

VNiVERSiDAD D SALAMANCA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PERSONALIDAD, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO PSICOLÓGICOS

TESIS DOCTORAL

**PERFILES NEUROPSICOLÓGICOS DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS EN LA
BATERÍA DE LURIA-DNA**

Autora: M^a CARMEN GARCÍA PÉREZ

Dirigida por: CRISTINA JENARO RÍO Y FRANCISCO RAMOS CAMPOS

Profesores Titulares del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento
Psicológicos

SALAMANCA, 2011



VNiVERSIDAD D SALAMANCA

Cristina Jenaro Río y Francisco Ramos Campos,

**Profesores Titulares del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento
Psicológicos, de la Facultad de Psicología, Universidad de Salamanca**

INFORMAN

Que la Tesis Doctoral realizada bajo nuestra dirección por Dña. M^a Carmen García Pérez, con el título “PERFILES NEUROPSICOLÓGICOS DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS EN LA BATERÍA DE LURIA-DNA”, reúne los requisitos de calidad, originalidad y presentación exigibles a una investigación científica, y está en condiciones de ser sometida a la valoración del Tribunal encargado de juzgarla.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Salamanca, a 1 de marzo de 2011.

Fdo. Cristina Jenaro Río

Fdo. Francisco Ramos Campos

*A mis padres y hermanos, por su cariño
y amor incondicional.*

Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a mis dos Directores de la Tesis, Dr. D. Francisco Ramos Campos y a la Dra. D^a Cristina Jenaro Río, por sus orientaciones, supervisiones, paciencia y dedicación. A los dos les agradezco su apoyo y su ayuda incondicional y la confianza en este proyecto.

También quiero expresar mi agradecimiento al Director y a todos los compañeros del Hospital Psiquiátrico Provincial de Salamanca, (Centro de Salud Mental y Servicios Sociales), por todo lo que me han enseñado y por la suerte de desarrollar un trabajo apasionante. Agradezco al Presidente de la Asociación de Familiares de Enfermos Mentales Crónicos AFEMC - FEAFES de Salamanca y a todo su Equipo Directivo y de Trabajadores, toda la ayuda que desinteresadamente me han prestado. Gracias a todos los pacientes y familiares que han participado en la realización de este trabajo por todo lo que me han enseñado.

Agradezco también a los Coordinadores de los Equipos de Salud Mental de Distrito, Área de Salud de Salamanca, Centros Básicos y de Referencia, de la Provincia de Salamanca y a los Equipos de Psiquiatría Hospitalarios, la colaboración y dedicación prestada en todo momento. Mi agradecimiento a todas las personas integrantes de la muestra de esta investigación por su inestimable colaboración, de forma voluntaria y desinteresada, para hacer posible la realización de esta Tesis.

Sin duda, este Trabajo ha sido posible, por la colaboración y ayuda de muchas personas. Entre ellas, Nacho. Gracias por estar siempre ahí y tu amistad incondicional. Agradezco la inestimable colaboración de Carmela y Alberto, por su valiosa ayuda y apoyo en todo momento. Agradezco también a Ana, Marta y Dani su generosa colaboración y disponibilidad.

Finalmente, mi gratitud a todas aquellas personas que directa o indirectamente han hecho posible convertir, hoy en realidad, lo que hace unos años era sólo un sueño.

M^a Carmen García Pérez

Índice de contenidos

PRESENTACIÓN	15
I. CAPÍTULO 1: CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD MENTAL CRÓNICA Y SEVERA.....	23
A. APROXIMACIÓN HISTÓRICA A LA ESQUIZOFRENIA	24
B. TIPOLOGÍA: ESQUIZOFRENIA Y SUBTIPOS	33
1. Esquizofrenia tipo paranoide	34
2. Esquizofrenia de tipo desorganizado	36
3. Esquizofrenia de tipo catatónico.....	37
4. Esquizofrenia de tipo indiferenciado	39
5. Esquizofrenia de tipo residual	40
C. CURSO DE LA ENFERMEDAD	42
D. SINTOMATOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA	47
1. Síntomas positivos.....	51
2. Síntomas negativos.....	65
II. CAPÍTULO 2: FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA.....	75
A. EL DETERIORO COGNITIVO Y NEUROPSICOLÓGICO	75
1. Déficits en la atención	80
2. Déficits en la memoria.....	82
3. Déficits en la función ejecutiva	88
4. Déficits en el lenguaje y fluidez verbal	92
5. Déficits en habilidades de procesamiento	93
B. EL DETERIORO NEUROFISIOLÓGICO	95
1. Genotipos, fenotipos y endofenotipos.....	95
2. Hallazgos derivados de la Tomografía Axial Computarizada	106
3. Hallazgos derivados de la Resonancia Nuclear Magnética	107
4. Hallazgos de la Tomografía Computarizada.....	111
5. Hallazgos de Electro Encefalograma	115
6. Hallazgos de Potenciales Evocados	116
C. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO Y NEUROPSICOLÓGICO	126
1. Deterioro cognitivo.....	136
2. Disfunción neurofisiológica	154
3. La batería Luria como herramienta de exploración y rehabilitación	156
III. CAPÍTULO 3: INTERVENCIÓN EN ESQUIZOFRENIA	161
A. PRONÓSTICO Y ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN	161
1. Factores que modifican el curso del primer episodio psicótico..	167
2. Tiempo de psicosis no tratada (DUP)	169
3. Adaptación premórbida y pródromos.....	170

4.	Síntomas predominantes	171
5.	Consumo de sustancias psicoactivas.....	172
6.	Condiciones psicosociales	173
B.	TRATAMIENTO	173
1.	Hospitalización	174
2.	Psicofárcamos.....	175
3.	Abordaje psicoterapéutico de la esquizofrenia	193
4.	Exploración y Rehabilitación cognitiva.....	204
IV.	ESTUDIO EMPÍRICO: EVALUACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD MENTAL MEDIANTE LA BATERÍA LURIA-DNA Y EL WAIS-III	217
A.	Presentación	217
B.	Objetivos	218
C.	Hipótesis	218
D.	Método	220
1.	Participantes.....	220
2.	Instrumentos	224
3.	Procedimiento	232
4.	Análisis estadísticos	234
E.	Resultados.....	234
1.	Rendimiento en el WAIS.....	234
2.	Rendimiento en la Luria-DNA.....	242
3.	Diferencias en función del género	252
4.	Diferencias en función de la preferencia manual (lateralidad)...	254
5.	Diferencias en función de la edad	254
6.	Diferencias en función del diagnóstico	256
7.	Diferencias en función de la edad de inicio del trastorno	259
8.	Diferencias en función del número de ingresos.....	262
9.	Diferencias en función de la polifarmacología.....	264
F.	Discusión	266
G.	Conclusiones	269
V.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	283
VI.	ANEXO I. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	329
VII.	ANEXO II. DISTRIBUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LOS SUBTESTS DE LA BATERÍA LURIA-DNA.....	331
A.	HISTOGRAMAS DE LAS SUBPRUEBAS DE LA LURIA-DNA.....	333
B.	GRÁFICOS Q-Q NORMAL DE LAS SUBPRUEBAS	339

Índice de Tablas

Tabla 1. Hitos en la historia de la esquizofrenia.....	25
Tabla 2. Marcadores enofenotípicos ‘candidatos’ en investigación sobre esquizofrenia	103
Tabla 3. Evaluación de déficits neurocognitivos en pacientes con aparición temprana de esquizofrenia	131
Tabla 4. Evaluación de la atención	143
Tabla 5. Factores asociados a un buen o mal pronóstico en esquizofrenia.....	163
Tabla 6. Principales neurolépticos y dosis habituales	183
Tabla 7. Neurolépticos de acción Depot y dosis habituales.....	183
Tabla 8. Estadísticos descriptivos de datos sociodemográficos de los participantes..	220
Tabla 9. Estadísticos descriptivos de datos clínicos de los participantes.....	221
Tabla 10. Estadísticos descriptivos de terapia farmacológica y/o electroconvulsiva de los participantes.....	222
Tabla 11. Estadísticos descriptivos de los fármacos antipsicóticos prescritos a los participantes	223
Tabla 12. Correlaciones entre las subpruebas de la Luria-DNA	231
Tabla 13. Estadísticos total-elemento (Luria-DNA)	232
Tabla 14. Puntuaciones promedio y significación de diferencias (prueba T para muestras relacionadas), en el CI manipulativo y verbal del WAIS-III	242
Tabla 15. Estadísticos descriptivos de puntuaciones directas en las subescalas de la Luria	243
Tabla 16. Estadísticos descriptivos de puntuaciones centílicas en las subescalas de la Luria	243
Tabla 17. Frecuencia y porcentaje de puntuaciones por encima o por debajo de la media, o en la media (Luria-DNA).....	245

Tabla 18. Correlaciones entre las subpruebas de la Luria-DNA y el WAIS	249
Tabla 19. Resultados de la clasificación	251
Tabla 20. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función del género	253
Tabla 21. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria en función del género.....	253
Tabla 22. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función de la edad	255
Tabla 23. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria en función de la edad	255
Tabla 24. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función del diagnóstico.....	257
Tabla 25. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria en función del diagnóstico	258
Tabla 26. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función de la edad de inicio del trastorno.....	260
Tabla 27. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria-DNA en función de la edad de inicio del trastorno	261
Tabla 28. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función del número de ingresos	262
Tabla 29. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria-DNA en función del número de ingresos	263
Tabla 30. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función del número de medicamentos antipsicóticos prescritos ..	264
Tabla 31. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria-DNA en función del número de medicamentos antipsicóticos prescritos	265

Índice de Figuras

Figura 1. Tipos de Esquizofrenia	34
Figura 2. Sintomatología positiva y negativa en esquizofrenia.....	51
Figura 3. Déficit neurocognitivos en pacientes con esquizofrenia	77
Figura 4. Áreas que explora la batería Luria-DNA	228
Figura 5. Gráfico Q-Q normal de la variable CI Verbal	235
Figura 6. Histograma de la variable CI Verbal	235
Figura 7. Gráfico Q-Q normal sin tendencias de la variable CI Verbal	236
Figura 8. Gráfico Q-Q normal de la variable CI manipulativo.....	237
Figura 9. Histograma de la variable CI Manipulativo	238
Figura 10. Gráfico Q-Q normal sin tendencias de la variable CI manipulativo	239
Figura 11. Gráfico Q-Q normal de la variable CI total	239
Figura 12. Histograma de la variable CI total	240
Figura 13. Gráfico Q-Q normal sin tendencias de la variable CI total	241
Figura 14. Perfil neuropsicológico de los participantes (Luria-DNA).....	244
Figura 15. Distribución de frecuencias (y dispersión) en los diferentes subtest de la Luria-DNA.....	245
Figura 16. Puntuaciones promedio obtenidas por los grupos con inferior, medio y superior rendimiento en el Subtest 5 (Memoria Inmediata)	246
Figura 17. Puntuaciones promedio obtenidas por los grupos con rendimiento inferior y medio en la prueba de Control Atencional	247
Figura 18. Diagrama de dispersión de las puntuaciones canónicas de los tres grupos	252

Figura 19. Rendimiento en Habla Expresiva en función de la preferencia manual
(lateralidad) 254

PRESENTACIÓN

El presente trabajo de Tesis Doctoral tiene como objeto de estudio a personas con esquizofrenia. Este trastorno afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y lleva consigo profundos prejuicios sociales y subjetivos (Machado y Rodrigues, 2009). Por ello no es de extrañar que esta población obtenga bajas puntuaciones en la valoración de su calidad de vida (Leff, Trieman y Gooch, 1996; López, 2007; Villalta y Ochoa, 2007).

El campo que nos ocupa ha de hacer frente a numerosos retos. Uno de ellos se relaciona con su diagnóstico y definición. Y ello porque la ausencia de agentes causales precisos y bien controlados en la esquizofrenia, o esquizofrenias, ha determinado una definición de este trastorno en función de varios síntomas o alteraciones específicos, no siendo ninguno de ellos exclusivo de esta entidad nosológica (Lemos, 1989; Lemos, Vallina, Fernández, Fonseca y Paíno, 2010). En la actualidad las evidencias empíricas disponibles parecen apoyar la existencia de distintos subgrupos de esquizofrenias (Berman, Merson, Viegner, Losonczy, Pappas y Green, 1998; Boget, Hernandez y Humbert, 1988; Evans, Paulsen, Harris, Heaton y Jeste, Heaton, Paulsen, Ercoli, Harris y Heaton, 1996; Goldstein, Rosenbaum y Taylor, 1997; Voruganti, Heslegrave y Awad, 1997).

También existe un amplio acuerdo en considerar que la expresión de sintomatología positiva está asociada a un mejor pronóstico que la esquizofrenia con sintomatología predominantemente negativa (Andreasen y Flaum, 1991; Dachesky, 2009; Donnoli, Santos, Almeida y Ferreira, 2007; Machado y Rodrigues, 2009; Moore, Palmer y Jeste, 2004; Peralta y Cuesta, 2003).

Desde el punto de vista de la evaluación psicológica, la exploración de las capacidades de estos pacientes ha puesto de manifiesto la existencia de alteraciones en la atención (Kenny, Friedman, Findling, Swales, Strauss y Jesberger, 1997; Leger, Stip, Lussier y Loo, 2000; Mojtabai, Bromet, Harvey, Carlson, Craig y Fennig, 2000; Smothergill y Kraut, 1993), siendo esta área una de las más afectadas y reflejo de la existencia de una disfunción cognitiva generalizada. También se encuentra ampliamente afectada la memoria, tanto en lo que respecta al recuerdo inmediato, como al demorado, y en definitiva, a la retención y recuperación de la información (Andreasen, Rezai, Alliger et al., 1992; Kim, Namgoong y Young, 2008; Reichenberg y Harvey, 2008; Maldonado, Trampal y Ortega, 1998; Seidman, Yurgelun-Todd, Kremen, Woods, et al., 1994).

Otras capacidades afectadas en estos pacientes son la función ejecutiva, que en realidad alude a un conjunto de habilidades cognoscitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización de tareas, la selección precisa en el tiempo y en el espacio (Bertisch, Mesen-Fainardi,

Martin, Pérez-Vargas, et al., 2009; Dolfus, Lombardo, Benali, Halbecq, Abadie, Marie y Brazo, 2002; Reed, Harrow, Herbener y Martin, 2002; Van Beilen, Withaar, Van Zomeren, Van den Bosch y Bouma, 2006).

Limitaciones adicionales se han encontrado en el lenguaje y fluidez verbal (Bertisch, Mesen-Fainardi, Martin, Pérez-Vargas, et al., 2009; Cascella, Testa, Meyer, Rao, Dias-Asper, Pearlson y Schretlen, 2008; Crow, 1997; Jahshan, Heaton, Glosan y Cadenhead, 2010; Lelekov, Franck, Dominey y Georgieff, 2000; Malla, Norman, Morrison-Stewart, Williamson, Helmes y Cortese, 2001) y en habilidades de procesamiento (Asarnow y MacCrimmon, 1985; Malaspina, Simon, Gotees, Corcoran, Coleman, Printz, Mujica-Parodi y Wolizky, 2004).

El desarrollo de técnicas de evaluación cognitivas o de exploración neuropsicológicas junto con los avances en la exploración de alteraciones neurofisiológicas subyacentes, ha permitido realizar importantes progresos en el conocimiento de esta población. Sin embargo, pese a todo lo expuesto previamente, existen aún numerosas lagunas en el estudio de los déficits cognitivos en personas con esquizofrenia. En primer lugar, existe una falta de consenso sobre las pruebas de evaluación más adecuadas a utilizar así como los déficits centrales y característicos de este trastorno. En segundo lugar, existe un escaso número de estudios sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes con aparición temprana de esquizofrenia, frente a los existentes sobre pacientes con esquizofrenia de aparición adulta. En tercer lugar, existen resultados controvertidos sobre las semejanzas y diferencias en los

perfiles de deterioro en diferentes subgrupos de esquizofrenias y/o pacientes (Fagerlund, Pagsberg y Hemmingsen, 2006; Holmén, Juuhl-Langseth, Thormodsen, Melle y Rishovd Rund, 2010; Kenny, Friedman, Findling, et al., 1997; Rhinewine, Lencz, Thaden, et al., 2005). En cuarto lugar, es necesario continuar desarrollando la tecnología de evaluación que permita orientar la intervención o tratamiento, centrado no sólo en la mejora de las capacidades cognitivas sino también en la evaluación de los apoyos necesarios para llevar una vida lo más plena e integrada posible (Cruz, 2010; Cruz, Jenaro, Pérez y Flores, 2010). Igualmente importante es conocer los factores que aumentan o disminuyen el riesgo de una evolución positiva o una plena recuperación. La profundización en estrategias de intervención (hospitalización, psicofármacos, psicoterapia, rehabilitación cognitiva) avaladas científicamente, permitirá progresar en la dirección adecuada.

Así pues y a la vista de lo previamente expuesto, con la presente Tesis Doctoral esperamos contribuir a mejorar el conocimiento sobre el colectivo que nos ocupa, especialmente en lo relativo a su funcionamiento cognitivo y perfil neuropsicológico. Concretamente, pretendemos contribuir a ofrecer información sobre la utilidad de la batería Luria-DNA como herramienta de exploración psicológica de personas con esquizofrenia: (1) ofrecer datos sobre su validez concurrente a través del estudio de las correlaciones entre dicha batería y la escala WAIS-III. (2) Analizar el impacto de variables sociodemográficas en el rendimiento cognitivo y neuropsicológico de estos

pacientes; (3) Analizar el impacto de variables clínicas en dicho rendimiento, 4) obtener perfiles de rendimiento en función de variables sociodemográficas y clínicas.

En coherencia con los objetivos antes formulados, planteamos las siguientes predicciones:

- 1) Las personas con esquizofrenia presentarán puntuaciones más bajas que las personas sin enfermedad mental en la subprueba de atención (control atencional) de la Luria-DNA.
- 2) Las personas con esquizofrenia presentarán puntuaciones más bajas en CI manipulativo que en CI verbal, medido por el WAIS-III.
- 3) Existirá una asociación significativa entre las puntuaciones obtenidas en la Luria-DNA y en el WAIS-III (CI verbal y CI manipulativo).
- 4) No existirán diferencias significativas en las puntuaciones en capacidad intelectual, medido por el WAIS-III, en función del género, la edad o la lateralidad.
- 5) No existirán diferencias significativas en las puntuaciones en capacidad intelectual, medido por la batería Luria-DNA, en función del género, la edad o la lateralidad.
- 6) Existirán diferencias significativas en las puntuaciones en la exploración psicológica dependiendo de variables clínicas, a saber:

-
- a. El subtipo de esquizofrenia
 - b. El momento de inicio de la enfermedad.
 - c. El número de ingresos
 - d. El número de fármacos prescritos.

