

Las funciones cognitivas en la esquizofrenia: hipótesis explicativas del déficit cognitivo y variables de interés clínico

RICARDO BUSTAMANTE-QUIROZ¹

68

RESUMEN

La segunda parte de la revisión sobre las funciones cognitivas en esquizofrenia explora las hipótesis explicativas del déficit cognitivo a través del análisis de las correlaciones anatómicas y funcionales involucradas en el trastorno. Se describen también las manifestaciones cognitivas que pueden ser consideradas como marcadores de rasgo o de estado del trastorno y los problemas metodológicos que se deben enfrentar en los estudios de investigación. Por último, se hace un repaso general sobre las variables de interés clínico relacionadas con el déficit cognitivo en este trastorno.

PALABRAS CLAVE: Esquizofrenia, Cognición, Marcado de rasgo, Marcador de estado.

SUMMARY

Second part of the review on cognitive functions in schizophrenia explores the explanatory hypothesis of cognitive deficits through the analysis of anatomical and functional correlations involved in the disorder. We also describe the cognitive manifestations that can be considered as markers of trait or state of disorder and methodological problems that must be addressed in research studies. Finally, we make an overview on the variables of clinical interest related to cognitive deficits.

KEY WORDS: Schizophrenia, Cognition, Trait marker, State marker.

TEORÍAS EXPLICATIVAS DEL DÉFICIT COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA

Actualmente la esquizofrenia es conceptualizada como un trastorno neuropsiquiátrico multifactorial en el que una vulnerabilidad genética confluye con factores epigenéticos para producir una alteración en el desarrollo del cerebro.^(1,2) Las evidencias de un neurodesarrollo defectuoso no hacen difícil comprender la posibilidad de que muchos (o todos) los procesos mentales de los pacientes que la sufren estén alterados en forma primaria.⁽³⁾ En las investigaciones realizadas no ha sido posible encontrar un sustrato neuroanatómico homogéneo, pero los hallazgos indican fundamentalmente alteraciones estructurales o funcionales a nivel de la corteza prefrontal, temporal media e hipocámpica y en circuitos subcorticales límbicos-diencefálicos-prefrontales,^(4,7) regiones todas ellas implicadas en el procesamiento cognitivo.

El trastorno del neurodesarrollo alteraría la diferenciación y migración neuronal durante el segundo trimestre del embarazo y limitaría el proceso de sinaptopoyesis, especialmente a nivel del lóbulo frontal

1. Profesor, Departamento Académico de Psiquiatría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

durante la infancia. En la adolescencia al producirse los procesos normales de apoptosis o de *pruning* (poda) neuronal el sujeto, con un desarrollo cerebral alterado, quedaría más vulnerable a los estresores psicosociales y a los cambios hormonales, y sería incapaz de procesar adecuadamente los estímulos externos e internos, produciéndose el brote psicótico. Clínicamente los síntomas esquizofrénicos ‘positivos’, ‘negativos’ y ‘desorganizados’⁽⁸⁾ coexistirían desde el inicio de la enfermedad con los déficits cognitivos que constituyen así un nivel de patología primaria y central, presentes inclusive desde etapas anteriores a la aparición de los síntomas clásicos.^(5,9)

La mayoría de autores están de acuerdo en señalar que los principales procesos cognitivos afectados en la esquizofrenia son la atención, la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas y la memoria verbal.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ Estos procesos estarían a su vez controlados por un ‘procesador ejecutivo central’ encargado de asignar los recursos cognitivos necesarios para cada tarea. Así, los déficits en esquizofrenia en los procesos ejecutivos y en la atención selectiva serían debidos a la disfunción del procesador ejecutivo central que sería incapaz tanto de seleccionar los estímulos necesarios como de elegir la respuesta adecuada para cada tarea.⁽¹⁵⁾ Estudios de neuroimágenes han asociado las funciones de este procesador ejecutivo central a los circuitos que vincula la corteza dorsolateral prefrontal con el núcleo medio dorsal del tálamo y con la corteza hipocámpica y parahipocámpica.⁽¹⁶⁾

Correlaciones neuroanatómicas y neurofuncionales

Las correlaciones neuroanatómicas del déficit cognitivo en esquizofrenia han sido sugeridas en varios trabajos pero, al igual que en el caso de las evaluaciones neuropsicológicas, los grupos de pacientes estudiados han sido muy heterogéneos en cuanto a fase de la enfermedad, tipo clínico y evolución. No obstante los resultados de la mayoría de estudios parecen indicar que en pacientes en fase de remisión y con evolución favorable los circuitos comprometidos en forma primaria serían aquellos que subyacen a los procesos atencionales y ejecutivos, es decir, los circuitos prefrontales-subcorticales.

