996). Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 94(2), 87–93.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09830.x>
- American Medical Association. (2014). Ethics in medical research and publication. *International journal of preventive medicine*, 5(9), 1073.
- APA. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5*. Editorial medica panamericana.
- Ardila, A., Bernal, B., & Rosselli, M. (2017). Executive Functions Brain System: An Activation Likelihood Estimation Meta-analytic Study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(4), 379–405. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx066>
- Asociación Psiquiátrica Mexicana, & Asociación Psiquiátrica de América Latina. (2014). Consenso Nacional y Guía de Práctica Clínica de la Asociación Psiquiátrica Mexicana y de la Asociación Psiquiátrica de América Latina para el tratamiento de las personas con esquizofrenia. *Salud Mental*, 37(Supl 1), 2–6.

- Baddeley, A., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2015). *Memory*. Psychology Press.
- Baddeley, A., Kopelman, M. D., & Wilson, B. A. (2002). *The handbook of memory disorders* (2nd ed.). John Wiley & Sons, Ltd.
- Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tandon, R., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: Relevance to DSM-5. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 15–20.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.027>
- Barder, H. E., Sundet, K., Rund, B. R., Evensen, J., Haahr, U., ten Velden Hegelstad, W., Joa, I., Johannessen, J. O., Langeveld, H., Larsen, T. K., Melle, I., Opjordsmoen, S., Røssberg, J. I., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., & Friis, S. (2013). Neurocognitive development in first episode psychosis 5years follow-up: Associations between illness severity and cognitive course. *Schizophrenia Research*, *149*(1–3), 63–69.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.016>
- Baribeau, D. A., & Anagnostou, E. (2013). A Comparison of Neuroimaging Findings in Childhood Onset Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: A Review of the Literature. *Frontiers in Psychiatry*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00175>
- Brandt, C. L., Doan, N. T., Tønnesen, S., Agartz, I., Hugdahl, K., Melle, I., Andreassen, O. A., & Westlye, L. T. (2015). Assessing brain structural associations with working memory related brain patterns in schizophrenia and healthy controls using linked independent component analysis. *NeuroImage: Clinical*, *9*, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.010>
- Braw, Y., Bloch, Y., Mendelovich, S., Ratzoni, G., Gal, G., Harari, H., Tripto, A., & Levkovitz, Y. (2007). Cognition in Young Schizophrenia Outpatients: Comparison of First-Episode With

- Multiepisodic Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 544–554.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbm115>
- Bryson, G., Bell, M., Greig, T., & Kaplan, E. (1999). Internal consistency, temporal stability and neuropsychological correlates of three cognitive components of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophrenia Research*, 38(1), 27–35.
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00004-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00004-3)
- Cantor-Graae, E. (2007). The contribution of social factors to the development of schizophrenia: A review of recent findings. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 52(5), 277–286.
- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Zarzuela, A. (2000). Neuropsicología y esquizofrenia Neuropsychology and schizophrenia. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 23.
- Desai, P. R., Lawson, K. A., Barner, J. C., & Rascati, K. L. (2013). Estimating the direct and indirect costs for community-dwelling patients with schizophrenia: Schizophrenia-related costs for community-dwellers. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*, 4(4), 187–194.
<https://doi.org/10.1111/jphs.12027>
- Fu, S., Czajkowski, N., Rund, B. R., & Torgalsbøen, A.-K. (2017). The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 190, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.002>
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., & McGuire, P. (2012). Predicting Psychosis: Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 10.
- Fuster, J. M. (2003). *Cortex and mind* (1st ed.). Oxford University Press.
- Fuster, J. M. (2015). *The prefrontal cortex* (5th ed.). Elsevier Academic Press.
- Galderisi, S., Davidson, M., Kahn, R. S., Mucci, A., Boter, H., Gheorghe, M. D., Rybakowski, J. K., Libiger, J., Dollfus, S., López-Ibor, J. J., Peuskens, J., Hranov, L. G., & Fleischhacker, W. W.

- (2009). Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: The EUFEST study. *Schizophrenia Research*, 115(2–3), 104–114.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.022>
- Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1988). Probing Prefrontal Function in Schizophrenia With Neuropsychological Paradigms. *SCHIZOPHRENIA BULLETIN*, 14(2), 179–183.
- Grant, P. M., & Beck, A. T. (2009). Defeatist Beliefs as a Mediator of Cognitive Impairment, Negative Symptoms, and Functioning in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(4), 798–806. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn008>
- Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(1), e1–e9.
<https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.02.001>
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72(1), 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>
- Harrison, G., Gunnell, D., Glazebrook, C., Page, K., & Kwiecinski, R. (2001). Association between schizophrenia and social inequality at birth: Case—control study. *The British Journal of Psychiatry*, 179(4), 346–350. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.4.346>
- Harrow, M., & Jobe, T. H. (2013). Does Long-Term Treatment of Schizophrenia With Antipsychotic Medications Facilitate Recovery? *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 962–965.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbt034>
- Harvey, P. D., Reichenberg, A., Bowie, C. R., Patterson, T. L., & Heaton, R. K. (2010). The course of Neuropsychological Performance and Functional Capacity in Older Patients with Schizophrenia: Influences of Previous history of long-term institutional Stay. *Biological psychiatry*, 67(10), 933–939. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.008>