La presente Tesis Doctoral está estructurada en tres capítulos de corte teórico y uno de corte empírico. En el *primer capítulo* se realiza una aproximación histórica al trastorno, se exponen los diferentes subtipos de esquizofrenias, se detalla el curso y la sintomatología fundamental de esta enfermedad.

En el *segundo capítulo* se ofrece información detallada sobre los principales déficits cognitivos y neuropsicológicos mostrados por estos pacientes, así como sobre los hallazgos sobre los sustratos anatómicos y neurofisiológicos que presuntamente se encuentran en la base de estos trastornos. Realizamos también una exposición de los instrumentos y baterías más utilizados para la exploración de estos pacientes, incidiendo en la batería Luria por su especial conexión con el presente trabajo.

El *tercer capítulo* aborda los aspectos relacionados con el pronóstico y la intervención con estos pacientes. Al igual que en el caso anterior, se acentúa la importancia de la intervención desde varias instancias para mejorar o recuperar funciones, tanto cognitivas, como fisiológicas, neuropsicológicas y comportamentales.

En otras palabras, el capítulo contempla la intervención a través de la hospitalización, psicofármacos, psicoterapia y rehabilitación cognitiva.

Tras exponer las bases conceptuales, la evaluación e intervención con esta población, el *cuarto capítulo* presenta el estudio empírico realizado, consistente en la evaluación de pacientes con enfermedad mental mediante la batería Luria_DNA (Manga y Ramos, 2000) y la prueba de Inteligencia para Adultos de Wechsler, WAIS-III (Seisdedos, Corral, Cordero, de la Cruz, Hernández y Pereña, 1999). Tras las conclusiones y las referencias bibliográficas del presente trabajo, se incluye un *Anexo* que contiene a su vez el modelo de consentimiento informado, e información estadística adicional.

I. CAPÍTULO 1: CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD MENTAL CRÓNICA Y SEVERA

La esquizofrenia afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y lleva consigo profundos perjuicios sociales y subjetivos (Machado y Rodrigues, 2009). Por ello no es de extrañar que esta población obtenga bajas puntuaciones en la valoración de su calidad de vida (Leff, Trieman y Gooch, 1996; López, 2007; Villalta y Ochoa, 2007).

A la hora de aludir a un fenómeno psicológico o, en el caso que nos ocupa, un fenómeno clínico como la esquizofrenia, es importante comenzar por su definición. En términos clínicos, una clara definición de un trastorno es premisa para su diagnóstico. En este sentido, el diagnóstico de esquizofrenia ha sido problemático desde las primeras descripciones de la enfermedad, y la existencia de numerosos criterios diagnósticos es la consecuencia de desacuerdos fundamentales en la definición del trastorno. En palabras de Lemos (1989), la ausencia de agentes causales precisos y bien controlados en la esquizofrenia ha determinado una definición de este trastorno en función de varios síntomas o alteraciones específicos, no siendo ninguno de ellos exclusivo de esta entidad nosológica. Ello contribuye a dificultar su concepción.

En la misma línea, Machado y Rodrigues (2009) indican que ni siquiera está claro si la esquizofrenia debe ser considerada un síndrome, como asumió Bleuler

(1911), a través de la identificación de un 'grupo de esquizofrenias' como plantean el DSM-IV-R y el CIE-10 o por el contrario, como sugieren Tandon y colaboradores (2008), considerarla una enfermedad cuyo factor determinante es su especificidad.

En un intento por aportar luz a esta cuestión Peralta y Cuesta (2003) analizan los principales modelos de esquizofrenia: modelos históricos, modelos de síntomas positivos y negativos, modelos multidimensionales de psicopatología, modelo del DSM y modelos dimensionales frente a categóricos. Según estos autores (Peralta y Cuesta, 2003) los datos empíricos existentes apoyan la existencia un modelo dimensional de la esquizofrenia, esto es, dado que las variables clínicas asociadas a la esquizofrenia muestran una distribución continua en el espectro de las psicosis, los límites establecidos por los diagnósticos categoriales entre psicosis esquizofrénicas y no esquizofrénicas son arbitrarios. En el apartado siguiente aludiremos a las principales aportaciones de los diferentes modelos a lo largo de la historia (Belloch y Ramos, 2008).

A. APROXIMACIÓN HISTÓRICA A LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia no surge a principios de nuestro siglo, ni siquiera a principios del anterior. El término como tal es moderno y cuenta con menos de 100 años de antigüedad. Sin embargo, el proceso en sí, con sus síntomas y sus características se remontan a tiempos pasados. Etimológicamente el término esquizofrenia hace referencia a mente dividida o escindida (Belloch y Ramos, 2008).

Es difícil encontrar en los libros de historia de la psiquiatría información sobre la esquizofrenia como una enfermedad diferente de las otras, ya que la nomenclatura y descripción empleadas en épocas remotas, sólo nos permiten encontrar síntomas que en la actualidad podrían corresponder a esta enfermedad. Cabe no obstante señalar que autores como Berrios, Luque y Villagrán (2003) cuestionan la “hipótesis de la continuidad” según la cual, el concepto actual de esquizofrenia es resultado de la progresión lineal de una serie de definiciones que han concluido en la definición vigente en los manuales diagnósticos. En la Tabla 1 incluimos los principales hitos en el desarrollo conceptual de este trastorno.

Tabla 1. Hitos en la historia de la esquizofrenia

Fecha	Autor/obra	Contribución
1400 A.C	Ayur-Veda	Descripción de la esquizofrenia y recomendaciones de tratamiento
1856	Morel	Introducción del término demencia precoz
1868	Sander	Introducción del término paranoia
1870	Hecker	Introducción del término hebefrenia
1874	Kahlbaum	Descripción del término catatonia
1896	Krepelin	Introducción del término demencia precoz e identificación de tres subgrupos: paranoide, catatónica y hebefrénica
1911	Bleuler	Introducción del término esquizofrenia
1919	Kraepelin	Distinción de varios cuadros clínicos bajo el término demencia precoz
1933	Kasanin	Introducción del término esquizoafectivo
1939	Langfeldt	distinción entre proceso esquizofrénico y reacción esquizofrénica
1949	Polatín	Introducción del término pseudoneurótico
1952	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	Clasificación de la esquizofrenia e inclusión de subtipos: simple, tipo hebefrénico, catatónico, paranoide, agudo indiferenciado, crónico indeferenciado, tipo esquizo-afectivo, tipo infantil y residual.

Para Berrios et al., (2003) el concepto actual de esquizofrenia procede de distintos enfoques y definiciones. Así, es claro que durante toda su historia la

esquizofrenia ha sido objeto de estudio por numerosos médicos, psicólogos, filósofos, sacerdotes e incluso artistas. Ya en el año 1400 a.C., en el Ayur Veda de la antigua India se describe una condición que podría corresponder a la actual esquizofrenia y para la que se recomendaba “meditación y técnicas de encantamiento” para su tratamiento. Todas las enfermedades graves, incluidas las que en la actualidad podríamos considerar esquizofrenia, constituían procesos atribuidos a la influencia de demonios malévolos.

En consecuencia estas enfermedades debían atajarse mediante conjuros, danzas, efectos mágicos, hechizos, talismanes y otras medidas. Si al final el demonio entraba dentro del cuerpo todos los esfuerzos se centraban en hacer inhabitable el cuerpo mediante apaleamientos, torturas o haciendo morir de hambre al paciente. El espíritu ajeno se podía expulsar con pociones que provocaban un vómito violento o mediante trepanación.

Es a partir de la Ilustración cuando comienzan los progresos en el campo de la psiquiatría y surge la preocupación por los aspectos éticos de la medicina. Desaparece entonces la idea de que las alteraciones mentales se deben a posesiones demoníacas, y con ello también la condición miserable a que eran sometidos estos pacientes. A partir este momento las alteraciones mentales pasaron a ser enfermedades.

En este periodo podemos destacar a Philippe Pinel (1755-1826). Sin embargo la psiquiatría moderna, tal y como la conocemos, nació en Alemania a finales del siglo

XIX, con Kraëpelim y Bleuler, entre otros. En 1856 Morel, contemporáneo de Kraëpelim, introdujo el término 'demencia precoz' para referir el caso de un adolescente de 14 años que había sido un alumno brillante y repentinamente perdió su alegría para volverse serio, taciturno y con tendencia a la soledad y al odio incluso de su propio padre, mostrando un cuadro progresivo. Morel interpretó esa desorganización de la personalidad como una detención del desarrollo que debería agruparse junto con la debilidad mental entre las variantes de la degeneración intelectual, física y moral, resultante de factores hereditarios.

En el año 1868 Karl Ludwig Kahbaum introdujo el término catatonía para designar un cuadro clínico en el que predominaba la tensión motora o muscular y que poseía dos fases: una estuporosa o inhibida (estupor catatónico) y otra excitada (agitación catatónica). En este mismo año Sander introduce el término 'paranoia' para catalogar a un grupo de personas en las que predominaban sentimientos de ser perjudicados, maltratados, perseguidos o humillados.

En 1919 Kraepelin incluyó bajo el término 'demencia precoz' varios cuadros clínicos que previamente habían sido considerados trastornos distintos. Sentó así las bases del debate sobre si la esquizofrenia constituía un constructo unitario o por el contrario un grupo heterogéneo de trastornos. De acuerdo con este autor, la esquizofrenia se caracterizaba por un deterioro progresivo cuyo síntoma principal era la pérdida de afecto y volición (Peralta y Cuesta, 2003). En términos actuales, la

esquizofrenia se caracterizaría por los síntomas negativos fundamentalmente (Carpenter et al., 1998; Peralta y Cuesta, 2003).

El caso de la paranoia merece una mención especial, siendo este término utilizado por primera vez en la medicina por Vogel en el siglo XVIII (Sen y Chowdhury, 2006). Posteriormente, Heinroth utilizó el término para designar a las psicosis que afectaban la inteligencia, distinguiéndola de aquéllas que alteraban el afecto, como la manía y la melancolía. Sin embargo la paranoia seguía refiriéndose a la enfermedad mental en un sentido inespecífico más que a un cuadro clínico preciso. Reconocer que ésta afectaba a la inteligencia, no porque la disminuyera, como en el caso de la demencia, sino porque la desviaba, supuso un avance. A mediados del siglo XIX existía un amplio consenso en cuanto a considerar a la paranoia como una enfermedad no deteriorante que cursaba con ideas delirantes, distinta a otras patologías conocidas. Sander es considerado como el autor de la definición y especificación de la enfermedad en el año 1868.

En 1870 Hecker introduce el término hebefrenia (Kraam, 2009). Según este autor, los riesgos característicos de la hebefrenia son principalmente su aparición ligada a la pubertad, la sucesión de diversas formas o su aparición cambiante (melancolía, manía, confusión). También la rápida evolución del trastorno, que termina en un debilitamiento psíquico y una forma característica de deterioro final, cuyos indicios pueden observarse desde las primeras etapas de la enfermedad. Según Hecker, la hebefrenia se caracterizaba fundamentalmente por ser una enfermedad

progresiva de la pubertad y adolescencia. En la actualidad el término se sigue empleando, con ligeros cambios conceptuales y se entiende por hebefrenia un proceso morboso que se inicia en la pubertad y conduce progresivamente a un estado de debilidad mental (Hoche, 2009).

Continuando con el desarrollo del concepto de demencia precoz, Kahlbaum, en 1874, describe la catatonía o 'locura de tensión' refiriéndola como "un estado en el cual el paciente se sienta calladamente, o mudo por completo, inmóvil, sin que nada lo haga cambiar su posición, con el aspecto de estar absorto en la contemplación de un objeto, con los ojos fijos en un punto distante y sin una volición aparente, sin reacción ante las impresiones sensoriales, y algunas veces con una flexibilidad cética completa, igual que en la catalepsia". En consecuencia, se supuso que la catatonía era el síntoma de una enfermedad de las estructuras cerebrales (Fink, Shorter y Taylor, 2010).

En 1896 Kraëpelim retoma el término demencia precoz, y realiza una descripción de ésta, que sigue teniendo vigencia en la actualidad. Esta descripción sigue poniendo de manifiesto el inicio temprano en oposición a la psicosis maniaco-depresiva. Además subdivide el término esquizofrenia en distintas clases: paranoide, catatónica y hebefrénica. Más tarde Bleuler añadirá la esquizofrenia simple como nueva categoría (Fink, Shorter y Taylor, 2010).

En 1900 aparece la obra de Freud *La interpretación de los sueños*, que sienta las bases de la terapia psicoanalítica y da un empuje al concepto de esquizofrenia. Jung, a

finales de 1900, aplicó con éxito los conceptos psicoanalíticos a la esquizofrenia (Freeman, 1977).

En 1911 Bleuler, en el marco del Tratado de psiquiatría de Gustav Aschaffenburg titulado 'Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien', demostró que la demencia precoz de Kraepelin no constituía una sola enfermedad, sino más bien un conjunto de afecciones que presentaban características comunes (Dalzell, 2007). Así nació el término esquizofrenia y el enfoque dinámico del trastorno. Con este neologismo Bleuler quiso significar que el síntoma fundamental de la enfermedad era la escisión, la "disociación" del psiquismo más que los síntomas negativos (Peralta y Cuesta, 2003). En el punto de partida de la enfermedad, según este autor, se encuentra un trastorno probablemente orgánico, al que corresponden los síntomas que denomina "primarios", en primera fila de los cuales se encuentra una "disociación" entre las diferentes instancias psíquicas como la afectividad, la voluntad, la inteligencia o las capacidades de razonamiento. A partir de esta "disociación" se producen otros síntomas, "secundarios", psicógenos, que constituyen una "reacción del alma enferma" ante el proceso morboso, para culminar en la ruptura delirante y hermética del contacto con la realidad, lo cual constituye el autismo, que es otra innovación de Bleuler (Peralta y Cuesta, 2003).

Bleuler no introdujo en su concepto criterios evolutivos específicos, lo que le permitió vincular la esquizofrenia con diversos estados agudos y lo condujo a adoptar la idea de remisión, de curación, y de posible eficacia terapéutica, en oposición a la

teoría kraepeliniana del debilitamiento prematuro e irreversible (Peralta y Cuesta, 2003). Para Bleuler la esquizofrenia era la enfermedad de cuatro Aes (Berrios, Luque y Villagrán, 2003):

- Asociaciones anormales
- Autismo
- Afectos comprometidos
- Ambivalencia

En otras palabras, según Bleuler, la esquizofrenia consistía en la relajación de las asociaciones entre los pensamientos, los sentimientos y la conducta, con unos síntomas secundarios constituidos por ideas delirantes, alucinaciones y perturbaciones conductuales. Sin embargo, la distinción bleuleriana entre síntomas fundamentales y accesorios entró en crisis en los años 60 y 70, después de un periodo de amplia difusión (Lemos, 1989). La crítica principal se relacionaba con la dificultad de definir operativamente los síntomas fundamentales y, por consiguiente, su escasa fiabilidad diagnóstica (Lemos, 1989).

En 1933, Kasanin introduce el término esquizoafectivo para designar un grupo de esquizofrenias en las que además del trastorno formal de pensamiento existen alteraciones afectivas importantes tanto en el sentido de la manía como en el de la depresión. Años más tarde, en 1939, Langfeldt distingue, por un lado, el proceso esquizofrénico caracterizado por su inicio temprano, elevada desorganización mental y curso irremisible hacia el deterioro. Por otro, la reacción esquizofrénica caracterizada

por un cuadro menos severo, con una personalidad premórbida más adecuada, mejor ajuste social y laboral y mayor posibilidad de remisión parcial o total. Este autor diferenció a los pacientes que presentaban síntomas psicóticos en dos grupos: los que presentaban “verdadera esquizofrenia” de los que presentaban “psicosis esquizofreniforme”. Destacó la “verdadera esquizofrenia” a la que también denominó “esquizofrenia nuclear”, “esquizofrenia procesual”, o incluso “esquizofrenia resistente”. Ésta se caracterizaba por la despersonalización, el autismo, el embotamiento afectivo, el inicio insidioso y los sentimientos de desrealización.

En 1949, Polatín introduce el término pseudoneurótica para designar un tipo de esquizofrenia donde el trastorno del pensamiento no es tan sobresaliente, sino que predominan los elevados síntomas ansiosos, lo que podría hacer pensar en una neurosis de ansiedad que, sin embargo, no evoluciona como ésta.

Ya en 1952, en la primera edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) de la Asociación Psiquiátrica Americana, se clasifica a la esquizofrenia como reacciones esquizofrénicas y se incluyen distintos tipos: simple, hebefrénico, catatónico, paranoide, agudo indiferenciado, crónico indiferenciado, tipo esquizofrénico-afectivo, tipo infantil y tipo residual. A partir de ahí las investigaciones han seguido avanzando y actualmente el DSM-IV TR, contempla los siguientes cinco subtipos de esquizofrenia: 1) tipo paranoide, 2) tipo desorganizado, 3) tipo catatónico, 4) tipo indiferenciado, y 5) tipo residual.

B. TIPOLOGÍA: ESQUIZOFRENIA Y SUBTIPOS

El diagnóstico de trastornos como la esquizofrenia no está exento de problemas. En la actualidad sigue cuestionándose la clasificación médico psiquiátrica propuesta en el DSM-IV. En un intento de arrojar luz a este problema, algunos autores (p.ej. Pitarque et al., 1997) proponen el uso de modelos de redes neurales a modo de expertos facilitadores del diagnóstico clínico, tal y como ocurre en otras ciencias. Según estos autores, el continuo incremento de información aportada por la constante incorporación de nuevos pacientes, junto con el correspondiente reentrenamiento global de las redes, para evitar los “olvidos catastróficos” (Caudill y Butler, 1992; Pitarque et al, 1997), permitirá la emisión de diagnósticos cada vez más específicos y precisos.