Una disfunción en el circuito que vincula la corteza prefrontal dorsolateral con el núcleo ventromedial del tálamo a través del cuerpo estriado estaría relacionado con la incapacidad para filtrar los estímulos y elegir la respuesta apropiada; una disfunción entre el circuito

prefrontal ventromedial y cingular sería responsable de la incapacidad para inhibir las respuestas automáticas y una disfunción en los circuitos prefrontales-hipocámpicos y parahipocámpicos explicarían la incapacidad utilizar la memoria de trabajo y la memoria asociativa.⁽¹⁷⁾ Esta disfunción sería primaria y anterior al primer brote de la enfermedad y podría explicar inclusive los síntomas psicóticos positivos y negativos al ser incapaces los circuitos prefrontales de controlar adecuadamente el procesamiento de la información.⁽⁶⁾

En un trabajo temprano al respecto Frith⁽¹⁸⁾ proponía que los síntomas negativos de la esquizofrenia reflejarían un defecto en el inicio de la acción espontánea, mientras que los síntomas positivos reflejarían un defecto en el control interno o monitoreo de la acción. Señala que el inicio espontáneo de la acción dependería de sistemas cerebrales que conectan la corteza prefrontal con los ganglios basales, mientras que el control interno de la acción espontánea dependería de las conexiones entre la corteza prefrontal y el hipocampo, vía la corteza parahipocámpica y la corteza cingulada (Tabla 1).

Por su parte, Goldman-Rakic considera que la falla fundamental en la esquizofrenia se da en los procesos por los cuales el conocimiento figurativo gobierna la conducta. Así, en el cerebro normal las rutas neuronales de la corteza prefrontal actualizan en forma dinámica los modelos internos de la realidad para reflejar las cambiantes demandas ambientales y la información que va llegando, guiando así la memoria de trabajo y el

Tabla 1. Modelo del defecto de filtro en la esquizofrenia (Frith, 1978, 1989)

- ▶ Información automática preconsciente se hace consciente (autoconciencia excesiva).
- ▶ Dificultad para seleccionar y ejecutar un curso apropiado de la acción.
- ▶ Los síntomas típicos de la esquizofrenia (alucinaciones y delusiones) se iniciarían a partir de procesos automáticos normalmente preconscientes que invadirían la conciencia.
- ▶ Los síntomas negativos reflejarían un defecto en el inicio de la acción espontánea, dependiente de sistemas que conectan la corteza prefrontal con los ganglios basales.
- ▶ Los síntomas positivos reflejarían un defecto en el control interno o monitoreo de la acción, dependiente de los circuitos frontolímbicos (corteza prefrontal, hipocámpica, parahipocámpica y cingulada).

comportamiento inmediato. Si estas rutas neuronales fallan el cerebro ve al mundo como una serie de acontecimientos desconectados, a modo de sesión de diapositivas y no como una secuencia continuada. El resultado sería el comportamiento esquizofrénico, dominado por la estimulación inmediata y no por un equilibrio entre la información actual, la pasada y la interiorizada.^(19,20)

Los estudios de neuroimágenes dan soporte a las hipótesis anteriores en la medida que mientras que en pacientes sintomáticos se puede encontrar patrones muy dispares de hiperactivación o déficit funcional, en cambio en estudios en pacientes en remisión los déficits son más consistentes sólo en regiones prefrontales e hipocámpicas. En estudios que investigaron la relación entre la psicopatología y las imágenes de SPECT en un grupo de pacientes esquizofrénicos en fase sintomática, y luego en fase de remisión, se encontró que durante la fase activa de la enfermedad se producía un patrón de imágenes de hipofrontalidad e hipotemporalidad, mientras que después de la remisión la hipofrontalidad apareció sólo en dos de cuatro regiones frontales estudiadas mientras que la hipotemporalidad desapareció completamente.⁽²¹⁾

Del mismo modo ha recibido especial atención la función del tálamo en el origen de los déficits cognitivos^(22,23) habiéndose encontrado disminución de tamaño en forma consistente en varios estudios de resonancia magnética funcional, tanto en pacientes crónicos como de primer episodio, postulándose que una anomalía en esta estructura podría explicar la mayoría de la psicopatología en esquizofrenia, la cual podría ser racionalmente explicada como el resultado de anomalías en la filtración de estímulos, la focalización de la atención y la entrada sensorial. Aunque esta última hipótesis podría explicar las fallas atencionales sería insuficiente para explicar los déficits ejecutivos, pues en pacientes medicados en los cuales se mejoran los procesos atencionales los déficits ejecutivos persisten.