- Hosak, L., & Hosakova, J. (2015). The complex etiology of schizophrenia-general state of the art. *Neuroendocrinol. Lett*, *36*(7), 631–637.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., O’Neil, S., Mathew, V., & Sharma, T. (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *59*(2–3), 137–146. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00393-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00393-0)
- Irani, F., Kalkstein, S., Moberg, E. A., & Moberg, P. J. (2011). Neuropsychological Performance in Older Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis of Cross-sectional and Longitudinal Studies. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(6), 1318–1326. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq057>
- Jarskog, L. F., & Gilmore, J. H. (2006). Neuroprogressive theories. En *Textbook of schizophrenia* (1st ed., pp. 137–149). American Psychiatric Publishing, Inc.
- Jarskog, L. F., & Robbins, T. W. (2006). Neuropathology and neural circuits implicated in schizophrenia. En *Textbook of schizophrenia* (1st ed., pp. 151–166). American Psychiatric Publishing, Inc.
- Jiménez Marcial, J., & Velásquez Pérez, L. (2004). Morbilidad en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” 1995-2001. *Gaceta médica de México*, *140*(2), 155–162.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., Vital-Herne, V., & Silva, L. (1990). The Positive and Negative Syndrome Scale-Spanish Adaptation. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *178*(8), 510–517.
- Keshavan, M. S., Gilbert, A. R., & Diwadkar, V. A. (2006). Neurodevelopmental theories. En *Textbook of schizophrenia* (1st ed., pp. 69–83). American Psychiatric Publishing, Inc.
- Korponay, C., Nitzburg, G. C., Malhotra, A. K., & DeRosse, P. (2014). Positive and negative subclinical symptoms and MCCB performance in non-psychiatric controls. *Schizophrenia Research: Cognition*, *1*(4), 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.09.002>

- Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: Clinical and functional outcomes in schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry, 59*(1), 5–12.
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Öngur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine, 41*(02), 225–241. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001042>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
- Lin, C.-Y., E Tsai, G., & Lane, H.-Y. (2014). Assessing and treating cognitive impairment in schizophrenia: Current and future. *Current pharmaceutical design, 20*(32), 5127–5138.
- Marcisin, M. J., Gannon, J. M., & Rosenstock, J. (Eds.). (2017). *Schizophrenia and related disorders*. Oxford University Press.
- McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F., Helleman, G. S., & Nuechterlein, K. H. (2014). Functioning in First-Episode Schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophrenia research, 157*(0), 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.039>
- McGlashan, T. H. (1988). A Selective Review of Recent North American Long-term Followup Studies of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 14*(4), 515–542. <https://doi.org/10.1093/schbul/14.4.515>
- McGorry, P. D. (2010). Staging in Neuropsychiatry: A Heuristic Model for Understanding, Prevention and Treatment. *Neurotoxicity Research, 18*(3–4), 244–255. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9179-x>
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology, 23*(3), 315–336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>

- Messias, E. L., Chen, C.-Y., & Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatric Clinics of North America*, 30(3), 323–338.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
- Miller, A. L., McEvoy, J. P., Jeste, D. V., & Marder, S. R. (2006). Treatment of chronic schizophrenia. En *Textbook of schizophrenia* (1st ed., pp. 365–381). American Psychiatric Publishing, Inc.
- Miret, S., Fatjó-Vilas, M., Peralta, V., & Fañanás, L. (2016). Síntomas básicos en la esquizofrenia, su estudio clínico y relevancia en investigación. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 9(2), 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.007>
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O’Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia: A Study of First-Episode Patients. *Archives of General Psychiatry*, 56(8), 749. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.8.749>
- Moreno-Küstner, B., Martín, C., & Pastor, L. (2018). Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLOS ONE*, 13(4), e0195687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195687>
- Moustafa, A. A., Garami, J. K., Mahlberg, J., Golembieski, J., Keri, S., Misiak, B., & Frydecka, D. (2016). Cognitive function in schizophrenia: Conflicting findings and future directions. *Reviews in the Neurosciences*, 27(4). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0060>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese III, F. J., & Gold, J. M. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213.