Coincidiendo con Machado y Rodrigues (2009), pese a las comentadas críticas sobre las clasificaciones de la esquizofrenia, dada la general aceptación y utilidad en términos prácticos de la clasificación de este síndrome que postulara Bleuler (Machado y Rodrigues, 2009), en este apartado revisamos los distintos subtipos de esquizofrenia, recogidos en el DSM-IV-TR (Figura 1). Además es importante señalar que en estudios donde se ha administrado una batería computarizada de pruebas cognitivas que incluía pre-atención, atención, conceptual, y medidas de desempeño psicomotor, se ha puesto de manifiesto que los pacientes con esquizofrenia con síntomas predominantemente negativos y percepción alterada mostraban déficits neurocognitivos más severos. Estos resultados apoyan la distinción de subtipos de

esquizofrenia con mecanismos neurobiológicos diferenciados (Voruganti, Heslegrave y Awad, 1997).

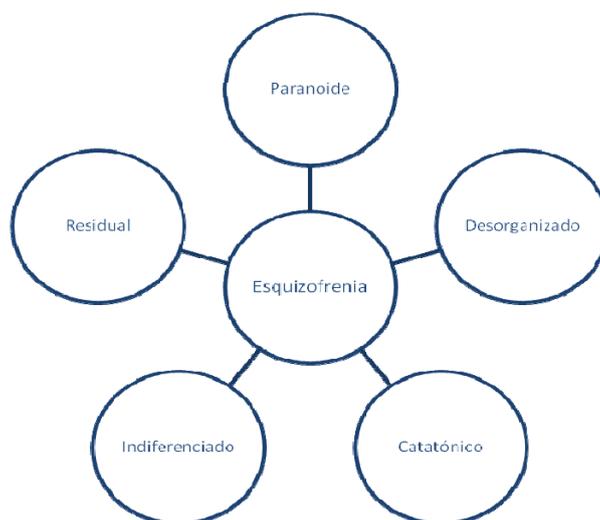


Figura 1. Tipos de Esquizofrenia

1. Esquizofrenia tipo paranoide

Es el tipo de esquizofrenia más frecuente. Se caracteriza fundamentalmente por la presencia de delirios más o menos sistematizados. Estas ideas, sistemas, percepciones y ocurrencias delirantes pueden ser de distintos tipos: a) de tipo persecutorio; b) de tipo grandioso, caracterizado por la presencia de capacidades extrañas como por ejemplo creerse capaz de predecir el futuro, ideas geniales, descubrimiento de cosas extraordinarias; c) de tipo somático, con ideas delirantes acerca del cuerpo, por ejemplo que el corazón ya no late o que se tienen los intestinos vacíos; d) de tipo religioso-místico, en los que el paciente cree ser hijo de Dios o ser Dios mismo; e) de tipo sexual caracterizado por la presencia de ideas delirantes de

naturaleza sexual, como por ejemplo, que todos conocen su sexualidad, violaciones permanentes, cambio de órganos sexuales; f) de tipo nihilista donde el paciente cree que el mundo es una farsa, y que está muerto (Gómez y Llorca, 2009).

Estas ideas delirantes se acompañan normalmente de pseudoalucinaciones auditivas. Todos los síntomas son frecuentemente auditivos con poca tendencia a síntomas negativos. Generalmente tiene un comienzo más tardío (20-25 años), y por lo tanto con una personalidad más madura que durante largo tiempo permite que el delirio se mantenga, sea estable y cambie muy poco una vez instalado. Por otro lado, este comienzo tardío permite al paciente estar mejor instalado socio-laboralmente cuando empieza la enfermedad (Soni, Gaskell y Reed, 1994).

Otros síntomas son la ansiedad, la ira, el retraimiento y la tendencia a disentir. El sujeto puede presentar aire de superioridad, condescendencia, falta de naturalidad o vehemencia extrema. Desde el punto de vista cognitivo, hay deterioro mínimo o no evidenciable con baterías neuropsicológicas. Este subtipo tiene un mejor pronóstico, sobre todo en la actividad laboral y en la vida independiente. Sin embargo, en los casos en que el sistema delirante se encapsula y cronifica, a veces se les diagnostica de parafrenia o esquizofrenia parafrénica (Gómez y Llorca, 2009).

Respecto al diagnóstico, deben satisfacerse las pautas generales para el diagnóstico de esquizofrenia y además deben predominar las alucinaciones o las ideas delirantes y ser relativamente poco llamativos los trastornos de la afectividad, de la

voluntad y del lenguaje y los síntomas catatónicos. Normalmente las alucinaciones consisten en voces alucinatorias que increpan al enfermo dándole órdenes, o en alucinaciones auditivas sin contenido verbal, por ejemplo, silbidos, risas o murmullos. También se pueden manifestar alucinaciones olfatorias, gustativas, sexuales o de otro tipo de sensaciones corporales. Asimismo, pueden aparecer alucinaciones visuales, aunque rara vez dominan. Las ideas delirantes pueden ser casi de cualquier tipo, pero las más características son las de sentirse controlado, influido, dominado y las ideas de persecución de diversos tipos.

2. Esquizofrenia de tipo desorganizado

Es un cuadro que aparece hacia los 14-16 años, con el comienzo de la adolescencia, por lo que la personalidad del sujeto no está formada y el pronóstico es peor. Se caracteriza por una conducta desinhibida, desajustada, desubicada (Gómez y LLorca, 2009). Hay fuertes alteraciones de la volición con pérdida del sentido de la vida. Los pacientes muestran alteraciones significativas del curso del pensamiento, más que de su contenido (como en el tipo paranoide). La afectividad se muestra fuertemente alterada, inapropiada, plana e incluso autista, con poco contacto con las personas e incluso consigo mismo. Si hay ideas delirantes o alucinaciones, éstas no están integradas en un tema coherente. Son más predominantes los síntomas negativos.

En este trastorno existe deterioro en el rendimiento en pruebas neuropsicológicas y test cognoscitivos. Este subtipo se denominó anteriormente, en terminología de Hecker, esquizofrenia hebefrénica. Para un diagnóstico de hebefrenia es necesario un período de dos o tres meses de observación continua para asegurarse de que persiste el comportamiento característico.

3. Esquizofrenia de tipo catatónico

A principios de siglo era frecuente, pero en la actualidad su frecuencia es escasa en el mundo occidental. Tiene un comienzo más tardío que la hebefrénica y mejor pronóstico. Estos pacientes oscilan entre la inhibición y la excitación, incluso se puede cursar con un cuadro clínico infrecuente denominado catatonía periódica donde el síndrome catatónico se produce de manera periódica (Gómez y Llorca, 2009). Los signos de este síndrome pueden consistir en:

- Estupor catatónico: inmovilidad absoluta del sujeto, no obedece órdenes y está retraído e inmóvil. En esta situación puede pasar horas o días, lo que constituye una situación de urgencia, por falta de alimentación y/o de ingestión de líquidos, o bien por la retención urinaria y de las deposiciones, lo que lleva a complicaciones médicas potencialmente mortales.
- Catalepsia: el sujeto se mantiene en una posición fija durante ratos más o menos largos (varios minutos).

-
- Obediencia automática: el paciente obedece a todas las órdenes del examinador.
 - Conductas de eco o de imitación: como por ejemplo la ecolalia donde el paciente repite todo lo que dice la otra persona, o bien la ecopraxia, donde lo que se repite igual son los movimientos realizados por la otra persona.
 - Negativismo en la conducta: hay resistencia en cuanto a lo que se le solicita al paciente que haga. Es posible distinguir entre: 1) negativismo activo, cuando el paciente hace lo contrario a lo que se le pide; 2) negativismo pasivo, cuando el paciente se niega a hacer lo que se le pide; 3) negativismo interno, cuando el paciente se niega a sus propias funciones internas, como por ejemplo, se retienen las heces o la orina o se niega a consumir alimentos.
 - Estereotipias: que son distintas a los tics. Consisten en movimientos activamente ejecutados por el sujeto, monótonos y que no corresponden a ningún motivo que se pueda entender para su ejecución.
 - Estereotipias del lenguaje: son palabras que se repiten en el discurso del paciente, y sin ningún motivo, lo que ayuda a la disgregación del pensamiento.
 - Hiperquinesia psicomotora: es todo lo contrario del estupor. Se produce una agitación psicomotora que puede comenzar lenta o bruscamente, con intensa intranquilidad, inquietud, ausencia de reposo o descanso y varios días sin dormir. Puede llegar a estados de agotamiento con riesgo vital del paciente e

incluso puede conducir a actos muy peligrosos para los familiares y su entorno.

Hay posibilidad de suicidio y automutilación.

El diagnóstico requiere satisfacerse las pautas generales para el diagnóstico de esquizofrenia (Gómez y Llorca, 2009). Pueden aparecer síntomas catatónicos aislados y transitorios en el contexto de cualquier otro tipo de esquizofrenia. Además deben predominar en el cuadro clínico uno o más de los siguientes tipos de comportamiento: a) estupor o mutismo, b) excitación, c) catalepsia, d) negativismo, e) rigidez, f) flexibilidad cérea, g) obediencia automática y preservación del lenguaje.

4. Esquizofrenia de tipo indiferenciado

Se diagnostica ante la presencia de una esquizofrenia que no cumple los criterios anteriores y además presenta una mezcla mayor o menor de los distintos tipos de esquizofrenia. Este diagnóstico se reserva para los casos en los que no se identifica con claridad a cuál de los tres subtipos anteriormente mencionados pertenece el paciente (Gómez y Llorca, 2009).

En otras palabras, este diagnóstico se reserva para pacientes que: 1) Satisfacen las pautas para el diagnóstico de esquizofrenia; 2) No satisfacen las pautas de los tipos catatónico, hebefrénico o paranoide; 3) No reúnen las pautas para la esquizofrenia residual o la depresión post-esquizofrénica.

5. Esquizofrenia de tipo residual

Se produce cuando ha habido un episodio de esquizofrenia, pero en el cuadro actual no hay manifestaciones de síntomas psicóticos positivos o, si los hay, están atenuados. Hay presencia de síntomas negativos. Si hay ideas delirantes, éstas no son muy fuertes (Gómez y LLorca, 2009). En cuanto a las pautas para el diagnóstico, deben estar presentes los siguientes síntomas:

- Presencia de síntomas esquizofrénicos "negativos" destacados, por ejemplo, inhibición psicomotriz, falta de actividad, embotamiento afectivo, pasividad y falta de iniciativa, empobrecimiento de la calidad o contenido del lenguaje, comunicación no verbal (expresión facial, contacto visual, entonación y postura) empobrecida, deterioro del aseo personal y del comportamiento social.
- Evidencia de que en el pasado ha habido por lo menos un episodio claro que ha reunido las pautas para el diagnóstico de esquizofrenia.
- Un período de por lo menos un año durante el cual la intensidad y la frecuencia de la sintomatología florida (ideas delirantes y alucinaciones) han sido mínimas o han estado claramente apagadas, mientras que destacaba la presencia de un síndrome esquizofrénico "negativo".

-
- La ausencia de demencia u otra enfermedad o trastorno cerebral orgánico, de depresión crónica o de institucionalización suficiente como para explicar el deterioro.

En el DSM-IV aparece reflejado otro subtipo o diferenciación. Se trata de la Depresión post-esquizofrénica que es considerada como un trastorno de tipo depresivo a veces prolongado. Surge después de un trastorno esquizofrénico. Durante dicho trastorno pueden persistir algunos síntomas esquizofrénicos, pero no predominan en el cuadro clínico.

Los síntomas esquizofrénicos persistentes pueden ser “positivos” o “negativos”, aunque estos últimos son los más frecuentes. Rara vez son suficientemente graves o duraderos como para satisfacer las pautas de un episodio depresivo grave y a menudo es difícil decidir qué síntomas son debidos a una depresión, cuáles a la medicación neuroléptica y cuáles son expresión del trastorno de la voluntad y del empobrecimiento afectivo de la esquizofrenia. Estos estados depresivos se acompañan de un alto riesgo de suicidio. En cuanto a las pautas para el diagnóstico, requiere satisfacer las siguientes:

- El enfermo ha tenido en los últimos doce meses una enfermedad esquizofrénica que satisfacía las pautas generales de esquizofrenia.
- Persisten algunos síntomas esquizofrénicos.

-
- Los síntomas depresivos son destacados, suponen una fuente de malestar y cumplen al menos las pautas de un episodio depresivo, habiendo estado presentes por lo menos durante dos semanas.

C. CURSO DE LA ENFERMEDAD

Los distintos estudios sobre la esquizofrenia no han encontrado aún teorías unívocas sobre la etiología de este trastorno. No obstante, estudios basados en la personalidad esquizotípica arrojan cierta luz sobre características de la personalidad premórbida que guardan relación con su aparición (Lemos, 1989; Martínez, Lemos, López y Paíno, 1997). Así, el modelo etiológico de la “vulnerabilidad” explica la esquizofrenia como un trastorno episódico elicitado por estresores vitales en un sujeto vulnerable (Lemos, 1989). Recientes desarrollos psicométricos realizados en nuestro contexto, como el ESQUIZO-Q, permiten evaluar fiablemente esta vulnerabilidad (Fonseca, Muñiz, Lemos, Paíno, y Villazón, 2010; Fonseca, Paino, Lemos, Vallina y Muñiz, 2010; Fonseca, Paino, Lemos, Sierra, Campillo, Ordóñez y Muñiz, 2010). Así pues, cada vez más la esquizotipia, o continuo de vulnerabilidad, está recibiendo más atención en nuestros días (Fonseca, Paíno, Lemos, García, Campillo, Villazón y Muñiz, 2008).

En la revisión realizada por Lemos (1989), así como en posteriores trabajos (Fonseca, Paino, Lemos, Vallina y Muñiz, 2010; Fonseca, Paino, Lemos, Sierra, Campillo, Ordóñez y Muñiz, 2010) se pone de manifiesto cómo a medida que han ido avanzando las investigaciones en este terreno, se han ido encontrando evidencias sobre

marcadores de vulnerabilidad y episodios psicóticos (p. ej. Ruiz Vargas, 1987). También se han identificado factores psicosociales relacionados con características psicosociales, culturales y físicas del medio ecológico, características de la personalidad premórbida (Strauss y Carpenter, 1978), red social del sujeto (Dohrenwend y Egri, 1981), acontecimientos vitales estresantes (Day, 1981), estructura familiar y desviación de la comunicación (Singer y Doane, 1967), y expresión emocional o estilo afectivo de la familia (Vaugh et al., 1984). De este modo, podemos decir que un modelo biopsicosocial es el más adecuado para comprender los diferentes factores de riesgo de aparición de este trastorno.

Por su parte, las investigaciones genéticas y los estudios sobre anomalías estructurales y funcionales del cerebro, junto con las tres hipótesis neuroquímicas actualmente más aceptadas: la de la transmetilación, la de la dopamina y la de la deficiencia de gammaendorfinas (Verhoeven et al., 1989) constituyen las bases fundamentales del modelo biológico de la esquizofrenia (Lemos, 1989).

Sin embargo, persisten las dudas sobre si la personalidad premórbida constituye un factor de vulnerabilidad o es independiente de ésta. De acuerdo con Lemos (1989), si fuese independiente, cabría esperar que personas vulnerables con personalidad normal tuvieran menos riesgo. Si no lo fuera, el propio concepto de vulnerabilidad implicaría un tipo de personalidad débil (Lemos, 1989).

De acuerdo con González et al., (1999), el curso de la esquizofrenia ha generado controversia ya desde la clasificación inicial de Kraepelin de la demencia precoz, a la que consideraba como una psicosis funcional que conducía irremediablemente a un progresivo deterioro. El mismo Kraepelin posteriormente rechazó la idea de que el curso de la esquizofrenia fuera inevitablemente destructivo cuando observó que el 13% de sus pacientes hospitalizados mostraba remisiones espontáneas y completas. Por su parte Bleuler argüía que los síntomas de la esquizofrenia, una vez establecidos, nunca remitían completamente, aunque sí reconoció que un elevado porcentaje de casos no empeoraba durante largos períodos de tiempo, incluso décadas, y que estos pacientes eran capaces de mantener una vida extrahospitalaria independiente (González et al., 1999).

Hoy en día podemos decir que la esquizofrenia es una patología crónica con una prevalencia cercana al 1% de la población. Su curso, variable, puede ir desde el episodio único con restitución completa hasta el deterioro grave. En cualquier caso se trata de pacientes que utilizan los servicios de salud de modo intenso y prolongado (González et al., 1999; Sajatovic et al., 1996).

También hay que señalar que la aparición de medicación neuroléptica y el desarrollo de alternativas comunitarias a la hospitalización han contribuido a reducir de manera significativa el tiempo medio de ingreso psiquiátrico de los pacientes esquizofrénicos (Klinkenberg et al., 1996; Villalta y Ochoa, 2007).

Aunque se ha avanzado en el conocimiento del curso de la enfermedad, la evaluación de resultados no está estandarizada, especialmente por la necesidad de tener en cuenta un gran número de variables y de considerar no sólo los cambios en la sintomatología, sino también del funcionamiento social y del laboral, de la calidad de vida del paciente y del uso de recursos asistenciales. Por otra parte, la enorme variedad de programas asistenciales y la dificultad para su definición complica la comparación de los resultados (Klinkenberg et al., 1996). En este sentido, la utilización de escalas como la de Evaluación de Intensidad de Apoyos, SIS (Verdugo, Arias e Ibáñez, 2007) ha sido empleada con esta población y ha demostrado su utilidad para determinar las necesidades de apoyo de este colectivo (Cruz, 2010; Cruz, Jenaro, Pérez y Flores, 2010).

Volviendo al curso de la enfermedad, en la revisión efectuada por Klinkenberg et al., (1996) se pone de manifiesto que entre un tercio y la mitad de los pacientes evolucionan favorablemente (Ram et al, 1992; Wiersm, 1998). Por otra parte, estudios internacionales sobre la esquizofrenia muestran que la evolución de la enfermedad es mejor en los países en desarrollo que en los desarrollados (Leff et al., 1992).

En términos generales, es posible señalar la existencia cuatro fases en el curso de la enfermedad: fase prodrómica, fase aguda, fase de continuación y fase de estabilización. La Fase Prodrómica puede ser evidente o no para el paciente o los demás. Sus manifestaciones son sutiles y pueden variar entre días o años. Se caracteriza por el aislamiento social y por los cambios en el comportamiento o en la

respuesta emocional ante distintos estímulos. La Fase Aguda está marcada por severos síntomas psicóticos. Habitualmente requiere medicación y/o hospitalización. Cuando esta fase aparece más de una vez en el transcurso de la enfermedad se habla de fase de Reagudización.