Otros estudios han propuesto que la falla fundamental en la enfermedad se produciría como resultado de un fracaso en la integración de diversos sistemas cerebrales funcionales y no por déficits localizados y aislados, Esta 'desconexión' se daría por una conectividad funcional anormal entre la corteza frontal y la temporal. También se han observado resultados de estudios electroencefalográficos con potenciales sensoriales evocados en donde se hallan disfunciones en regiones subcorticales con fallas en la

integración talamocortical.^(17,24) En investigaciones con tomografía por emisión de positrones (PET) se ha encontrado resultados que sugieren alteraciones regionales específicas de la conectividad funcional entre el hipocampo y la corteza prefrontal dorsolateral, que se manifiestan como una disfunción persistente en la modulación de este circuito durante las tareas de activación de la memoria de trabajo.⁽²⁵⁾

Marcadores de rasgo versus marcadores de estado

Se ha sugerido que los déficits en atención y en las funciones ejecutivas serían disfunciones primarias constituyendo por tanto marcadores neurocognitivos de rasgo en esquizofrenia, mientras que las alteraciones en los otros dominios cognitivos estarían más en función de la fase de la enfermedad y de su evolución, constituyéndose en marcadores de estado. Aunque no existe en las publicaciones revisadas un consenso sobre esta afirmación parece evidente que los pacientes con mejor evolución o en estadios iniciales no presentan mayormente un déficit generalizado, el cual es más frecuente en poblaciones de pacientes crónicos o afectados más severamente.

Sin embargo, tampoco puede descartarse la posibilidad de que existan subpoblaciones de pacientes en quienes la alteración cognitiva comprometa otras dimensiones desde el inicio de la enfermedad. En el contexto de la teoría que ve a la esquizofrenia como una alteración del neurodesarrollo es posible especular que algunos pacientes tengan comprometidos un mayor número de redes neuronales que otros pudiendo entonces presentarse como fenotipos cognitivos diferentes, pero siendo siempre mayor el déficit atencional y ejecutivo.

Algunos estudios han aportado evidencias para lo sugerido anteriormente. Así, Albus y col.⁽²⁶⁾ en un estudio de seguimiento de dos años en pacientes de primer episodio encontró que luego del tratamiento los pacientes mejoraron en las medidas de aprendizaje verbal y velocidad motora, pero no en memoria visual ni en pruebas de función ejecutiva, siendo los déficits más pronunciados en atención selectiva y procesamiento viso motor, lo que lo lleva a sugerir que estos déficits reflejarían una variable de rasgo que subyace a la enfermedad mientras que las funciones de memoria parecen ser más estado-dependientes. Una propuesta explicativa de lo anterior se encuentra en el trabajo de Meyer-Lindeberg y col.,⁽²⁷⁾ en un estudio controlado de tomografía por emisión de positrones con técnicas

de memorización activa, se midieron patrones de 'conectividad funcional', constatándose alteraciones importantes de la actividad cooperativa distribuida en el grupo de pacientes esquizofrénicos, sugiriéndose que un patrón que presenta alteraciones de las interacciones frontotemporales podría constituir un posible marcador de rasgo de este trastorno.

Problemas metodológicos en los estudios de investigación

En la última década la constatación de los déficits neurocognitivos y su correlato anatomofuncional ha sido frecuentemente reportada en la literatura científica, sin embargo los hallazgos específicos sobre campos cognitivos alterados y localizaciones cerebrales no han sido siempre homogéneos, más bien se ha notado mucha discrepancia en cuanto a la interpretación de los mismos. Esto parece originarse, por un lado, a una falta de consenso en cuanto a modelos neurocognitivos y pruebas utilizados y por otro lado, a la gran heterogeneidad del trastorno estudiado, lo cual implica muchos problemas metodológicos a la hora de diseñar las investigaciones.

El primer problema metodológico lo constituye la heterogeneidad del trastorno. La esquizofrenia puede presentarse en cuatro tipos clínicos diferentes: paranoide, catatónico, hebefrénico y simple; y puede presentar en su curso tres síndromes característicos: distorsión de la realidad (síntomas positivos), pobreza motora (síntomas negativos) y desorganización. Además, al momento de hacer la evaluación el trastorno puede presentarse en forma aguda, crónica o en remisión clínica, estar el paciente en atención ambulatoria o en régimen de hospitalización, o estar recibiendo tratamiento farmacológico o no estarlo. Por tanto es probable que existan perfiles cognitivos distintos para cada subpoblación de pacientes, aunque subyazca en todos una o más características principales.