- Orellana, G., Slachevsky Ch, A., & Silva, J. R. (2006). Modelos neurocognitivos en la esquizofrenia: Rol del córtex prefrontal. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 44(1).
<https://doi.org/10.4067/S0717-92272006000100005>
- Organización Panamericana de la Salud, & Organización Mundial de la Salud. (2011). *IESM-OMS Informe sobre el sistema de salud mental en México*. 54.
http://www.who.int/mental_health/who_aims_country_reports/who_aims_report_mexico_es.pdf
- Osorio-Martínez, M. L. (2017). Esquizofrenia y funcionamiento: Medición con la escala breve de evaluación del funcionamiento y correlación con los años de enfermedad. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(1), 17. <https://doi.org/10.15381/anales.v78i1.13016>
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What Do We Know About Neuropsychological Aspects Of Schizophrenia? *Neuropsychology Review*, 19(3), 365–384.
<https://doi.org/10.1007/s11065-009-9109-y>
- Perkins, D. O., Liberman, J. A., & Lewis, S. (2006). First episode. En *Textbook of schizophrenia* (1st ed., pp. 353–364). American Psychiatric Publishing, Inc.
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), 73–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
- Pietrzak, R. H., Olver, J., Norman, T., Piskulic, D., Maruff, P., & Snyder, P. J. (2009). A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(7), 848–859. <https://doi.org/10.1080/13803390802592458>
- Rains, G. D., & Campos, V. (2004). *Principios de neuropsicología humana*. McGraw-Hill.

- Reichenberg, A., Harvey, P. D., Bowie, C. R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R. K., & Bromet, E. (2009). Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(5), 1022–1029.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn044>
- Ritsner, M., & Gottesman, I. I. (2011). The Schizophrenia Construct After 100 Years of Challenges. En *Handbook of schizophrenia spectrum disorders* (Vol. 1, pp. 1–44). Springer.
- Ritsner, M. S. (2011). Toward a Multidimensional Continuum Model of Functional Psychoses for Research Purposes. En *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume I* (Vol. 1, pp. 85–113). Springer.
- Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Garcia-Navarro, C., Aparicio, A. I., Lopez-Anton, R., Moreno-Ortega, M., Jimenez-Arriero, M. A., Santos, J. L., Lobo, A., Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Palomo, T. (2012). The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain. *Schizophrenia Research*, *134*(2–3), 279–284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.026>
- Rodriguez-Jimenez, R., Dompablo, M., Bagney, A., Santabárbara, J., Aparicio, A. I., Torio, I., Moreno-Ortega, M., Lopez-Anton, R., Lobo, A., Kern, R. S., Green, M. F., Jimenez-Arriero, M. A., Santos, J. L., Nuechterlein, K. H., & Palomo, T. (2015). The MCCB impairment profile in a Spanish sample of patients with schizophrenia: Effects of diagnosis, age, and gender on cognitive functioning. *Schizophrenia Research*, *169*(1–3), 116–120.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.013>
- Rodriguez-Jimenez, R., Fernandez-Garcimartín, H., Bagney, A., Dompablo, M., Torio, I., Rodríguez, C., Horcajadas, F. A., & Rodríguez-Torresano, J. (2013). Cognición y esquizofrenia: De la neurocognición a la cognición social. *Psilogos*, *11*(1), 10–24.

- Rodriguez-Jimenez, R., Santos, J. L., Dompablo, M., Santabábara, J., Aparicio, A. I., Olmos, R., Jiménez-López, E., Sánchez-Morla, E., Lobo, A., Palomo, T., Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & García-Fernández, L. (2019). MCCB cognitive profile in Spanish first episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, *211*, 88–92.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.011>
- Ruiz-Iriondo, M., Salaberria, K., & Echeburúa, E. (2013). Análisis y tratamiento psicológico de la esquizofrenia en función de los estadios clínicos. *Actas Esp Psiquiatr*, *41*(1), 52–9.
- Schulz, S. C., Green, M. F., & Nelson, K. J. (Eds.). (2016). *Schizophrenia and psychotic spectrum disorders*. Oxford University Press.
- Shi, C., Kang, L., Yao, S., Ma, Y., Li, T., Liang, Y., Cheng, Z., Xu, Y., Shi, J., Xu, X., Zhang, C., Franklin, D. R., Heaton, R. K., Jin, H., & Yu, X. (2015). The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in China. *Schizophrenia research*, *169*(1–3), 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.003>
- Shmukler, A. B., Gurovich, I. Y., Agius, M., & Zaytseva, Y. (2015). Long-term trajectories of cognitive deficits in schizophrenia: A critical overview. *European Psychiatry*, *30*(8), 1002–1010.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.08.005>
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology* (4th ed.). Cambridge University Press.
- Villa Rodríguez, M. A., Navarro Calvillo, M. E., & Villaseñor Cabrera, T. de J. (2016). *Neuropsicología clínica hospitalaria*. Manuel Moderno.
- Zakzanis, K. K. (1998). Neuropsychological correlates of positive vs. Negative schizophrenic symptomatology. *Schizophrenia Research*, *29*(3), 227–233. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00102-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00102-3)