En la Fase de Continuación, que puede abarcar más de seis meses desde el comienzo o brote de la enfermedad, se da una disminución de la gravedad de los síntomas. Durante la Fase de Estabilización los pacientes pueden estar asintomáticos o exhibir síntomas como tensión, irritabilidad, depresión, síntomas negativos y de deterioro cognitivo.

La mayor parte de los pacientes alternan episodios agudos y estables con remisión parcial o total. Es habitual que el paciente esquizofrénico experimente síntomas residuales entre los brotes. La completa curación de la enfermedad es, actualmente, un resultado no esperable dentro de la evolución.

Varios factores se encuentran asociados a un mejor pronóstico: a) comienzo agudo, b) comienzo a edad adulta o mayor, c) género femenino, d) eventos precipitantes identificables, e) duración breve de los síntomas en la fase aguda, f) buen funcionamiento inter-crisis, g) ausencia de anomalías cerebrales estructurales, h) falta de historia familiar de esquizofrenia. La esquizofrenia suele cursar por brotes con períodos variables de remisión de los síntomas en un contexto que suele incrementando progresivamente la discapacidad del paciente.

D. SINTOMATOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

Es posible distinguir entre síntomas fundamentales y accesorios. Respecto a los *fundamentales*, como planteara Bleuler (1911), cabe destacar (Berrios, Luque y Villagrán, 2003):

- Autismo: aislamiento del mundo externo y ensimismamiento del paciente en su mundo interno de ideas y fantasías, frente a la realidad.
- Asociaciones inconexas de ideas: las ideas no se asocian unas a otras de manera lógica y secuencial, por lo que el pensamiento se vuelve ilógico, extraño, inconexo y carente de sentido para los demás.
- Afectividad: embotamiento o vaciamiento afectivo que hace que el paciente manifieste indiferencia ante todo y carente del abanico normal de emociones ante las situaciones de la vida.
- Ambivalencia: tanto afectiva como volitiva e intelectual, lo que hace que el paciente muestre dificultades para integrar o sintetizar ideas, tendencias o afectos contrapuestos.

Por su parte, los síntomas *accesorios* consisten fundamentalmente en alucinaciones y delirios que, aunque suelen estar presentes únicamente en los episodios agudos de la enfermedad, a veces se pueden convertir en crónicos.

Esta distinción entre síntomas fundamentales y accesorios se relaciona con un concepto de especial relevancia en este trastorno como es el de síntomas positivos y negativos. Y es que, durante décadas, la distinción entre síntomas positivos y negativos ha sido una de las formas más habituales para clasificar las diversas manifestaciones de la esquizofrenia (Sass, 2003).

Mientras que los síntomas positivos, consistentes en alucinaciones y delusiones, requieren de la presencia de experiencias que generalmente o en condiciones de normalidad se encuentran ausentes, los síntomas negativos – incluyendo la alogia o pobreza de habla, afecto plano, abolición, apatía, anhedonia, anergia y falta de atención- se definen como una aparente disminución de lo que generalmente debiera estar presente en una persona sin esta enfermedad (Marneros, Andreasen y Tsuang, 1991; Sass, 2003).

El concepto de síntomas positivos y negativos surgió como un intento de integrar los diversos aspectos (síntomas, fisiopatología, resultados) de la esquizofrenia (Andreasen y Flaum, 1991; Peralta y Cuesta, 2003). Este concepto se encontraba ya implícito en la distinción entre los síntomas fundamentales y accesorios propuestos por Bleuler, correspondiendo la mayor parte de los fundamentales a los síntomas negativos y la mayoría de los accesorios a los positivos. Posteriormente, el concepto fue utilizado y desarrollado por varios autores y en particular por Strauss et al., (1974), que clasificaron de forma explícita los síntomas positivos y negativos en función de su importancia clínica y diferenciaron los síntomas negativos de la disfunción social.

Con Crow (1980) los síntomas positivos y negativos se convirtieron en un importante foco de atención en la investigación clínica y biológica (Peralta y Cuesta, 2003). Crow postuló que estos síntomas se encontraban asociados con diferentes alteraciones en los mecanismos cerebrales, siendo de tipo neuroquímicos para los síntomas positivos y estructurales para las negativas. Por su parte Andreasen desarrolló la Escala de Evaluación de Síntomas Positivos y Negativos (SANS y SAPS), que se ha convertido en uno de los instrumentos más populares para la evaluación de los síntomas esquizofrénicos (p.e. Grandón y Jenaro, 2002a, 2002b, Grandón, Jenaro y Lemos, 2008) y que constituye el primer intento por operativizar la esquizofrenia positiva y negativa (Andreasen y Olsen, 1982).

Cabe sin embargo mencionar que los modelos de Crow y Andreasen difieren significativamente (Peralta y Cuesta, 2003). Originalmente, de acuerdo con Andreasen, los síntomas positivos y negativos representaban una dimensión única de carácter bipolar. Sin embargo, según Crow, los síntomas positivos y negativos definían dos tipos de esquizofrenia. Posteriormente este autor modificó su teoría y propuso que ambos grupos de síntomas eran procesos semi-independientes que podían ocurrir simultáneamente (Crow, 1985).

El modelo categorial positivo-negativo ha sido muy criticado pues los subtipos no parecen ser estables en el tiempo (Marneros et al., 1991a, 1991b) y una proporción sustancial de pacientes, si no la mayoría, muestran ambos tipos de síntomas conformando un grupo “mixto” desproporcionadamente elevado (Peralta et al., 1992).

Sin embargo, los síntomas positivos y negativos han seguido siendo utilizados como dimensiones que cuentan con evidencias empíricas (Fenton y McGlashan, 1991; Peralta et al., 1997).

Críticas adicionales a este modelo categorial se centran en que las escalas de evaluación de síntomas positivos y negativos, que son los instrumentos más utilizados para evaluar los síntomas clínicos, han limitado seriamente el estudio de otras manifestaciones de la esquizofrenia. Éstas son, entre otras, las dimensiones de la manía, la falta de conocimiento, experiencias subjetivas, psicomotrices (es decir, catatónico) y neurológicas (Peralta y Cuesta, 2001).

Sin embargo, un modelo multidimensional es aún más complejo si se tiene en cuenta que la mayoría de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia pueden ser subdivididas en dimensiones adicionales, conformando un modelo jerárquico de psicopatología que va desde dimensiones de orden superior (es decir, sintomatología positiva, negativa y afectiva) a dimensiones de orden inferior relacionadas con los síntomas (Cuesta y Peralta, 2001).

Otra cuestión de gran importancia teórica y clínica aún sin resolver es si las dimensiones descritas en la esquizofrenia son específicas de la enfermedad. Los estudios que examinan esta cuestión han encontrado que la estructura de tres factores (psicosis, desorganización y síntomas negativos) también está presente en las psicosis

afectivas, el trastorno esquizofreniforme y en un grupo mixto de delirio, y psicosis reactiva breve y atípica (Peralta et al., 1997).

Pese a la ausencia de unanimidad respecto a los aspectos conceptuales y clasificatorios de los síntomas, creemos relevante profundizar en el modelo categorial de síntomas positivos y negativos, por la relevancia que tiene desde un punto de vista clínico o aplicado. En la Figura 2 reflejamos las principales afectaciones dentro de dichas categorías.

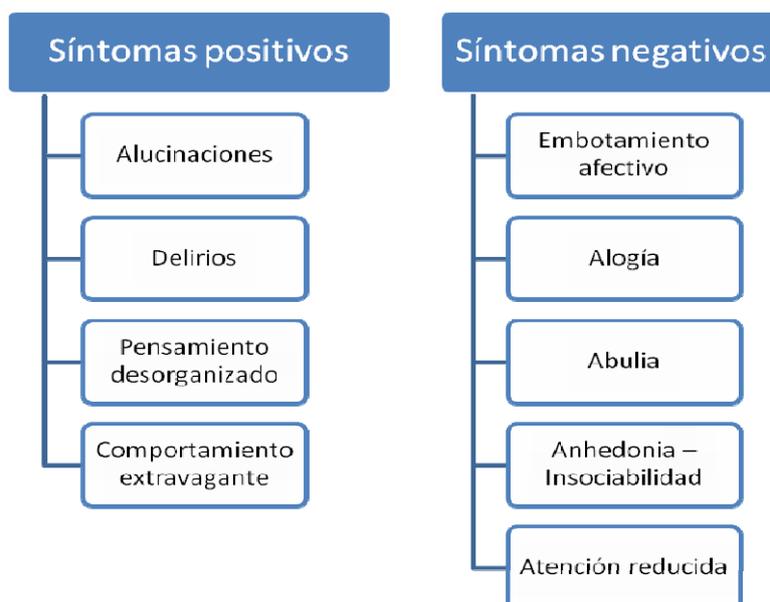


Figura 2. Sintomatología positiva y negativa en esquizofrenia

1. Síntomas positivos

Como antes comentáramos, los síntomas positivos consisten en aquellas manifestaciones que el paciente tiene o experimenta y que las personas sanas no suelen presentarlas. Dichos síntomas no parecen estar vinculados a ninguna variable

cognitiva o psicofisiológica. Sin embargo, algunos estudios indican que los sujetos con mayor severidad de síntomas positivos mostraban un menor ajuste en la infancia y un mayor deterioro en las habilidades cognitivas (Grandón, 2001).

Los síntomas positivos son características psicológicas "añadidas" como resultado del trastorno, que no se observan normalmente en las personas sanas. Podemos decir entonces que se trata de un exceso o distorsión de las funciones normales. Es posible distinguir cuatro tipos de dichos síntomas: 1) alucinaciones, 2) delirios, 3) pensamientos desorganizados y 4) agitación.

a) Alucinaciones

Las alucinaciones constituyen experiencias sensoriales que se originan dentro del cerebro en vez de tener su origen en el exterior, causadas por la enfermedad. De acuerdo con Perona y Cuevas (1997), existen diferentes teorías para explicar estas atribuciones erróneas, como por ejemplo, las teorías basadas en el condicionamiento clásico; la teoría de la filtración; la teoría de las representaciones mentales en imágenes; la teoría de la subvocalización; y la teoría del déficit en las habilidades metacognitivas de discriminación de la realidad (Slade y Bentall, 1988).

Los diferentes tipos de alucinaciones que podemos encontrar son auditivas, cenestésicas, olfatorias y visuales. En primer lugar, respecto a las alucinaciones auditivas, consisten en que el paciente dice escuchar u otro tipo de ruidos. Las más comunes se refieren a voces que hablan al paciente o que le llaman de diversas

maneras. Las voces pueden ser masculinas o femeninas, familiares o desconocidas y le pueden halagar o criticar, si bien generalmente son voces desagradables y negativas. Las alucinaciones referidas a sonidos que no son voces, como ruidos o música, son menos características y menos severas. Las ‘voces que comentan’ son un tipo particular de alucinaciones auditivas que los fenomenólogos como Kurt Schneider consideran patognomónicas de la esquizofrenia. Estas alucinaciones se refieren a una voz que hace un comentario sobre el comportamiento o el pensamiento del paciente, o a dos o más voces que hablan entre sí discutiendo algo sobre el paciente. Para el paciente las voces son reales y pueden hacerle actuar en consecuencia (algunas veces sin sentido alguno para los demás). La evidencia actual ha permitido también identificar varios déficits neurocognitivos asociados con alucinaciones auditivas verbales (AVHS) en personas con esquizofrenia. Dichos déficits se relacionan con el deterioro de la vigilancia, la memoria discursiva, la mayor influencia de procesamiento de arriba-abajo en la percepción, y la existencia de sesgo de respuesta de externalización (Seal, Aleman y McGuire, 2004).

En segundo lugar, las alucinaciones cenestésicas, se refieren a sensaciones corporales de tipo peculiar. Incluyen sensación de quemazón, hormigueos o sensación de que el cuerpo ha cambiado de forma y tamaño.

En tercer lugar, las alucinaciones olfatorias se caracterizan porque el paciente percibe olores desacostumbrados generalmente desagradables. Incluso puede creer que dichos olores proceden de él.

En cuarto lugar y respecto a las alucinaciones visuales, el paciente ve formas o personas que en realidad no están presentes. A veces son formas o colores, pero por lo general se trata de figuras de personas u objetos de formas humanas. Éstas pueden tener características religiosas, como por ejemplo el diablo o Cristo. Estas impresiones sensoriales no familiares para el paciente, a menudo le trastornan mucho y, generalmente, muestra dificultades para diferenciar lo que son alucinaciones y lo que son percepciones reales.

b) Delirios

Son creencias falsas y persistentes, constantes, no fluctuantes o simples deseos que no son compartidas por otros que el paciente cree reales incluso aunque existan pruebas de lo contrario. Estas "falsas" convicciones son debidas a un deterioro de la función cerebral y, generalmente, no se modifican con hechos o razonamientos, sino tan sólo mediante tratamiento farmacológico.

El paciente es incapaz de comprender que sus convicciones son falsas, y que está enfermo, lo que le diferencia de otros trastornos como por ejemplo, los trastornos obsesivo compulsivos. Las ideas delirantes y las alucinaciones son reales para el paciente. Por consiguiente, su conducta es, la mayoría de las veces, incomprensible para los demás. Otras veces el paciente se atribuye inventos geniales, o simplemente poderes extraordinarios y especial clarividencia. A veces este tipo de delirios "alivian" la terrible angustia esquizofrénica. Por medio de ellos el paciente

trata de encontrar sentido a sus sufrimientos. Es posible distinguir varios tipos de delirios: 1) de persecución, 2) de culpa o pecado, 3) de grandeza, 4) religioso, 5) somático, 6) de referencia, 7) de control, 8) de lectura del pensamiento o irradiación, 9) de difusión del pensamiento, 10) de inserción del pensamiento, y 11) de robo del pensamiento.

En primer lugar, las personas que sufren de delirio de persecución creen que constantemente se está conspirando contra ellos o que son perseguidos. Las manifestaciones comunes incluyen la creencia de que se les sigue, se les abre la correspondencia, se les registra la habitación u oficina, se les interviene el teléfono o que la policía, funcionarios del gobierno, vecinos o compañeros de trabajo les acosan. En ocasiones los delirios persecutorios son relativamente aislados o fragmentarios, pero a veces el paciente tiene un complejo sistema de delirios que incluyen tanto una amplia variedad de formas de persecución como la creencia de que existe una conspiración bien elaborada en contra de ellos.

En segundo lugar, respecto al delirio de culpa o pecado, el paciente tiene la creencia de que ha cometido algún pecado terrible o de que ha hecho algo imperdonable. En ocasiones el paciente se muestra preocupado por cosas “malas” que hizo cuando era pequeño, como masturbarse. Otras veces se siente responsable de haber ocasionado algún desastre, como un incendio o accidente, aunque en realidad no lo haya sido. El delirio puede tener también un matiz religioso que lleve al paciente a pensar que ha cometido un pecado imperdonable y que será castigado por ello por la

sociedad. El paciente puede pasar mucho tiempo confesando estos pecados a los demás.

En tercer lugar, en cuanto al delirio de grandeza, supone creer que se tienen poderes o habilidades especiales. El paciente puede pensar que en realidad es un personaje famoso, como un cantante de rock, Napoleón o Jesucristo. Puede creer que está escribiendo un libro fundamental o componiendo una pieza musical, o que está desarrollando algún invento maravilloso. A menudo el paciente tiene la sospecha de que alguien quiere robarle las ideas y puede irritarse si alguien pone en duda su capacidad.

En cuarto lugar, respecto al delirio religioso, el paciente está preocupado por creencias falsas de naturaleza religiosa. Estas creencias a veces se presentan en el contexto de un sistema religioso convencional, como creer en la segunda venida de Cristo, el Anticristo o en la posesión por el demonio. En otras ocasiones pueden implicar un sistema religioso completamente nuevo o una mezcla de creencias extraídas de una variedad de religiones, en especial de religiones orientales, como ideas sobre la reencarnación o el nirvana. El delirio religioso puede combinarse con delirio de grandeza (si el paciente se considera un líder religioso), delirio de culpa o delirio de control. El delirio religioso debe estar fuera de lo que se considera normal para el contexto social y religioso del paciente.

En quinto lugar y en cuanto al delirio somático, el paciente cree que de alguna manera su cuerpo está enfermo, es anormal o ha cambiado. Por ejemplo, puede pensar que su estómago o su cerebro se están pudriendo, que sus manos o su pene están creciendo o que sus rasgos faciales están alterados (dismorfofobia). En ocasiones el delirio somático viene acompañado de algún tipo de alucinaciones.

En sexto lugar, sobre las ideas y delirio de referencia, el paciente tiene la creencia de que detalles, frases o acontecimientos aparentemente sin importancia, se refieren a él o tienen una significación especial para él. Por ejemplo, si el paciente entra en una habitación y ve gente riendo, sospecha que han estado hablando de él y que se ríen de él. En ocasiones piensa que cosas leídas en el periódico, escuchadas en la radio o vistas en la televisión son mensajes especiales dirigidos a él. En el caso de ideas de referencia, el paciente manifiesta cierta suspicacia con respecto a las mismas, pero reconoce que está en un error. Cuando el paciente tiene la certeza de que lo que se dice o sucede se refiere a él, se habla de delirio de referencia.

En séptimo lugar, el delirio de control se caracteriza porque el paciente tiene la sensación subjetiva de que sus sentimientos o acciones están controlados por una fuerza exterior. El requisito básico de este tipo de delirio es la sensación subjetiva intensa de estar bajo control. No están incluidas las creencias o ideas simples, tales como que el paciente actúa como enviado de Dios o que tiene amigos o parientes que tratan de coaccionarlo para que haga algo. En cambio, el paciente debe manifestar que, por ejemplo, su cuerpo está poseído por una fuerza extraña que le hace moverse

de manera peculiar, o que se están enviando mensajes a su cerebro a través de ondas de radio que le hacen experimentar una sensación particular y que reconoce como ajena.

En octavo lugar, la lectura del pensamiento (irradiación) consiste en que el paciente cree que la gente le puede leer o conocer sus pensamientos. A diferencia de la difusión del pensamiento (véase a continuación), en el delirio de irradiación no interviene la percepción. Esto es, el paciente experimenta subjetivamente que los demás conocen sus pensamientos, pero no piensa que éstos sean audibles, esto es, que se puedan escuchar por los demás.