Los primeros estudios neuropsicológicos en esquizofrenia incluyeron poblaciones clínicas heterogéneas, generalmente pacientes crónicos y en régimen de hospitalización, y arrojaban resultados en los que el déficit cognitivo era mayoritariamente difuso, casi indiferenciable de aquellos pacientes con daño cerebral. Estos estudios tenían varias limitaciones, como la posibilidad de la influencia de la institucionalización, el tratamiento con neurolépticos, un probable proceso degenerativo o la combinación de todos estos factores, lo cual impedía obtener conclusiones válidas. Sin embargo,

en la última década los estudios con pacientes en primer episodio de la enfermedad, ya sea con tratamiento o sin él, también han encontrado déficits cognitivos, aunque más específicos en la atención, las funciones ejecutivas y las tareas visomotoras, mientras que en memoria han sido contradictorios.^(28,29) Igualmente, investigaciones realizadas en familiares de primer grado de pacientes esquizofrénico han encontrado fallas cognitivas en comparación con controles sanos.⁽²²⁾

Con respecto a la farmacoterapia, por mucho tiempo se atribuyó a la medicación antipsicótica neuroléptica clásica un papel importante en la producción de los déficits cognitivos al hipotetizar que su acción bloqueadora dopaminérgica era deletérea para estas funciones. Hoy las evidencias de estudios longitudinales demuestran que no es así, pues si bien la acción antidopaminérgica a dosis altas produce déficits en la función motora su efecto directo sobre la cognición no es marcado en dosis terapéuticas. Más bien incluso en algunos aspectos atencionales mejora modestamente el rendimiento como en la inhibición de estímulos distractores. Un problema que si se ha vinculado con deterioro cognitivo ha sido el uso de agentes anticolinérgicos para contrarrestar el extrapiramidalismo producido por la acción antidopaminérgica, pues se ha demostrado su interferencia con procesos de aprendizaje y memoria a largo plazo.⁽³⁰⁾

La introducción del uso de los antipsicóticos atípicos ha abierto una línea de investigación importante en este campo. La mayoría de los nuevos antipsicóticos, con menor efecto sobre receptores D₁ y D₂ y mayor efecto sobre D₄ parecen ofrecer un mejor panorama para el rendimiento cognitivo al limitar el flujo de estímulos irrelevantes y mejorar la atención, sin entorpecer la función motora, aunque no parecen tener una acción directa significativa sobre las funciones ejecutivas. Se necesitan estudios longitudinales de mayor duración para verificar cambios cognitivos a largo plazo.⁽³¹⁻³³⁾

Una forma de evitar los problemas metodológicos mencionados sería evaluar por separado muestras homogéneas de pacientes según su tipo clínico, su curso, su estadio de evolución y su tratamiento, comparando su rendimiento cognitivo entre sí, con controles sanos y con otras patologías psiquiátricas. Por ejemplo, un grupo de pacientes adecuado para identificar marcadores de rasgo de déficit cognitivo sería aquel con poco tiempo de enfermedad, en estadio de remisión clínica, con buena evolución y en tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Importancia de la evaluación cognitiva

La evaluación neuropsicológica en esquizofrenia no debe estar solamente orientada a la identificación de procesos mentales y áreas cerebrales comprometidas sino que debe también estar dirigida a esclarecer aspectos que puedan ser de mayor utilidad para la planificación del tratamiento y la rehabilitación. El déficit cognitivo limita por sí mismo la adaptación ocupacional y social de los pacientes esquizofrénicos, aunque en estudios longitudinales se observa que aquellos cuya severidad es menor se puede lograr una adaptación comunitaria cuando las exigencias no son grandes. Lamentablemente la oportunidad de adaptación del paciente esquizofrénico siempre está restringida en la comunidad y eso conlleva a su aislamiento. Muchos fracasos ocupacionales, abandonos de tratamiento y reactivación de síntomas psicóticos se deben a la falta de una adecuada evaluación neurocognitiva que establezca claramente la funcionalidad social y ocupacional de estos pacientes.⁽³⁴⁾

Por otro lado, el diseño de programas de rehabilitación neurocognitiva, generalmente ausente en los esquemas de tratamiento, sería un aporte significativo para la adaptación socioocupacional de los pacientes. Así, en los últimos años la investigación neuropsicológica se ha afinado mucho más hacia la distinción de la predominancia del tipo de déficit aplicada a distintas variables, como marcadores del tipo clínico del trastorno, predicción del curso, estadios prodrómicos, vulnerabilidad en grupos de riesgo, relación con la farmacoterapia, con la psicoterapia y con el rendimiento social, así como su diferenciación de otros trastornos mentales.^(35,36) La obtención del perfil cognitivo de los pacientes desde estadios precoces de la enfermedad permitiría por tanto la elaboración de programas de rehabilitación personalizados en cada caso y la prevención de los deterioros sociales.

VARIABLES DE INTERÉS EN EL ESTUDIO COGNITIVO DE LA ESQUIZOFRENIA

Muchas variables han sido estudiadas con relación al déficit cognitivo de la esquizofrenia y constituyen hoy líneas de investigación importantes para la comprensión cabal del trastorno. Entre ellas mencionaremos los tipos de trastorno, el curso, la vulnerabilidad, el efecto de los medicamentos y la adaptación sociolaboral.

Tipos clínicos

Los déficits cognitivos han estado mayormente relacionados con los síndromes negativos en cuanto a su amplitud y severidad. En un estudio temprano

Goldstein⁽³⁷⁾ describió que las formas paranoides de corta duración y sin alteraciones neurológicas añadidas tenían menos alteraciones cognitivas que aquellas formas no paranoides con evolución larga y sin alteraciones neurológicas. En un estudio para corroborar la validez de los subtipos de esquizofrenia Zakzanis⁽³⁸⁾ los analizó a través de la relación de las funciones neuropsicológicas con síntomas predominantemente positivos o negativos, indicando los resultados que la sintomatología esquizofrénica positiva estaba más relacionada con tareas ejecutivas frontales mientras que la negativa estaba relacionada con tareas de seguimiento mental que requieren habilidad motora. Sin embargo, el estudio individual de los pacientes mostró que la mayoría presentaba ambos tipos de síntomas, positivos y negativos, concluyendo que resultaba más razonable validar un modelo que refleje la variedad de los síntomas y los patrones neuropsicológicos en los pacientes más que una dicotomía positiva-negativa.

Curso clínico

Hay dos opiniones marcadamente contrarias en el curso de la función cognitiva en la esquizofrenia. Una propone que el déficit cognitivo va empeorando durante el curso de la enfermedad. Luego de un inicio insidioso las funciones cognitivas de los pacientes se irían debilitando y las habilidades sociales decaerían; esta observación abogaría por un componente degenerativo progresivo. Una segunda opinión sugiere que una vez que los déficits cognitivos aparecen permanecen relativamente estables. Esta última opinión es coherente con la teoría etiopatogénica de una encefalopatía estática producida tempranamente por alteraciones durante el neurodesarrollo.

Las evidencias empíricas, tanto longitudinales como transversales parecen apoyar la última opinión. Los primeros estudios presentaban dificultades metodológicas ya que evaluaban la relación entre la evaluación clínica de la esquizofrenia y el rendimiento cognitivo en pacientes crónicos y diseños transversales en los que no se podía controlar las variables como el efecto de la medicación o el aislamiento. Los estudios recientes en pacientes que sufren de un primer episodio de esquizofrenia han permitido verificar la opinión sobre la presencia de fallas en el rendimiento cognitivo desde el inicio de la enfermedad.^(31,39,40)

Así mismo, estudios de seguimiento han concluido sobre la relativa estabilidad del déficit con cambios no significativos.⁽⁴¹⁾ Sin embargo, en este aspecto hay que anotar que los deterioros cognitivos pueden actuar como

un marcador pronóstico de la enfermedad tanto para su cronicidad como para su severidad. Hay evidencias que la cronicidad, el aislamiento y la discapacidad social y laboral pueden ser secundarios y progresivos sobre un déficit cognitivo primario y serán mayores cuanto mayor sea el compromiso cognitivo y cuanto menores sean las medidas terapéuticas empleadas.

Vulnerabilidad

Los estudios familiares, de gemelos monocigóticos y de epidemiología genética han dado luces sobre la existencia de grupos de 'alto riesgo' de desarrollar esquizofrenia. Actualmente se dispone de evidencias que apuntan a la existencia de un espectro de trastornos que implicarían grupos en los cuales existirían mayores probabilidades de tener un neurodesarrollo defectuoso secundario a factores múltiples, ya sean genéticos, infecciosos o traumáticos perinatales. Varias investigaciones en familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos señalan un rendimiento cognitivo anormal sin la presencia de síntomas psicóticos. Estos rendimientos también han sido observados en sujetos con rasgos de personalidad esquizoide y esquizotípico. De esta manera, la disfunción cognitiva podría ser considerada como un marcador de rasgo o como un endofenotipo de un amplio espectro de trastornos en los que no necesariamente tendría que desencadenarse un cuadro psicótico.^(42,43)