En noveno lugar, la difusión del pensamiento consiste en que el paciente cree que su pensamiento se difunde, de manera que tanto él como los demás pueden escucharlo. En ocasiones el paciente siente sus pensamientos como si fueran una voz externa a él; lo que constituye a la vez una alucinación auditiva y un delirio. Otras veces cree que sus pensamientos son difundidos, aunque en realidad no puede escucharlos. También puede creer que sus pensamientos son captados por un micrófono y transmitidos por la radio o la televisión.

En décimo lugar, la inserción del pensamiento se caracteriza porque el paciente cree que hay pensamientos que no son suyos y que han sido introducidos en su mente. Por ejemplo, el paciente puede creer que un vecino suyo hace prácticas de vudú y le introduce en la mente pensamientos sexuales en contra de su voluntad. Este síntoma

no se debe confundir con la experimentación de pensamientos desagradables que el paciente reconoce como propios, como delirio de persecución o de culpa.

En undécimo lugar, el robo del pensamiento consiste en que el paciente cree que le han quitado pensamientos de la mente. Puede ser capaz de describir la experiencia subjetiva de comenzar a tener un pensamiento y sentir de pronto que le es retirado por una fuerza extraña.

c) Pensamiento desorganizado

Debido al deterioro de la función cerebral, el pensamiento lógico de muchos pacientes se encuentra afectado. Los trastornos del pensamiento consisten en un discurso fluido, pero con un contenido muy pobre.

El pensamiento adopta una nueva lógica que sigue los principios del pensamiento mágico, arcaico, pre-lógico. Ante el caos total el paciente intenta buscar un cierto sentido a sus sufrimientos, pero siempre dentro de los principios del pensamiento mágico. Es posible a su vez encontrar diferentes patrones: 1) Descarrilamiento, 2) Tangencialidad, 3) Incoherencia, 4) Illogicalidad, 5) Circunstancialidad, 6) Presión del habla, 7) Distrabilidad, y 8) Asociaciones fonéticas.

El *Descarrilamiento* (asociaciones laxas) consiste en un patrón del habla en el que una idea se sale de su curso, pasando a otra relacionada tangencialmente con la primera, o a otra con la que no tiene ninguna relación. Las cosas se pueden expresar

en yuxtaposición sin relación significativa alguna, o el paciente puede cambiar de un marco de referencia a otro de forma idiosincrásica. En ocasiones puede observarse una vaga conexión entre ideas y en otras no. La manifestación más común de este trastorno es tal vez un constante deslizamiento, sin que ninguna de las ideas llegue a presentar un descarrilamiento severo, de modo que el paciente se va alejando cada vez más del tema en cuestión sin percatarse de que su respuesta tiene cada vez menor conexión con la pregunta que se le había formulado. Este trastorno se caracteriza por una falta de cohesión entre las frases y oraciones y por el empleo de pronombres sin una referencia clara.

Por su parte *la tangencialidad* consiste en contestar a una pregunta de manera oblicua, tangencial o irrelevante. La respuesta puede estar relacionada con la pregunta de modo distante o carecer de relación. En el pasado se empleaba este término de tangencialidad como equivalente de las asociaciones débiles del descarrilamiento. En la actualidad se ha redefinido parcialmente dicho concepto para aludir únicamente a respuestas ante preguntas y no a transiciones en el habla espontánea.

En cuanto a la *Incoherencia (Esquizaofasia)*, constituye un patrón de discurso que en ocasiones es esencialmente incomprensible. La incoherencia se debe a varios mecanismos que a veces se pueden presentar simultáneamente. En ocasiones pueden aparecer frases coherentes en medio de oraciones incoherentes en su conjunto. En otras, el trastorno parece estar en un nivel semántico, de manera que se sustituyen las palabras en una frase u oración, con lo que el significado aparece distorsionado o

anulado. La elección de palabras parece realizarse al azar o puede parecer tener alguna relación tangencial con el contexto. A veces se eliminan los nexos de enlace (conjunctiones coordinadas y subordinadas, artículos o preposiciones).

La incoherencia se acompaña con frecuencia de descarrilamiento. Difiere de éste en que la incoherencia se produce dentro de la frase, es decir, que contiene palabras o partes unidas de manera incoherente. En el descarrilamiento, en cambio, la alteración se halla en la conexión entre las oraciones, que aparece oscura o confusa. Esta última atañe, por tanto, a unidades más complejas.

Respecto a la *Illogicalidad*, supone un patrón del habla en el que se llega a una conclusión sin seguir una secuencia lógica. Puede tomar la forma de *non sequiturs* (no sigue ninguna secuencia), de modo que utilizando un mecanismo lógico el paciente asocia dos proposiciones que dan un resultado ilógico. Puede tomar la forma de inferencias falsamente inductivas, o de conclusiones finales basadas en premisas falsas sin que exista ningún pensamiento delirante verdadero.

Por lo que se refiere a la *Circunstancialidad*, alude a un patrón de discurso muy indirecto y que tarda mucho en llegar a la idea final. Cuando el paciente quiere explicar algo, da muchos detalles tediosos y en ocasiones hace anotaciones marginales. Las respuestas o ideas circunstanciales pueden durar muchos minutos si no se le interrumpe o se le pide concreción. Es fácil identificar la circunstancialidad si se necesita interrumpir al paciente para poder completar la historia en un tiempo determinado.

En cuanto a la *Presión del habla*, supone un aumento en la cantidad de habla espontánea en comparación con lo que se considera normal o usual en el medio social del paciente. El paciente habla con rapidez y es difícil interrumpirle. Algunas frases pueden quedar incompletas debido a la ansiedad por exponer una nueva idea. Algunas preguntas simples que podrían ser contestadas en unas pocas palabras, lo son de una manera muy extensa y el paciente puede continuar hablando aunque sea interrumpido. El habla tiende a ser enfática y de alta intensidad. En ocasiones los pacientes con presión del habla severa hablan sin estímulo social alguno y aún cuando nadie los escuche. Se considera que un discurso es rápido o que hay presión si contiene más de 150 palabras por minuto. Este trastorno puede venir acompañado de descarrilamiento, tangencialidad o incoherencia.

Respecto a la *Distraibilidad* supone que durante el curso de una entrevista, el paciente deja de hablar en medio de una frase o idea y cambia de tema en respuesta a un estímulo cercano, como un objeto sobre el escritorio, la ropa del entrevistador, su apariencia, etc.

Finalmente, las *Asociaciones fonéticas* consisten en un patrón del habla donde la elección de palabras parece estar determinada por los sonidos y no por sus relaciones de significado, de modo que está alterada la inteligibilidad del habla y hay palabras redundantes. Además de las relaciones por rima, este patrón de habla puede también incluir asociaciones en doble sentido, de modo que una palabra de sonido similar inicia un nuevo pensamiento.

A fin de evaluar el trastorno del pensamiento, se debe permitir que el paciente hable sobre algún tema, en particular sobre algo no relacionado con su psicopatología, de cinco a diez minutos. El entrevistador debe observar con atención en qué medida las ideas están bien conectadas entre sí. Además debe insistir en que el paciente aclare o elabore aún más las ideas que parezcan vagas o incomprensibles. También debe prestar estrecha atención a la manera como el paciente contesta a diferentes tipos de preguntas, desde las más simples (¿Dónde nació usted?), a las más complicadas (¿Qué le parece a usted la actuación del gobierno actual?).

d) Comportamiento extravagante

Dicho comportamiento se manifiesta en cuatro áreas: 1) vestido y apariencia, 2) comportamiento social y sexual, 3) comportamiento agresivo y agitado, y 4) conducta repetitiva.

En primer lugar y respecto al vestido y apariencia, al paciente se le ve vestido de una manera inusual o hace otra clase de cosas que le hacen parecer extravagante. Puede, por ejemplo, afeitarse toda la cabeza o pintarse el cuerpo de diferentes colores. Su ropa puede ser extraña o puede vestirse como si fuera un personaje histórico o un extraterrestre. También puede usar ropa totalmente inadecuada para la estación y el clima.

En segundo lugar y respecto al comportamiento social y sexual, se caracteriza porque el paciente puede hacer cosas inapropiadas de acuerdo con las normas

sociales. Puede, por ejemplo, masturbarse en público, orinar o defecar en receptáculos inapropiados o exhibir sus órganos sexuales de manera inadecuada. Puede caminar por la calle hablando solo o empezar a contar cosas personales a gente desconocida (por ejemplo, en el metro o en algún lugar público). También puede caer de rodillas y empezar a rezar o gritar en medio de un grupo de personas, o puede sentarse en posición de yoga entre una multitud. Puede hacer proposiciones sexuales inapropiadas o extrañas.

En tercer lugar y en relación al comportamiento agresivo y agitado, con frecuencia puede tener un carácter totalmente impredecible. Puede iniciar discusiones con familiares o amigos o puede hostigar a extraños por la calle e incitarles a la pelea. Puede también escribir cartas de tipo querulante o de amenaza a funcionarios del gobierno o a otros con quienes tenga alguna disputa. En ocasiones puede llevar a cabo actos violentos como lastimar o atormentar a animales o tratar de herir o matar a otras personas.

En cuarto y último lugar, la conducta repetitiva se refiere a los actos o rituales repetitivos que el paciente puede llevar a cabo una y otra vez. Con frecuencia puede atribuir a estos actos algún significado simbólico y creer que están influyendo a otras personas, o que así evita verse influido a su vez.

2. Síntomas negativos

Los síntomas negativos son aquellos que el paciente deja de hacer y que las personas sanas realizan con normalidad, como pensar lógicamente o experimentar sentimientos hacia los demás. Estos síntomas están relacionados con muchas de las habilidades que se ven deterioradas por la enfermedad, como la memoria de trabajo, la memoria verbal o la memoria espacial, aunque no se relacionen con trastornos de la personalidad.

La apatía es uno de los síntomas negativos más observables y también uno de los más comunes. Se ha constatado que quienes presentan más apatía puntúan más bajo en los test de inteligencia y tienen un volumen reducido del lóbulo frontal bilateral. Otra habilidad dañada en estos pacientes es su autocontrol.

Según Dachesky (2009), los niveles de apatía tienen una relación más importante aún que los síntomas negativos con la evolución funcional de estos pacientes. No obstante, es necesario seguir profundizando en la relación entre los niveles de apatía y su impacto en la esquizofrenia (Dachesky, 2009).

La teoría de la mente es una expresión para designar la capacidad de las personas de atribuir pensamiento e intenciones a los demás (Rivière, 2000). Esta habilidad se encuentra dañada en la población con esquizofrenia y a su vez está muy relacionada con trastornos del pensamiento, memoria verbal y desorganización cognitiva (Greig, Bryson, Gary y Bell, 2004; Janssen, Krabbendam, Jolles, y van Os,

2003). Esto ha llevado a emplear imágenes de resonancia magnética para contrastar la hipótesis de disfunción en determinadas regiones del cerebro (Russell, Rubia, Bullmore, Soni, Suckling, Brammer, Simmons, Williams y Sharma, 2000).

Los síntomas negativos pueden ser difíciles de evaluar, porque ocurren en la vida cotidiana de los pacientes, son relativamente inespecíficos y pueden deberse a otros factores, como por ejemplo a efectos secundarios de la medicación, hipoestimulación ambiental o pueden ser consecuencia directa de los síntomas positivos. Por ejemplo una persona que piensa que le persiguen, no saldrá de la habitación, por lo que puede estar aislada socialmente. La distinción entre los síntomas negativos reales y los debidos a la medicación dependen del juicio clínico, del tipo de antipsicóticos proporcionado, de la dosis y de los efectos de la actividad anticolinérgica. La mejor prueba para establecer la presencia de síntomas negativos en el diagnóstico de la esquizofrenia es su persistencia durante un periodo de tiempo considerable. De hecho, como comentáramos previamente, son los síntomas negativos y no los positivos los que presentan una fuerte influencia predictiva en la evolución funcional posterior de la esquizofrenia (Dachesky, 2009).

Los síntomas negativos comprenden restricciones en las siguientes áreas: 1) Embotamiento afectivo: no reacción ante estímulos emocionales, 2) Pobreza del habla (alogia), 3) Abulia o apatía: falta de voluntad, incapacidad para persistir o para iniciar una actividad, 4) Anhedonia: incapacidad para disfrutar de los placeres.

Los síntomas negativos alteran la capacidad de funcionar en la vida diaria de los pacientes; son personas que se acaban aislando y perdiendo a los amigos. El curso de la enfermedad se caracteriza por fases de agudización y fases de remisión de los síntomas, aunque algunos enfermos presentan un curso estable. A medida que pasa el tiempo, los síntomas negativos se acentúan más, mientras que los positivos van remitiendo.

También se produce una *despersonalización* donde los fenómenos psíquicos como la percepción, la memoria o los sentimientos aparecen como extraños a uno mismo: síndrome del espejo.

Otra característica es la *desrealización* o sensación de extrañeza frente al mundo externo, que por su proximidad y cotidianeidad debería resultar reconocido. El entorno aparece como nebuloso, irreal, extraño e insólito.

a) Embotamiento afectivo

El aplanamiento afectivo se manifiesta como un empobrecimiento característico de la expresión de emociones y sentimientos. Esta pobreza afectiva se manifiesta en aspectos del comportamiento como (Donnoli, Santos, Almeida y Ferreira, 2007): 1) expresión facial inmutable, 2) movimientos espontáneos disminuidos y escasez de ademanes expresivos, 3) escaso contacto visual, 4) incongruencia afectiva y ausencia de respuesta y 5) ausencia de inflexiones vocales.

Dicho aplanamiento se encuentra relacionado con la cronicidad y gravedad de la esquizofrenia (Donnoli, Santos, Almeida y Ferreira, 2007)

En primer lugar y respecto a la expresión facial inmutable, la cara del paciente parece como de madera, mecánica, helada. No modifica la expresión o lo hace menos de lo normal, a tenor del contenido emocional del discurso.

En segundo lugar y en cuanto a los movimientos espontáneos disminuidos y escasez de ademanes expresivos, el paciente puede permanecer sentado o inmóvil durante mucho tiempo o mostrar pocos o ningún movimiento espontáneo. No cambia de posición, no mueve las piernas, ni mueve las manos, etc., o lo hace menos de lo normal. El paciente no emplea su cuerpo como ayuda para expresar sus ideas, como por ejemplo, mover las manos o inclinarse hacia adelante en la silla cuando se defiende algún argumento, sentarse hacia atrás cuando se relaja, etc.

En tercer lugar, el escaso contacto visual se caracteriza porque el paciente rehúye mirar a los demás o utilizar sus ojos como ayuda en la expresión. Su mirada parece extraviada incluso cuando está hablando.

En cuarto lugar, respecto a la incongruencia afectiva y ausencia de respuesta, se caracteriza porque el afecto expresado es inapropiado e incongruente, no simplemente llano o aplanado. Generalmente esta manifestación del trastorno afectivo aparece como una sonrisa o expresión facial estúpida, mientras se habla de un tema serio o triste.

En quinto lugar, se produce una ausencia de inflexiones vocales, esto es, cuando el paciente habla no utiliza las variaciones normales de énfasis vocal. El habla es monótona y las palabras importantes no se enfatizan mediante cambios de tono o volumen.

b) Alogia

La alogia consiste en una disminución severa de la fluidez del pensamiento, acompañada de escasa o nula iniciativa para hablar, con respuestas breves y vacías ante preguntas. Las dos manifestaciones principales de la alogia son la pobreza del lenguaje y la pobreza del contenido del lenguaje. Además, el bloqueo y la latencia incrementada de la respuesta pueden también reflejar alogia.

Así pues, la *Pobreza de lenguaje* consiste en la restricción de la cantidad del lenguaje espontáneo, de manera que las respuestas a las preguntas tienden a ser breves, concretas y poco elaboradas. Raramente se añade información adicional que no haya sido específicamente preguntada. La respuesta puede ser monosilábica, y algunas preguntas pueden quedarse sin respuesta.

Por lo que se refiere a la *Pobreza del contenido del lenguaje*, aunque las respuestas son suficientemente largas y el lenguaje es adecuado, cuantitativamente hablando contiene poca información. El lenguaje tiende a ser vago, a menudo muy abstracto o bien demasiado concreto, repetitivo y estereotipado. El entrevistador puede reconocer este hallazgo observando que el paciente ha estado hablando, pero

no ha dado la información adecuada para responder a la pregunta. A veces el entrevistador puede caracterizar el lenguaje como «filosofía barata». La pobreza del contenido del lenguaje difiere de la circunstancialidad en la que se tiende a dar profusión de detalles.

En cuanto al *Bloqueo* consiste en la interrupción del curso del lenguaje antes de que se haya completado un pensamiento o idea. Así, tras un período de silencio, que puede durar unos segundos o unos minutos, la persona manifiesta que no puede recordar lo que estaba diciendo o lo que quería decir. Solamente se puede afirmar la presencia de bloqueo si la persona voluntariamente describe la pérdida del pensamiento o si, respondiendo a la pregunta del entrevistador, el sujeto indica que ésta fue la razón de la pausa.

Finalmente, respecto al incremento de la *latencia de respuesta* consiste en que el paciente tarda más tiempo de lo normal en responder las preguntas. Puede parecer «distante» y a veces puede que el examinador dude de si realmente ha oído la pregunta. Si se insiste normalmente se descubre que el paciente conoce la pregunta, pero que tiene dificultad en desarrollar sus pensamientos para construir una respuesta apropiada.

c) Abulia – Apatía

Debido al trastorno, muchos pacientes pierden su entusiasmo normal, su energía y su interés por lo que les rodea. Esto implica, con frecuencia, que los

pacientes son incapaces de cumplir con sus obligaciones o de llevar una vida social normal. Los pacientes son incapaces de iniciar por sí mismos o de terminar un gran número de tareas. A diferencia de la disminución del interés o la energía de la depresión, el complejo sintomático abúlico de la esquizofrenia tiende a ser relativamente crónico y persistente y normalmente no viene acompañado por una afectividad triste o deprimida. El complejo sintomático abúlico conduce frecuentemente a dificultades sociales y económicas severas. Se manifiesta en aspectos del comportamiento como: 1) aseo e higiene, 2) falta de persistencia en el trabajo o en la escuela, 3) anergia física.

Así, el paciente muestra menos atención al *aseo* y a la *higiene* de lo normal. La vestimenta puede parecer extravagante, vieja o sucia. En términos globales la apariencia es descuidada, sucia y desaliñada.