El papel de la medicación

Si bien, como se ha señalado por mucho tiempo se pensó que la medicación antipsicótica neuroléptica podía ser causante de los déficits cognitivos, hoy con el uso de los antipsicóticos atípicos el panorama ha cambiado pues existen algunas evidencias de un posible efecto favorable para el funcionamiento cognitivo, el cual, entre otros mecanismos de acción ha sido atribuido al antagonismo de los receptores 5HT_{2A} localizados en el soma de neuronas dopaminérgicas, lo cual incrementaría el recambio de dopamina en la corteza prefrontal (vía proyecciones del tegmento ventral). El aumento de dopamina en la corteza prefrontal con la administración de atípicos se relaciona, a su vez, con mejoría cognitiva de funciones como la memoria de trabajo.⁽⁴⁴⁾

Otras drogas que han sido usadas para mejorar el rendimiento cognitivo han sido derivados anfetamínicos y agonistas catecolaminérgicos. Aunque los resultados experimentales han sido mayormente favorables se requiere aún mayor evidencia para tener resultados concluyentes.^(41,45)

Tabla 2. Acción de los psicofármacos sobre la cognición

- ▶ Los fármacos que incrementan dopamina en la corteza prefrontal como los antipsicóticos atípicos pueden mejorar los déficits cognitivos prefrontales como la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas.
- ▶ Los fármacos que activan a los receptores D₁ de dopamina podrían mejorar los déficits cognitivos prefrontales.
- ▶ Los fármacos que mejoran la función noradrenérgica a nivel prefrontal (cíngulo) actúan favorablemente sobre la atención selectiva.
- ▶ Los fármacos que aumentan la actividad colinérgica cortical pueden mejorar la memoria, uso del lenguaje y la praxis construccional.

Adaptación social y laboral

Se ha propuesto por diferentes autores que el déficit cognitivo influye más en la adaptación social y laboral que los síntomas positivos y negativos. Milne y col.⁽⁴⁶⁾ en un diseño longitudinal han analizado las relaciones entre cognición y gravedad sintomática al momento del ingreso de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y los resultados funcionales luego de siete años de seguimiento. Además, evaluaron si la gravedad de los síntomas negativos pronosticaba el curso clínico al margen de las variables cognitivas o si existía una coincidencia en su poder predictivo.

Se relacionaron la memoria verbal, la velocidad de procesamiento mental y la atención y la gravedad de los síntomas negativos en el momento del ingreso con el curso clínico. El funcionamiento psicosocial general fue pronosticado por los síntomas negativos y la atención. La memoria verbal fue un factor predictivo significativo del grado de disfunción en las actividades recreativas. Los síntomas negativos y la memoria pronosticaron las dificultades de relación, mientras que la atención y los síntomas negativos pronosticaron el funcionamiento laboral. Se observó una coincidencia de la varianza de los resultados pronosticados por las variables cognitivas y los síntomas negativos.

Rehabilitación cognitiva

La posibilidad de la rehabilitación cognitiva en esquizofrenia ha sido otro punto controversial. Las primeras publicaciones se mostraban escépticas en

cuanto a los resultados de un tratamiento de este tipo pues teóricamente al ser la esquizofrenia un trastorno del neurodesarrollo ocasionaría un defecto estable sobre el cual no se podrían obtener resultados importantes pues ya existirían estructuras histológicas y conexiones aberrantes que no responderían con la plasticidad neuronal que se da en otros casos, como en las secuelas de traumatismo craneoencefálico en donde si se obtienen resultados debido a que se actúa sobre estructuras que previamente desarrollaron de manera normal.⁽⁴⁷⁾ Otros hechos que alimentaron este escepticismo fueron la ausencia de estudios empíricos que avalasen la efectividad de los métodos de rehabilitación y la falta de programas específicos dirigidos a pacientes esquizofrénicos.

En la década de los 90 comienzan a desarrollarse programas específicamente dirigidos a pacientes con esquizofrenia. Uno de los que se desarrolló con más efectividad es el tratamiento integrado para la esquizofrenia (IPT). Sus autores, Brenner y Roder, parten del supuesto que los esquizofrénicos muestran deficiencias en diferentes niveles funcionales de organización de la conducta (nivel atencional-perceptivo, nivel cognitivo, nivel microsociedad y nivel macrosociedad), que las deficiencias de un nivel pueden perjudicar funciones de otros niveles, y que los diferentes niveles guardan una relación jerárquica entre sí. En base a ello diseñan un programa de intervención grupal y de orientación conductual, para el mejoramiento de las habilidades cognitivas y sociales de los pacientes.^(48,49) El programa se viene aplicando en varios países y con adaptaciones locales, demostrando evidencia de mejoría en la atención, formación de conceptos y pensamiento abstracto de los pacientes.⁽⁴⁷⁾

Actualmente se acepta que la rehabilitación neuropsicológica es un instrumento terapéutico que posibilita una mejora del funcionamiento cognitivo deficitario, un aumento de la autonomía personal y una mejora del funcionamiento psicosocial de los pacientes esquizofrénicos de peor pronóstico. Además, cuando se han realizado estudios controlados con técnicas de neuroimagen se ha observado que el tratamiento de rehabilitación neuropsicológica produce cambios en el flujo sanguíneo cerebral frontal detectable mediante estudios de SPECT realizados en condiciones de neuroactivación. Los datos sugieren una reducción de la hipofrontalidad que son atribuibles a la mejora de las estrategias de procesamiento de la información.⁽⁴⁷⁾

CONCLUSIONES

- ▶ Los déficits cognitivos en esquizofrenia constituyen una dimensión clínica primaria del trastorno, presumiblemente condicionados por una alteración temprana en el neurodesarrollo.
- ▶ Las mayores evidencias del déficit cognitivo se encuentran en los procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas y tienen un correlato neuroanatómico principal con circuitos fronto-caudado-límbico-temporales.
- ▶ Los marcadores de rasgo del déficit cognitivo estarían mayormente referidos a las alteraciones en atención y funciones ejecutivas y dependerían fundamentalmente de alteraciones bilaterales en los circuitos prefrontales dorsolateral, ventromedial y cingular y sus conexiones talamoestriadas e hipocámpicas.
- ▶ Las alteraciones de memoria a largo plazo en esquizofrenia, tanto verbal como viso espacial, parecen depender más de estadio clínico y del curso de la enfermedad.
- ▶ La dimensión cognitiva puede actuar como factor desencadenante o coadyuvante en la aparición o perpetuación de las otras dimensiones sintomáticas y puede servir como factor pronóstico o de evaluación de vulnerabilidad de rasgo.
- ▶ Existen actualmente paradigmas de investigación experimental confiables y válidos para el diagnóstico de la disfunción cognitiva, aunque no son corrientemente aplicados en el uso clínico debido a una excesiva sofisticación.
- ▶ Se necesita estandarizar instrumentos de evaluación clínica prácticos, sencillos y de significación clínica válida que puedan ser aplicados corrientemente como parte de los protocolos de diagnóstico.
- ▶ Los estudios sobre procesos cognitivos en esquizofrenia deben realizarse en grupos homogéneos de pacientes que compartan características de tipo clínico, fase y curso de la enfermedad, así como tipo de medicación y adaptación socio-ocupacional para evitar resultados espurios dependientes de la sumatoria de características dispares.
- ▶ La evaluación neurocognitiva del paciente esquizofrénico debe constituir un procedimiento necesario en toda evaluación clínica pues permite

identificar déficits que pueden pasar inadvertidos en la evaluación rutinaria y que sin embargo pueden condicionar rendimientos socioocupacionales disfuncionales.