Respecto a la *falta de persistencia en el trabajo o en la escuela*, el paciente tiene dificultades para buscar o mantener un empleo propio para su edad y sexo. Si es estudiante, no realiza los deberes y o incluso no va a clase. Si es universitario, es típico que se matricule en diversas asignaturas, pero que las abandone antes de que finalice el curso. Si está en edad laboral, puede tener dificultades en mantener un trabajo debido a su incapacidad para completar y acabar las tareas o a su aparente falta de responsabilidad. Puede ir al trabajo de manera irregular, no realizar las tareas encomendadas, o hacerlo de modo desorganizado. En muchas ocasiones los pacientes pueden permanecer en casa sin realizar actividad alguna.

En cuanto a la *Anergia física*, el paciente tiende a estar físicamente inerte. Puede permanecer sentado durante horas en una silla sin iniciar ninguna actividad espontánea. Si se le anima a empezar una actividad, participa solamente de manera fugaz y luego se va a otra parte o se desinteresa volviendo a sentarse solo. Puede pasar largos ratos en algo relativamente simple o físicamente inactivo, como mirar la televisión o jugar al solitario. Tanto en casa como en una sala hospitalaria el paciente dedica la mayor parte del tiempo a estar sentado.

d) Anhedonia – Insociabilidad

La Anhedonia consiste en la dificultad para experimentar interés o placer por las cosas que antes gustaba hacer o por las actividades normalmente consideradas placenteras. Estos pacientes tienen pocas o ninguna afición, tienden a mostrar una reducción en el interés sexual e incapacidad para crear relaciones próximas e íntimas apropiadas. Estos pacientes refieren que subjetivamente experimentan un mínimo impulso sexual o que obtienen escasa gratificación de la relación sexual o de la actividad masturbatoria, incluso cuando la realizan. También pueden mantener relaciones restringidas con amigos y compañeros o realizar poco o ningún esfuerzo para desarrollar dichas relaciones.

A pesar de que este síntoma puede empezar de manera insidiosa o lenta, normalmente se observa una clara disminución de intereses y actividades, con respecto a etapas previas. Los pacientes con una pérdida leve de intereses se

involucran en actividades de tipo pasivo y poco exigentes, como mirar la televisión, o muestran solamente intereses ocasionales o esporádicos. Pacientes con pérdidas más extremas parecen totalmente incapaces de involucrarse o de disfrutar de distintas actividades.

e) Atención

El paciente tan sólo es capaz de concentrarse esporádicamente, se distrae en medio de una actividad o conversación. Este déficit se manifiesta en situaciones sociales donde la mirada se pierde, no sigue el argumento de una conversación, le interesa poco el tema y acaba bruscamente una discusión o tarea aparente.

Una vez presentadas en este capítulo las principales características conceptuales, clínicas y etiológicas de la esquizofrenia, procederemos en el siguiente capítulo a abordar las características del funcionamiento cognitivo de esta población.

II. CAPÍTULO 2: FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA

A. EL DETERIORO COGNITIVO Y NEUROPSICOLÓGICO

¿Qué entendemos por “deterioro cognitivo”? Cuando hablamos de él, nos referimos a la pérdida de la capacidad en funciones como la atención, la memoria, el razonamiento, la planificación, la flexibilidad mental, la psicomotricidad o la fluidez verbal y el lenguaje. Como es de suponer, el deterioro en cualquiera de estas áreas (ya sea en una específica, o como sucede más normalmente, en varias) se verá reflejado en una mayor o menor afectación de la capacidad intelectual general del sujeto. (Czobor, Jaeger, Berns, Gonzalez y Loftus, 2007). Por ejemplo, Schubert y McNeil (2005), defienden que los déficits cognitivos no están tan generalizados como se sugiere en algunos estudios. En consecuencia, se centran en analizar el daño cognitivo en aspectos concretos más que como daño cognitivo generalizado, encontrando daño en la memoria verbal, atención selectiva y razonamiento gramatical.

En palabras de Hemsley (2005), los déficits cognitivos se relacionan con deficiencias en el modo en que el material almacenado se integra con la información sensorial y motora. Concretamente, el contexto espacial y temporal fracasa al activar

las regularidades adecuadas almacenadas. Estas deficiencias, según Hemsley (2005), es poco probable que reflejen la actuación de un único mecanismo.

Las habilidades de procesamiento se ven igualmente afectadas por el desarrollo de la esquizofrenia (Frith, 2003; Gullickson y Ramser, 1993), e incluso algunos autores sostienen que el deterioro neuropsicológico observado en jóvenes con síntomas psicóticos podría reflejar una diferencia fundamental en la manera de procesar la información que está siempre presente y que es independiente del deterioro intelectual general (Barbarotto, Castignoli, Pasetti y Laiacona 2001). Pese a la importancia de estos factores cognitivos, no existe una clara asociación entre éstos y la clínica relativa a los síntomas positivos y negativos, especialmente con los primeros (Frith, 2003; Gullickson y Ramser, 1993). Las conclusiones no son sin embargo unívocas y así, en un estudio llevado a cabo por Brekke et al., (1995) en el que se examinó la relación entre las variables cognitivas y psicofisiológicas y los síntomas positivos y negativos, se concluye que los síntomas positivos no se relacionan con ninguna de las variables cognitivas evaluadas (Brekke, Raine y Thomson, 1995).

Los déficits cognitivos pueden variar de intensidad y así, déficits ligeros se relacionan con problemas en habilidades perceptivas, memoria de reconocimiento y denominación. Por su parte, los déficits moderados se relacionan con la distracción, el recuerdo demorado, problemas en habilidades visomotoras, en memoria inmediata y

en memoria de trabajo. Por último, los déficits cognitivos graves se manifiestan en problemas relacionados con el aprendizaje de series, las funciones ejecutivas, la vigilancia, la velocidad motora y la fluidez verbal.

Las personas con esquizofrenia presentan un daño en un amplio espectro de dominios neurocognitivos, con deterioros en diferentes subcomponentes asociados a las distintas características psicopatológicas de esta enfermedad. Y ello, tanto en los casos de esquizofrenia de aparición adulta como en los de aparición temprana (Fagerlund et al., 2006; Holmén, Juuhl-Langseth, Thormodsen, Melle y Rishovd Rund, 2010). En la Figura 3 reflejamos las principales áreas afectadas.

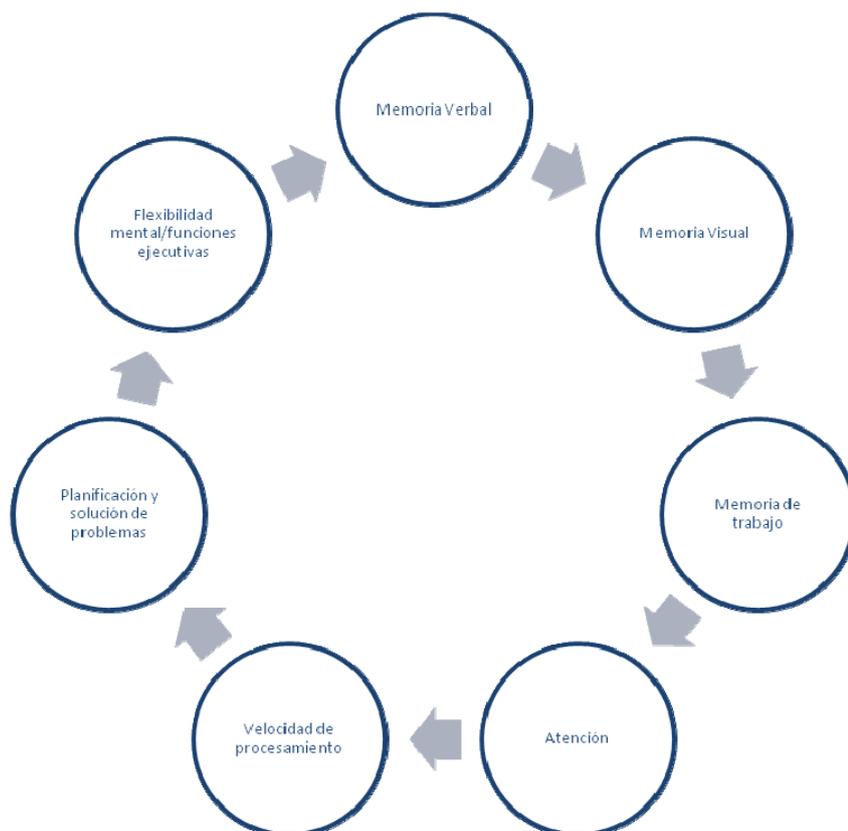


Figura 3. Déficit neurocognitivos en pacientes con esquizofrenia

Actualmente, es un hecho más que probado la existencia de este deterioro cognitivo en la gran mayoría de los pacientes que padecen trastorno esquizofrénico. Estos déficits están presentes (no siempre en igual intensidad) en los diferentes subtipos clínicos de la enfermedad y ha sido ampliamente documentado pese a que ha sido en las últimas décadas cuando ha comenzado su estudio sistemático y en profundidad. El grado de deterioro cognitivo se encuentra además relacionado con una inferior calidad de vida del paciente (Cruz, 2010), así como de sus familiares (Grandón, 2001; Cruz, Jenaro, Pérez y Flores, 2010).

Estas disfunciones están presentes desde el inicio de la sintomatología psicótica (aparición de sintomatología positiva aguda, delirios y/o alucinaciones que, muy normalmente, requieren internamiento) y en muchos casos, incluso antes. Así, muchos pacientes afirman haber tenido serios problemas de atención y concentración durante años antes de sufrir su primer brote. Hoy por hoy, no podemos identificar con precisión y total seguridad el mecanismo que origina esta situación, pero sí es un hecho demostrado que el deterioro se agudiza tras las crisis psicóticas en un altísimo porcentaje de pacientes. Aun así, creemos conveniente señalar que un pequeño porcentaje de pacientes no llega a experimentarlo o, al menos, no tan intensamente. En muchos casos, estos nuevos déficits pueden verse reducidos o estabilizados tras la toma de la medicación y la estabilización de los síntomas. En otros casos,

especialmente si las crisis prosiguen, pueden aparecer nuevas secuelas de deterioro cognitivo o agravar el ya existente.

De entre las áreas cognitivas más afectadas a largo plazo por el deterioro en la esquizofrenia destacan la atención, la memoria y la capacidad de razonamiento y planificación de tareas complejas. También se aprecia, aunque no de un modo tan generalizado, una afectación del lenguaje y la capacidad motora. Además, el efecto de un deterioro continuo en todas estas áreas puede desembocar en problemas asociados como una elevada fatiga ante tareas de concentración, problemas en el control y la finalidad de la conducta, incremento del olvido, problemas de abstracción y de desarrollo de comportamientos sociales eficaces.

Enumerando rápidamente algunos de los principales factores que influyen en el grado de deterioro y en el curso del mismo, además de la predisposición biológica, podríamos considerar primeramente el número de episodios psicóticos/afectivos sufridos y la edad. Pero también existen otros factores protectores como la toma de medicación y una buena relación terapéutica, la presencia de redes sociales (familiares, amigos y la presencia de lazos afectivos), la actividad y los planes de vida, el abandono del consumo de drogas, ciertos tipos de personalidad del sujeto y la existencia de estrategias adecuadas para el afrontamiento de la ansiedad y del estrés.

Como hemos indicado, los síntomas de la esquizofrenia afectan a distintas áreas del pensamiento, siendo además el pensamiento desorganizado una de las

características de esta enfermedad que requiere, no obstante, de un mayor número de investigaciones (Owashi, Iwanami, Nakagome, Higuchi, Higuchi, y Kamijima, 2009).

1. Déficits en la atención

La atención es un mecanismo implicado en la activación y funcionamiento de los procesos u operaciones de selección, distribución y mantenimiento de la actividad psicológica. Es posible distinguir entre tres tipos de atención: a) selectiva, b) dividida, y c) sostenida. La atención selectiva se refiere a la capacidad para seleccionar y poner en funcionamiento los procesos cognitivos sobre informaciones o actividades de interés. La atención dividida es la que permite centrar nuestra atención en más de un aspecto relevante simultáneamente. Por su parte la atención sostenida es la capacidad para mantener la atención para detectar un estímulo relevante pero infrecuente que aparece a intervalos irregulares. Numerosos estudios constatan la existencia de déficits atencionales en esta población (Higashima et al., 2005; Kenny, Friedman, Findling, Swales, Strauss y Jesberger, 1997; Leger, Stip, Lussier y Loo, 2000; Mojtabai, Bromet, Harvey, Carlson, Craig y Fennig, 2000; Smothergill y Kraut, 1993).

Así, varias investigaciones concluyen que dentro de la disfunción cognitiva generalizada, una de las más evidentes se produce en las pruebas de atención (Kenny, Friedman, Findling, Swales, Strauss y Jesberger, 1997; Mojtabai, Bromet, Harvey, Carlson, Craig y Fennig, 2000).

Dollfus, Lomabrdo, Benali, Halbecq, Abadie, Marie y Brazo (2002) consideran el funcionamiento ejecutivo y los problemas atencionales un indicador de vulnerabilidad a padecer trastornos relacionados con el espectro de la esquizofrenia. Estos pacientes presentan diversos grados de alteración de los procesos atencionales (Rohmer, Kastler, Biringer y Patris, 1997). Belger, McNulty y Hrystal (1997), concluyen que estos pacientes muestran anomalías en el sistema atencional anterior relacionado con el cortex cingulado anterior. El pobre rendimiento de los esquizofrénicos en tareas de memoria de trabajo y abstracción se han relacionado también con daños en las áreas frontales y problemas en los mecanismos ejecutivos (Goldberg, 1999). Algunos estudios han hallado déficits en tareas complejas que exigen memoria de trabajo, pero no en tareas simple de memoria corto plazo (Morice y Delahunty, 1996). Otros encuentran que los déficits en la memoria verbal tienen relación con la codificación y no con la recuperación (Heaton, 1994).

También los estudios sugieren que se produce cierta estabilidad en este deterioro e incluso una mejora significativa en la atención (Leger, Stip, Lussier y Loo, 2000). Sin embargo hoy por hoy se incide en la necesidad de seguir explorando la relación entre la atención y las tareas de ejecución en estos pacientes (Smothergill y Kraut, 1993).

Posiblemente, una explicación ante estas controversias resida en lo reseñado por Bausela (2007b), quien alude a Manga y Ramos (2000). Éstos nos recuerdan la conveniencia de tener en cuenta lo dicho por Kolb y Whishaw (1986, p. 451) sobre los

tipos de pacientes para los cuales esa evaluación resulta verdaderamente útil: “La evaluación neuropsicológica es más útil en pacientes con trastornos cerebrovasculares, lesiones traumáticas agudas, tumores y epilepsia: en cambio, es de limitado valor en pacientes con infecciones del cerebro, con enfermedad progresiva del cerebro tal como la esclerosis múltiple, o en las demencias, todas las cuales no están localizadas”.

2. Déficits en la memoria

Otra de las funciones cognitivas más afectadas en la esquizofrenia es la memoria. En este sentido, los pacientes con esquizofrenia difieren del grupo control en tareas de recuerdo inmediato, recuerdo demorado, y en definitiva, en la retención y recuperación (Kim, Namgoong y Young, 2008; Reichenberg y Harvey, 2008).

Todos los estudios sugieren además una cierta estabilidad de estos trastornos (Leger, Stip, Lussier y Loo, 2000). La memoria es la capacidad del sistema nervioso central de fijar, organizar, actualizar (evocar), y/o reconocer eventos de nuestro pasado psíquico. Esta evocación permite ubicar a la mayoría de nuestros recuerdos en su contexto espacio-temporal, en tanto otros son evocados en función de sus vinculaciones semánticas o cognitivas (Dalmás, 1985). Es posible distinguir varios tipos de memoria: memoria a corto plazo, memoria procedural, memoria autobiográfica, memoria para hechos públicos, memoria episódica, memoria prospectiva, memoria semántica. Las personas con esquizofrenia pueden manifestar alteraciones de diversa magnitud en los diferentes tipos de memoria. De hecho, estudios de neuroimagen

cognitiva centrados en el análisis de la función ejecutiva, memoria episódica y memoria de trabajo manifiestan anomalías en lóbulos temporal medial y frontal que pudieran explicar este bajo rendimiento (Reichenberg y Harvey, 2008).

Por ejemplo, las personas con esquizofrenia ofrecen una peor ejecución que en pruebas visuales verbales y no verbales, pues parece existir una menor lateralidad en la activación fisiológica cerebral durante la ejecución de estas tareas. De hecho, varios estudios evidencian retrasos en memoria visual (Cohen, Bernardo, Masana, Arrufat, Navarro, Valls-Sole, Voguet, Barrantes, Catarineu, Font y Lomena, 1999).

En este sentido, se postula que la menor capacidad de almacenamiento “on-line” verbal y espacial limita el rendimiento en otras funciones cognitivas. La función ejecutiva depende del circuito fonético. Por su parte, funciones visuales como la memoria para objetos y para caras dependen del sistema de almacenamiento “on-line” espacial, mientras que otras funciones como la orientación espacial dependen de ambas (Silver, Feldman, Bilker y Gur, 2003).

Pero no sólo los pacientes muestran estas limitaciones sino que también los familiares de personas con esquizofrenia presentan un funcionamiento limitado en memoria verbal, visual y auditiva. Ello sugiere que el déficit neuropsicológico puede reflejar la susceptibilidad genética en la esquizofrenia (Kremen, Faraone, Seidman, Pepple y Tsuang, 1998). Por otro lado, se han encontrado factores externos asociados al rendimiento en tareas de memoria en estos pacientes. Así, en una investigación se

examinó el rendimiento cognitivo de individuos con esquizofrenia y sin ella mediante el Minimental. Los resultados indicaron que las personas con esquizofrenia presentaban un inferior rendimiento. Dicho rendimiento estaba también asociado a un inferior nivel educativo, vivir un cambio estructural, estar soltero y presentar síntomas negativos más severos (Moore, Palmer y Jeste, 2004).

Otros estudios encuentran que esta población presenta déficits más severos en recuerdo libre verbal, que en reconocimiento. Además, las alteraciones en pruebas de memoria visoespacial sugieren la existencia de una activación prefrontal (Andreasen, Rezai, Alliger et al. 1992; Maldonado, Trampal y Ortega, 1998; Seidman, Yurgelun-Todd, Kremen, Woods, et al., 1994).