- ▶ El uso de los antipsicóticos atípicos ha permitido tener un panorama promisorio para el tratamiento del déficit cognitivo.
- ▶ Las técnicas de rehabilitación neurocognitiva están aportando evidencias de su efectividad en la mejoría de las funciones cognitivas y en la mejor adaptabilidad social.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1997;74(3):129-40.
2. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 2005;10:40-68.
3. Koren D, Seidman LJ, Goldsmith M, Harvey PD. Real-world cognitive-and metacognitive-dysfunction in schizophrenia: A new approach for measuring (and remediating) more "right stuff". *Schizophr Bull*. 2006;32(2):310-326.
4. Dickinson D, Gold JM. Less unique variance than meets the eye: Overlap among traditional neuropsychological dimensions in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):423-434.
5. Braff DL, Heaton R, Kuck J. The generalized deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:891-898.
6. Frith CD. Functional imaging and cognitive abnormalities. *Lancet*. 1995;346:615-620.
7. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:749-754.
8. Liddle PF. Schizophrenia syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med*. 1987;16:49-57.
9. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12:426-445.
10. Spitzer M. The psychopathology, neuropsychology and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;243:57-70.
11. Leiderman E. Working memory: su alteración en la esquizofrenia y consecuencias sintomatológicas. *Revista Alzheimer Argentina*. 1998;1:13-19 (Internet).
12. Stone M, Gabrieli JD, Stebbins GT, Sullivan EV. Working and strategic deficits in schizophrenia. *Neuropsychology*. 1998;12:278-288.
13. Keefe RSE. Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. En: Sharma T, Harvey F (Eds). *Cognition in schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies*. Oxford University Press, New York; 2000, pp. 16-50.
14. Galderisi S, Davidson M, Kahn R, Mucci A, Boter H, Gheorghe M, Rybakowsky J, Libiger J, Dolfus S. Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: The EUFEST study. *Schizophrenie Research*. 2009;115(2):104-14.
15. Green MF. The Scope of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia. En: Green MF (ed). *Schizophrenia from a neurocognitive perspective. Probing the impenetrable darkness*. Boston: Allyn and Bacon; 1998, pp. 41-60.
16. Bunney WE, Bunney BG. Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res Rev*. 2000;31:138-146.
17. Pardo V. Trastornos cognitivos en la esquizofrenia I: Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: Puesta al día. *Rev Psiquiatr Urug*. 2005;69(1):71-83.
18. Frith CD, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1988;153:437-443.
19. Goldman-Rakic P. La memoria funcional y la mente. En: *Mente y cerebro. Libros de Investigación y Ciencia*. Prensa Científica. Barcelona; 1988.
20. Goldman-Rakic P. The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46(5):650-661.
21. Erkwow R, Sabri O, Willmes K, Steinmeyer EM, Büll U, Sab H. Active and remitted schizophrenia: psychopathological and regional cerebral blood flow findings. *Psychiatry Research* 1999: Neuroimaging Sections. 90:17-30.
22. Green MF. Schizophrenia from a neurocognitive perspective: probing the impenetrable darkness. Allyn & Bacon. Boston; 1988.
23. Korn M. A review of the thalamus in schizophrenia. XXIIInd Congress of the Collegium Internationale of Neuro-Psychopharmacologicum 2000. www.medscape.com.
24. Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C. Regional brain activity in chronic schizophrenia patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry*. 1995;167:343-349.
25. Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD et al. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:379-386.
26. Albus M, Hubmann W, Zobizack N, Mohr F, Franz U, Hecht S, Binder J. A prospective 2-year follow-up study of cognition in first episode schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;252(6):262-7.
27. Meyer-Lindenberg AS, Poline JB, Kohn FD et al. Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1809-1817.
28. Lussier I, Stip E. Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 2001;48:45-55.
29. Riley EM, McGovern D, Mockler D, Doku V, ÓCeallaigh S, Fannon DG, Teenakoon L, Santamaria M, Soni W, Morris RG, Sharma T. Neuropsychological functioning in first episode psychosis - evidence of specific deficits. *Schizophr Res*. 2000;43:47-55.
30. Sharma T, Mockler D. The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(1):12S-19S.
31. Lee M, Jayathilake K, Meltzer. A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophr Res*. 1999;37:1-11.
32. Purdon S. Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Schizophr Res*. 1999;35:S51-S60.
33. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res*. 2001;48:17-28.
34. Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: A 2.5 year follow-up. *Schizophr Res*. 2000;44(1):47-56.
35. Keefe RSE. The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1995;152:6-15.
36. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Neuropsicología y esquizofrenia. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2000;23(1). disponible en: www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/.../suple5a.html
37. Goldstein G, Halperim KM. Neuropsychological differences among subtypes of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1977;86:34-40.
38. Zakzanis KK. Neuropsychological correlates of positive vs. negative schizophrenic symptomatology. *Schizophr Res*. 1988;29:227-233.

39. Fagerlund B, Pagsberg AK, Hemmingsen RP. Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2006;8:30-39.
40. White T, Ho BC, Ward J, O'Leary D, Andreasen NC. Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescent control subjects. *Biol Psychiatry.* 2006;60:463-471.
41. Goldberg TE, Gold JM. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. An overview. En: *Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress. ACNP 2000 (CD).*
42. Voglmaier M, Seidman S, et al. Verbal and nonverbal neuropsychological test performance in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry.* 2000;157:787-793.
43. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003;160:636-645.
44. Kupfer DJ, Sartorius N (ed). The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications - an update. *Curr Op in Psychiatry.* 2003;16(Suppl 1):S1-S28.
45. Friedman J, Adler D, Davis K. The role of norepinephrine in the pathophysiology of cognitive disorders: potential applications to the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 1999;46:1243-1252.
46. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen C. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: A longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):495-506.
47. Penadés R, Boget T, Catalán R, Gasto C, Salamero M. La rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia: estado actual de la cuestión. *Rev Psiquiatria Fac Med Barna.* 2002;29(6):380-384.
48. Roder V, Brenner HD, Hodel B, y Kienzie N. *Terapia integrada de la esquizofrenia.* Barcelona: Ariel; 1996.
49. Vallina Fernández O, Lemos Giraldés S. Tratamientos psicológicos eficaces para la esquizofrenia. *Psicothema.* 2001;13(3):345-364.