Como indicáramos previamente, las personas con ideas delirantes tienen tendencia a atribuir el reconocimiento de los ítems hacia fuentes externas (Schneider, 1950). Esta fuente de desatribución se ha encontrado asociada con un bajo rendimiento ejecutivo y de planificación. Ambos aspectos se encuentran a su vez relacionados con la memoria verbal, sustancialmente deteriorada en personas con esquizofrenia (Anselmetti, Cavallaro, Bechi, Angelote, Ermoli, Cocchi y Smeraldi, 2007; Runb, Sundet, Asbjornsen, Egeland, Landro, Lund, Roness, Stordal y Hugdahl, 2006).

Los problemas de razonamiento se han investigado mediante técnicas verbales y no verbales con test de fluidez verbal o de pensamiento divergente. Así, se ha demostrado que las personas con esquizofrenia presentan déficits a la hora de

producir ideas, mostrar flexibilidad en el pensamiento, originalidad o novedad en los puntos de vista (Remoto, Mizuno y Kashima, 2005).

En la misma línea, el empleo de pruebas motoras, sensoriales, perceptivas y de funcionamiento en pacientes con esquizofrenia pone de manifiesto un claro deterioro en la memoria verbal y no verbal y este patrón de disfunción generalizada se obtiene con independencia del método utilizado para evaluarlo (Blanchard y Neale, 1994).

No obstante, respecto a la memoria verbal, si bien es uno de los déficits sobre los que más se informa, es necesario identificar con mayor precisión los síntomas clínicos relacionados con este déficit (Cosway, Byrne, Clafferty, Hodges, Grant, Abukmeil, Lawrie, Miller y Johnstone, 2000). Por ejemplo, algunas evidencias muestran la presencia de desorganización conceptual, bajo cociente intelectual y deficiente fluidez verbal (Muller, Sartory y Bender, 2004).

Continuando con la memoria verbal, muchos estudios han concluido que la memoria semántica en pacientes con esquizofrenia se encuentra más desorganizada (Prescott, Newton, Mir, Wooddruff y Parks, 2006). Por otro lado, aunque por lo general los estudios no apoyan las hipótesis de diferencias en déficits neurocognitivos entre pacientes en función del género, algunos trabajos han encontrado que los pacientes masculinos rinden ligeramente peor en algunas pruebas de memoria verbal, comparados con las pacientes de sexo femenino (Goldstein, Seidman, Goodman, Koren, Lee, Weintraub y Tsuang, 1998).

Respecto a la memoria espacial, algunos autores plantean incluso que las limitaciones en esta capacidad podrían representar uno de los fenotipos característicos de la predisposición genética a la esquizofrenia (Jablensky, 2010; O'Connor, Harris, McIntosh, Owens, Lawrie y Johnstone, 2009).

Por lo que se refiere a la memoria de trabajo, se relaciona con el almacenamiento temporal de la información y con la manipulación de ésta. Es el principal proceso mnémico implicado en el desarrollo de actividades y se encuentra severamente afectado en personas con esquizofrenia. También se ha observado la existencia de un progresivo deterioro en este tipo de memoria en sujetos en riesgo de desarrollar psicosis así como en aquéllos que se encuentran en el primer episodio de la enfermedad. Esto lleva a varios autores a concluir que mientras algunas funciones, como la inteligencia general, pueden mejorar ligeramente si se logra estabilizar al paciente en episodios iniciales, la memoria de trabajo es de las que se van deteriorando poco a poco durante el transcurso de la enfermedad (Jahshan, Heaton, Glosan y Cadenhead, 2010). Los déficits en este tipo de memoria se ha encontrado a su vez relacionados con los déficits en la recuperación de la memoria episódica (Boeker, Kleiser, Lehman, Jaenke, Bogerts y Northoff, 2006) y con la presencia de síntomas negativos y trastornos del pensamiento positivo.

Además este deterioro se encuentra en la esquizofrenia tanto en la fase de manía aguda como en la fase subaguda (McGrath, Chapple y Wright, 2001). También en adolescentes con esquizofrenia la disfunción cognitiva más evidente se produce en

este tipo de memoria (Kenny, Friedman, Findling, Swales, Strauss y Jesberger, 1997; Bertisch, Mesen-Fainardi, Martin, Pérez-Vargas, et al., 2009). Otros estudios ponen de manifiesto la existencia de afectación en la memoria de trabajo de tipo espacial (Gooding y Tallent, 2002), que a su vez se relaciona con la discinesia tardía facial y con los síntomas negativos de la enfermedad (Pantelis, Stuart, Nelson, Robbins y Barnes, 2001).

Por otro lado, respecto a la memoria espacial, existen diferencias en rendimiento frente a sujetos control. De ello se deduce que no sólo es típico de este tipo de trastorno sino que además podría constituir uno de los fenotipos de la predisposición genética a la esquizofrenia (O'Connor, Harris, McIntosh, Owens, Lawrie y Johnstone, 2009).

La memoria prospectiva también se encuentra dañada en personas con esquizofrenia como lo demuestran estudios sobre tareas que requieren este tipo de memoria (Kumar, Nizamie y Vahan, 2008). Como es bien sabido, dicha memoria se refiere al recuerdo de hacer algo en un momento concreto del futuro y a la ejecución del plan previamente formulado. En lo que respecta a la velocidad de planificación podría considerarse fenotípico de la predisposición genética a padecer esta enfermedad (O'Connor, Harris, McIntosh, Owens, Lawrie y Johnstone, 2009) y que a su vez, al igual que sucede con la velocidad de procesamiento, se deteriora progresivamente a lo largo de la enfermedad (Jahshan, Heaton, Glosan y Cadenhead, 2010).

Igualmente queda de manifiesto en algunos estudios que los déficits cognitivos más graves en la esquizofrenia difusa se producen en el aprendizaje y la memoria de competencias ejecutivas, especialmente en la esquizofrenia paranoide (Boeker, Kleiser, Lehman, Jaenke, Bogerts y Northoff, 2006). En tareas de recuerdo libre, reconocimiento, codificación semántica y estimación de frecuencias se observan déficits que sugirieren también afectaciones en el funcionamiento de la memoria (Gold, Randolph, Carpenter, Goldberg y Weinberger, 1992).

Por otro lado, varios estudios indican que pese a que en condiciones naturales existe una disminución significativa en memoria cotidiana y funcionamiento general, no sucede así en las pruebas de memoria realizadas en laboratorio. De ello se desprende que tanto la memoria cotidiana como la verbal son buenos predictores del funcionamiento general en pacientes con esquizofrenia (Fennig, Mottes, Richter-Levin, Treves y Levkovitz, 2002).

3. Déficit en la función ejecutiva

La función ejecutiva constituye un conjunto de habilidades cognoscitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización de tareas, la selección precisa en el tiempo y en el espacio. Tales funciones, como indicáramos previamente, también se encuentran dañadas en pacientes con esquizofrenia.

Más concretamente, las funciones ejecutivas se relacionan con cuatro aspectos:

- 1) Planificación, o capacidad de elaborar y poner en marcha un plan estratégicamente organizado;
- 2) Flexibilidad, esto es, capacidad de alternar entre diferentes criterios de actuación que pueden ser necesarios para responder a las demandas cambiantes de una tarea o situación;
- 3) Memoria de trabajo, que permite mantener activada una cantidad de información necesaria para guiar la conducta durante el transcurso de la acción;
- y 4) Monitorización, o supervisión necesaria para la ejecución adecuada y eficaz de los procedimientos en curso. Permite corregir errores antes de finalizar la tarea.

Varios aspectos de la función ejecutiva se ven afectados en pacientes con esquizofrenia grave en su funcionamiento general. De hecho parecen ser un componente esencial de la esquizofrenia más que un efecto de una desorganización psicótica aguda (Reed, Harrow, Herbener y Martin, 2002). Además estos déficits en las funciones ejecutivas parecen estar especialmente relacionados con la duración de la enfermedad que puede a su vez reflejar las características crónicas neuropatológicas de la esquizofrenia, el efecto de los antipsicóticos o la interacción entre ambos factores (Sullivan, Shear, Zipursky, Sagar, et al., 1995).

Los resultados de diversos estudios confirman los déficit en la función ejecutiva tanto en enfermos como en familiares no psicóticos de estos enfermos (Bertisch, Mesen-Fainardi, Martin, Pérez-Vargas, et al., 2009). Por ejemplo, en un estudio que empleó el test MSET se encontró que estos pacientes puntuaban más bajo y utilizaban

estrategias diferentes a las del grupo control. Este uso de estrategias diferentes está relacionado con daños en el funcionamiento cognitivo, que a su vez podrían explicar el empleo de estrategias compensatorias o bien, el modo particular de comprender las instrucciones del test (Van Beilen, Withaar, Van Zomeren, Van den Bosch y Bouma, 2006).

Sin embargo, los estudios no son concluyentes y así, en otros trabajos con esta población no se ha encontrado una relación entre memoria de trabajo y disfunción ejecutiva, en cambio sí entre ésta y la recuperación de la memoria episódica (Boeker, Kleiser, Lehman, Jaenke, Bogerts y Northoff, 2006).

También se han encontraron modestas relaciones entre el índice u onda P300 y las puntuaciones en los test neurológicos destinados a para evaluar aspectos del funcionamiento cognitivo (Dichter, Van der Stelt, Boch y Belger, 2006; Jeon y Polich, 2003). Respecto a este índice P300, cabe destacar que aunque la caracterización biológica de la esquizofrenia se encuentra bien establecida, no existen índices claros para su diagnóstico. Sin embargo, existe un marcador por lo general reconocido como fiable, como es la onda P300, cuya amplitud se halla reducida en estos paciente (Jeon y Polich, 2003). La onda P300 es un componente de los potenciales evocados, que representan el desplazamiento temporal de la actividad eléctrica del cerebro durante el tratamiento de la información sensorial. Dicha onda está asociada al tratamiento cognitivo de esta información y en consecuencia a los trastornos cognitivos observados con otros métodos.

Además, la reducción de la amplitud de la P300 es mayor en presencia de síntomas negativos que de síntomas positivos. Esta reducción también es sensible a los tratamientos neurolépticos, ya que la amplitud de la P300 tiende a normalizarse con la mejoría clínica del paciente. Por último, dicha onda correlaciona con ciertos factores hereditarios de la esquizofrenia, pues se ha observado una reducción de su amplitud en familias de pacientes. Pese a estas evidencias, los autores advierten que la P300 no se puede considerar un instrumento de diagnóstico, ya que otras enfermedades también implican una reducción de su amplitud (Jeon y Polich, 2003).

Por su parte, Levander et al., (2001) sugieren que cada episodio de esquizofrenia causa daños agudos a un conjunto de estructuras generadoras de patrones cognitivos, que son las encargadas de traducir las intenciones a los patrones de logística y que cuando se dañan se produce un deterioro en las funciones ejecutivas (Levander, Jensen, Grawe y Tuninger, 2001). En esta línea, en otros estudios se ha observado que los pacientes con esquizofrenia tienden a disponer de escasos recursos y a funcionar de manera simplista cuando atienden a los detalles del campo del estímulo. Incluso en el primer episodio de esquizofrenia, algunos no son capaces de lograr sus objetivos debido al deterioro de sus funciones ejecutivas, esto es, de sus recursos para una planificación eficaz, la puesta en marcha de la conducta o un desempeño eficiente (Ilonen, Taiminen, Lauerma, et al., 2000).

Cabe recordar aquí que ya Kraepelin pensaba que la demencia constituía principalmente un trastorno de la voluntad, que afectaba a la capacidad de tomar y

llevar a cabo decisiones conscientes. De hecho, el autor describió los déficits en la función ejecutiva, y consideró que éstos podrían ser en gran parte responsables de la demencia y de la cronicidad de la esquizofrenia (Zec, 1995).

También parece existir una relación entre potencial de aprendizaje, como medida alternativa a la tradicional evaluación de la inteligencia, y algunos aspectos del funcionamiento ejecutivo (Vaskinn, Sundent, Friis, Ueland, Simonsen, Birkenaes, Engh, Jonsdottir, Opjordsmoen, Ringen y Andreassen, 2009).

De todas formas respecto al funcionamiento ejecutivo se podría concluir que es necesario desarrollar un enfoque más específico y unas medidas más selectivas para poder extraer conclusiones claras acerca de su relación con los síntomas clínicos (Donohoe y Robertson, 2003).

4. Déficits en el lenguaje y fluidez verbal

Otras habilidades dañadas por esta enfermedad son el lenguaje y fenómenos asociados como el aprendizaje verbal o el habla. Podríamos decir que una característica distintiva de la esquizofrenia neuropsicológicamente hablando es una interrupción en las redes de asociación semánticas que a menudo afectan al lenguaje. Estas lesiones se pueden apreciar mediante una resonancia magnética funcional en tareas de priming semántico (Han, Nestor y Wible, 2006).

De hecho Crow (1997) propone que las enfermedades esquizofrénicas, de hecho, son una manifestación de la diversidad genética en la evolución de una característica específicamente humana como es el lenguaje. Los individuos que desarrollan síntomas esquizofrénicos muestran menores asimetrías anatómicas y funcionales, y estos síntomas pueden reflejar “errores de dominancia” con claras implicaciones en el lenguaje (Crow, 1997; Crow et al., 1996). Sin embargo otros autores como Bradshaw (1998) cuestionan los postulados de Crow y mantienen que la lateralización es un fenómeno presente en todo el reino animal y que aunque se relacione con el lenguaje no es un componente esencial de éste (Bradshaw, 1998).

Los déficits en este tipo de habilidades se reflejan en numerosos estudios que reflejan dificultades diversas de comprensión verbal (Bertisch, Mesen-Fainardi, Martin, Pérez-Vargas, et al., 2009; Cascella, Testa, Meyer, Rao, Dias-Asper, Pearlson y Schretlen, 2008; Jahshan, Heaton, Glosan y Cadenhead, 2010; Lelekov, Franck, Dominey y Georgieff, 2000; Malla, Norman, Morrison-Stewart, Williamson, Helmes y Cortese, 2001) o, por ejemplo, en dificultades de acceso lexical (Minzenberg, Pool, Vinogradov, Shenaut, y Ober, 2003). De todo ello aludiremos con más detalle en páginas posteriores.

5. Déficit en habilidades de procesamiento

Numerosa evidencia indica que las personas con esquizofrenia presentan daños en el procesamiento visoespacial (Asarnow y MacCrimmon, 1985). Por ejemplo,

Asarnow y cols, (1985) administraron a personas con esquizofrenia una tarea de aprehensión (medida de procesamiento de la información visual), y encontraron disfunciones que persistían incluso 12 semanas después de la primera administración del test. De ahí que los autores sugieran que la tarea es sensible a la disfunción esquizofrénica la propongan como un marcador de vulnerabilidad (Asarnow y MacCrimmon, 1985). Si nos centramos en la percepción visual figura-fondo, se ha demostrado que los sujetos con esquizofrenia presentan peores puntuaciones en estos test que los sujetos control, lo que a su vez se relaciona inversamente con los síntomas negativos (Malaspina, Simon, Gotees, Corcoran, Coleman, Printz, Mujica-Parodi y Wolizky, 2004). También se ha encontrado relacionado con el rendimiento en otros test neuropsicológicos. Teniendo en cuenta que dicha percepción depende del procesamiento arriba-abajo del estímulo visual, se postula que podría haber una alteración en el nivel más alto que modula dicha percepción visual (Malaspina, Simon, Gotees, Corcoran, Coleman, Printz, Mujica-Parodi y Wolizky, 2004).

Otros autores concluyen que el funcionamiento neuropsicológico no puede explicar la varianza en la percepción de estos pacientes (McCabe, Quayle, Beirne, Duane y Margaret 2002). Sin embargo la percepción visual, evaluada con una tarea de percepción figura-fondo, se ha encontrado correlacionada. En tareas de comprensión, esta vez sintáctica, se han encontrado disfunciones en los mecanismos de procesamiento cognitivo de secuencias que se puede expresar tanto en tareas de secuencias lingüísticas y no lingüísticas (Lelekov, Franck, Dominey y Georgieff, 2000).

Pese a todo lo expuesto previamente, existen aún numerosas lagunas en el estudio de los déficits cognitivos en personas con esquizofrenia. En primer lugar y pese a numerosos esfuerzos existentes, como comentaremos posteriormente, existe una falta de consenso sobre las pruebas de evaluación más adecuadas a utilizar así como los déficits centrales y característicos de este trastorno. En segundo lugar, existe un escaso número de estudios sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes con aparición temprana de esquizofrenia, frente a los existentes sobre pacientes con esquizofrenia de aparición adulta. En tercer lugar, existen resultados controvertidos sobre las semejanzas y diferencias en los perfiles de deterioro de ambos tipos de pacientes (Fagerlund, Pagsberg y Hemmingsen, 2006; Holmén, Juuhl-Langseth, Thormodsen, Melle y Rishovd Rund, 2010; Kenny, Friedman, Findling, et al., 1997; Rhinewine, Lencz, Thaden, et al., 2005). El avance en la tecnología de evaluación ha permitido explorar otras áreas deficitarias desde un punto de vista psicológico en estos pacientes, como veremos posteriormente.

B. EL DETERIORO NEUROFISIOLÓGICO

1. Genotipos, fenotipos y endofenotipos

Ya en 1974, el psiquiatra E. Fuller Torrey en su obra, *The Death of Psychiatry*, indicaba que muchos de los considerados como “enfermos mentales” tienen una causa orgánica, por lo que los neurólogos debieran asumir la responsabilidad de tratar estas enfermedades orgánicas cerebrales, teniendo en cuenta los avances actuales en la

investigación de cómo funciona el cerebro. Este autor ha llevado a cabo numerosos estudios en los que apuesta por un posible origen infeccioso de la esquizofrenia (Torrey, 1974).

No se ha identificado ningún hallazgo de laboratorio que permita por sí sólo diagnosticar esquizofrenia. Aún así diversos estudios neurofisiológicos y de neuroimagen han mostrado diferencias en cuanto el tamaño de los ventrículos laterales, siendo éstos más grandes en personas con esquizofrenia frente a un grupo control. Se ha encontrado también una disminución del tejido cerebral que se evidencia por una mayor amplitud de los surcos corticales y por la disminución de la sustancia gris y blanca (García, Salazar, Ordoño, Belloch, Rueda, Adam, Herraiz y Martí, 2009; Sullivan, Shear, Lim, Zipursky y Piferferbaum, 1996); sin embargo no hay un acuerdo en tanto que esta disminución se deba a un proceso focal más difuso (Premkumar, Fannon, Kuipers, Cooke, Simmons y Kumari, 2008).

Parece además que el déficit de la sustancia gris es evidente ya en los primeros episodios, tanto en hombres como en mujeres con esquizofrenia, y se asocia con un peor funcionamiento premórbido, síntomas más severos, y una menor calidad de vida (Gur, Turetsky, Bilker y Gur, 1999). Como evidencia adicional, si bien un 20-25% de los pacientes puntúan cerca de lo normal en los test neuropsicológicos, la existencia de un bajo rendimiento neurológico se encuentra asociada a menor sustancia blanca y a un volumen mayor del ventrículo lateral (Wexler, Zhu, Bell, Nicholls, Fullbright, Gore, Colibazzi, Amat, Bansal y Peterson, 2009). Parece claro el impacto de las reducciones

de la sustancia blanca del giro cingulado y de la sustancia gris del Córtex Órbita Frontal en los trastornos neuropsicológicos de la esquizofrenia. Concretamente sus relaciones con las puntuaciones en test de inteligencia y en la toma de decisiones (Nestor, Kubicki, Nakamura, Niznikiewicz, McCarley y Shenton, 2010).

Si se analiza el cerebro por zonas, se ha observado de manera sistemática la reducción en el volumen del lóbulo temporal y en algunos casos del lóbulo frontal. En el lóbulo temporal se han encontrado alteraciones focales como la reducción sistemática del volumen del hipocampo, amígdala y córtex entorrinal (todas ellas son estructuras temporomediales), así como del giro temporal superior y del planum temporal. Así pues, la mayoría de los estudios (p.e. Axelrod, et al., 1994; Van der Does y Van den Bosch, 1992) muestran que los pacientes con esquizofrenia presentan malos resultados en test de función ejecutiva del lóbulo frontal, siendo el caso paradigmático el Wisconsin Card Sort Test (WCST). Sin embargo, el carácter concreto de este déficit en la esquizofrenia sigue estando poco especificado. En particular, parece prematuro suponer que la esquizofrenia se caracteriza por una disfunción ejecutiva y / o un trastorno de la función del lóbulo frontal, antes de determinar si es un déficit selectivo, desproporcionado en relación con el nivel general de funcionamiento intelectual, o de calidad comparable a la del lóbulo frontal de los pacientes (Laws, 1999). Para incluir mayor complejidad al tema, no todos los pacientes con esquizofrenia tienen dificultades con la prueba WCST, y algunos parecen ser capaces de mejorar el rendimiento con una formación breve (Laws, 1999).

Otro hallazgo observado es el aumento del tamaño de los ganglios basales, pero cada vez va habiendo más evidencia de que se trata de un efecto debido al tratamiento con neurolépticos clásicos (Hendren, Hodde-Vargas, Yeo, Vargas, et al., 1995; Wexler, Zhu, Bell, Nicholls, Fullbright, Gore, Colibazzi, Amat, Bansal y Peterson, 2009).

Estos resultados contrarios puedan quizá estar relacionados con dos modelos generales de deterioro: estructural y funcional. El primero se refiere a los déficits en la zona cortical/subcortical y en los procesos relacionados con la excitación, la atención y las funciones corticales superiores. El segundo aborda las deficiencias en el equilibrio de las funciones de lateralización en consonancia con la hiperactivación del hemisferio izquierdo. Los datos empíricos proporcionan apoyo para ambos modelos, y sugieren que el poder explicativo de estos modelos puede variar cuando se aplican a los diferentes subtipos de esquizofrenia (Levin, Yurgelun-Todd y Craft, 1989).

En estudios de neuroimagen funcional se ha observado una disminución relativa del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo en la región frontal (hipofrontalidad); sin embargo cada vez hay más evidencias de que existen anomalías más extensamente distribuidas que afectan a los circuitos corticosubcorticales (Tracy y Shergill 2006). También esta técnica de neuroimagen funcional ha permitido identificar las bases de las alucinaciones verbales auditivas (Tracy y Shergill 2006).

Como hemos estado comentando a lo largo de estas páginas, los déficits neurológicos más evidentes se plasman en las diversas habilidades cognitivas, ya sea la memoria, las habilidades psicomotoras, la atención o la dificultad para cambiar la pauta de respuesta. Estos déficits se presentan en individuos con esquizofrenia crónica, pero cada vez hay más evidencia de que estos déficits se hallan ya en individuos que sufren su primer episodio psicótico e incluso con anterioridad a la administración de fármacos antipsicóticos. En consecuencia, se cree que estos déficits pueden ser posibles factores de vulnerabilidad de esquizofrenia. Los déficits comentados son clínicamente significativos porque se encuentran estrechamente relacionados con la dificultad que presentan estas personas para llevar a cabo actividades de la vida diaria e incluso para su rehabilitación psicosocial. Todo ello justifica además la utilización de la gravedad de dichos déficits como factor relevante en la predicción de la evolución de la enfermedad.

Más concretamente, las alteraciones neurofisiológicas más habituales en personas con esquizofrenia se traducen en déficits en la percepción y en el procesamiento de estímulos sensoriales, movimientos oculares de seguimiento suaves y movimientos oculares sacádicos anormales, tiempo de reacción enlentecido, alteraciones en la lateralidad cerebral y anomalías en los potenciales evocados (Braff, 1993; Radant, Claypoole, Wingerson, Cowley y Roy-Byrne, 1997; Raemaekers, Jansma, Cahn, Van der Geest, van der Linden, Kahn y Ramsey, 2002). Por ejemplo, en cuanto a movimientos oculares sacádicos, estos pacientes tienen dificultades para inhibir dichos

movimientos, que puede ser debido a un fallo del sistema oculomotor a la hora de ejercer un control inhibitorio sobre las estructuras cerebrales (Raemaekers, Jansma, Cahn, Van der Geest, van der Linden, Kahn y Ramsey, 2002).

Los sujetos diagnosticados con esquizofrenia pueden presentar los llamados SNN o “signos neurológicos menores” (NSS o neurological soft signs) como son la confusión derecha/izquierda o la coordinación pobre (Arango y González, 1999). Normalmente el hallazgo físico más comúnmente asociado son las anomalías motoras; aunque la mayoría de éstas tienen relación con los efectos secundarios de la medicación antipsicótica, donde se incluyen la discinesia tardía, parkinsonismo, acatisia aguda, distonía aguda y síndrome neuroléptico maligno, entre otros (Browne, Clarke, Gervin, Lane, Waddington, Larkin y O'Callaghan, 2000; Flashman, Flaum, Gupta y Andreasen, 1996; Venkatasubramanian, Latha, Gangadhar, Janakiramaiah, Subbakrishna, Jayakumarny Keshavan, 2003). Por el contrario, no se ha encontrado asociación entre estos SNN y la duración de la enfermedad, lo que otorga apoyo a la hipótesis de la etiopatogénesis neuroevolutiva de la esquizofrenia (Venkatasubramanian, Latha, Gangadhar, Janakiramaiah, Subbakrishna, Jayakumarny Keshavan, 2003). Incluso estudios realizados con gemelos con esquizofrenia ponen de manifiesto la existencia de una mayor probabilidad de aparición de SNN en la parte izquierda del cuerpo, debido a problemas relacionados con la lateralización hemisférica. Ello avala la hipótesis de la transmisión genética de dichos SNN

(Niethammer, Weisbrod, Schiesser, Grothe, Maier, Peter, Kaufmann, Schroder y Sauer, 2000).

Sin embargo, este es un tema bastante complejo. Así, hay procesos al comienzo de la psicosis que pueden representar marcadores biológicos de la incipiente enfermedad que particularmente implican la integridad de los córtex frontal y temporal, pero estas regiones van cambiando dinámicamente durante la maduración normal, lo que significa que la identificación de estos marcadores en los episodios tempranos de la enfermedad pueden ser inestables (Pantelis, Yucel, Bora, Fornito, Testa, Brewer, Velakoulis y Wood, 2009). En un estudio en el que se analizaron conjuntamente variables neuropsicológicas y clínicas en personas con esquizofrenia, se encontraron cinco factores explicativos de la neurodisfunción: un factor neurológico, un factor cognitivo, la edad, los síntomas positivos y los síntomas negativos. Estas dimensiones parecen ser independientes, lo que sugiere que la esquizofrenia es fruto de una compleja neurodisfunción en (Rossi, Galderisi, di Michele, de Cataldo, et al. 1990). Se concluye que los signos neurológicos blandos son una parte intrínseca de la esquizofrenia más que una consecuencia directa del tratamiento (Browne, Clarke, Gervin, Lane, Waddington, Larkin y O'Callaghan, 2000).

La gran diversidad de estudios, variables analizadas y focos de interés en la literatura sobre esquizofrenia, se relaciona con el concepto de endofenotipo. De acuerdo con Jablensky (2010), frente a las crecientes dudas de que una amplia categoría diagnóstica sirva como fenotipo fiable que permita el descubrimiento de un

gen asociado a la esquizofrenia, el concepto de endofenotipos (fenotipos intermedios, básicos, alternativos o correlacionados) ofrecen una nueva perspectiva para clasificar los tipos de esquizofrenia que pueden constituir una alternativa o ser complementarias a las clasificaciones o a los fenotipos basados en síntomas. Este término fue introducido en por Gottesmas y Shields (1973), como “componentes medibles no perceptibles a simple vista que se encuentran a medio camino entre la enfermedad y el genotipo distal (Gottesman y Gould, 2003). Los endofenotipos han de cumplir varias características: (1) estar asociados con el trastorno clínico pero no ser parte de su diagnóstico; (2) ser hereditarios; (3) ser independientes del estado (es decir, estar presente antes de la aparición de la enfermedad activa o durante la remisión); (4) ser transmitido con la enfermedad en las familias; y (5) encontrarse en miembros de la familia no enfermos en mayor proporción que en la población general (Almasy y Blangero, 2001). Las expectativas iniciales de que por ejemplo, los endofenotipos tendrían una base genética sencilla no parecen ser realistas. Sin embargo, un importante requisito es que un endofenotipo debe estar representado por un rasgo cuantitativamente mensurable. Cada vez más, en esquizofrenia se están investigando numerosos endofenotipos, principalmente relacionados con medidas psicofisiológicas, de neuroimagen, o de pruebas cognitivas. En la Tabla 2 se ofrece un resumen de los mismos, aún bajo estudio.

Tabla 2. Marcadores enofenotípicos ‘candidatos’ en investigación sobre esquizofrenia

A. Marcadores neurofisiológicos y endofenotipos

- Desviación electrodérmica
- La inhibición prepulso del reflejo de sobresalto (PPI)
- Deficiencias en el bloqueo de la respuesta auditiva evocada (P50)
- Reducción de la amplitud del índice P300 y retraso de la latencia
- reducción de la amplitud del índice N400 (infrautilización del contexto semántico)
- Negatividad no coincidente (MMN)
- Disfunción en el movimiento de seguimiento de los ojos (SPEM)
- Tasa de error Antisacádica (AS)
- Endofenotipo multivariado electrofisiológicos (MMN, P50, P300, AS)

B. Marcadores de Neuroimagen y endofenotipos

- Déficit de materia gris fronto-talámico-cerebelosa
- Déficit de materia gris fronto-estriado-talámica
- Clasificación de patrones no lineales de todo el cerebro mediante RMI
- Hipoactivación frontal en respuesta a las tareas cognitivas (Hipofrontalidad)
- Endofenotipos de esquizofrenia estática y atrófica (neuroevolutiva)

C. Marcadores cognitivos y endofenotipos

- Tests de rendimiento continuo (ratio señal / ruido)
 - Subtipo cognitivo basado en la atención y la vigilancia
 - Subtipo cognitivo verbal dismnésico
 - Déficit de memoria verbal, de tipo cognitivo cortical o subcortical
 - Subtipo cognitivo disejecutivo
 - Fenotipo de memoria de trabajo /Prefrontal ejecutiva
 - Perfil de déficit frontal / abstracción
 - Memoria de trabajo espacial
 - Déficit cognitivo generalizado (difuso, omnipresente)
 - Otros marcadores y endofenotipos
 - Signos neurológicos blandos
 - Fenotipo de lateralidad combinado
 - Visibilidad del plexo del lecho de la uña
 - Pequeñas anomalías físicas
-

Fuente: Jablensky ,A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12, 271-288.

Merece la pena en este apartado aludir al reciente trabajo de Tiwari y colaboradores (2010), sobre el futuro de la ciencia sobre la esquizofrenia en relación con los avances en la genética y en el conocimiento de los fenotipos y endofenotipos. Así, según estos autores, a pesar de décadas de esfuerzo de investigación, nuestra comprensión de la génesis de la esquizofrenia sigue siendo un enigma. Los métodos

utilizados para el mapeo de genes de susceptibilidad han progresado enormemente en los últimos años. Los estudios del genoma han permitido identificar el papel de dos variantes comunes, así como de variantes raras en la susceptibilidad a la esquizofrenia. Sin embargo, el número de variantes de susceptibilidad total de la esquizofrenia es de más de miles (Tiwari, Zai, Müller y Kennedy, 2010).

Un resultado interesante es que parece existir considerable solapamiento entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar, en consonancia con la idea de que existen en un continuo clínico de solapamiento de dimensiones de síntomas (Tiwari, Zai, Müller y Kennedy, 2010).

Otra estrategia complementaria para la detección de enfermedades asociadas a variantes genéticas es el uso de endofenotipos. Uno de los endofenotipos históricamente más estudiados en la esquizofrenia es el movimiento anormal de los ojos, mientras que se realiza el seguimiento de un objeto en movimiento a través de una pantalla (Holzman, Proctor y Hughes, 1973). Otros endofenotipos incluyen deficiencias en la atención, el lenguaje y la memoria (déficit neurocognitivos), déficit de supresión sensorial de la información auditiva (inhibición prepulso) (Braff, Stone, Callaway, Geyer, Glick y Bali, 1978), el potencial evocado P50 (Freedman, Adler, Myles-Worsley et al., 1996), el potencial evocado P300 (Roth et al., 1981) y los fenotipos de imagen estructural (Ivleva et al., 2010). Estos endofenotipos son por lo general aplicables a la esquizofrenia y al trastorno bipolar (Tiwari, Zai, Müller y Kennedy, 2010).

En general, es esperable que el uso de endofenotipos mejore nuestra comprensión de la biología de la enfermedad, así como la creación de grupos fenotípicamente más homogéneos de pacientes que puedan reducir el número de muestras necesarias para detectar señales genéticas (Tiwari, Zai, Müller y Kennedy, 2010).

El efecto de los factores ambientales, incluida la infección materna (evidencia serológica de infección por gripe durante el embarazo), y el uso recreativo y abuso de drogas, también debe tenerse (Van Os, Rutten y Poulton, 2008). El uso de cannabis es un factor de riesgo importante y un factor agravante. Estos y probablemente otros factores ambientales deben ser considerados en el diseño de futuros estudios genéticos. Además, los cambios epigenéticos también parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de las psicosis graves (Mill, Tang, Kaminsky et al, 2008; Y Ptak, Petronis, 2010). A su vez, estos mecanismos epigenéticos pueden verse influenciados por los efectos ambientales como el estrés (cortisol) y por factores hormonales (Tiwari, Zai, Müller y Kennedy, 2010). Las investigaciones sobre esquizofrenia han demostrado que los factores genéticos desempeñan un papel importante en su génesis (Tiwari, Zai, Müller y Kennedy, 2010). La tecnología de neuroimagen supone una importante ayuda en este sentido. Ello ha permitido obtener fenotipos del volumen de la corteza prefrontal lateral dorsal, o de la conectividad entre diferentes regiones cerebrales. Cuanto más precisos sean los estudios sobre el cerebro en la investigación sobre la esquizofrenia, más asociaciones objetivas y fiables

se encontrarán, con las variantes genéticas. Además, los métodos para capturar la variabilidad total del genoma (al igual que del epigenoma) mejorarán la comprensión de la información basada en la medición del ADN (Tiwari, Zai, Müller y Kennedy, 2010). Aunque en la actualidad es prematuro emplear pruebas genéticas para detectar la esquizofrenia, sí que es posible identificar subtipos moleculares de al menos un pequeño porcentaje de casos de esquizofrenia. Estos subtipos moleculares a su vez pueden conducir a una mejor comprensión de la patogénesis de la esquizofrenia, y al consiguiente tratamiento más específico e individualizado para estos casos. A través de los continuos esfuerzos de la investigación genética en la esquizofrenia, unida a los estudios sobre el fenotipo y los últimos avances tecnológicos, se abre una excelente oportunidad para resolver el rompecabezas etiológico de esta enigmática enfermedad (Tiwari, Zai, Müller y Kennedy, 2010).

Como indicáramos previamente, el empleo de diferentes pruebas diagnósticas objetivas ha permitido identificar diferencias sustanciales en estas personas respecto a individuos sanos. Se han empleado diferentes pruebas como el escáner o la resonancia magnética entre otras.

2. Hallazgos derivados de la Tomografía Axial Computarizada

Respecto al escáner, es decir, a la Tomografía Axial Computarizada o TAC, los estudios con personas con esquizofrenia han puesto de manifiesto la existencia de anomalías en el lóbulo frontal (Sanz de la Torre, Barrios y Junque, 2005), atrofia global,

temporal, y frontal, aumento del tamaño de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, atrofia del vermis cerebeloso y disminución de la radiodensidad general del parénquima cerebral (Giordano, Fasullo, Rubino y Cordovana, 1989; Goldberg, Bigelow, Weinberger, Daniel, et al., 1991; Katsanis y Iacono, 1989, 1991; Kemali, et al., 1985; Yates, Swayze y Andreasen, 1990). Otras alteraciones encontradas se relacionan con el flujo de sangre cerebral (Paulman et al., 1990).

De especial interés es el hecho de que existe una cierta correlación entre los hallazgos del TAC y la clínica: a mayor lesiones detectadas con el TAC, más síntomas negativos y/opositivos neuropsiquiátricos, extrapiramidales, historia premórbida de menor ajuste en su vida y menor respuesta a medicamentos. También se han encontrado asociaciones entre lesiones evidenciadas en el TAC y rendimiento cognitivo, más concretamente en pruebas de aprendizaje de secuencias (Marvel, Turner, O'Leary, Johnson, Pierson, Ponto y Andreasen, 2007; Paulman et al., 1990).

3. Hallazgos derivados de la Resonancia Nuclear Magnética

La resonancia magnética ha tenido una amplia aplicación en el ámbito de la esquizofrenia para investigar sus bases neuroanatómicas y funcionales (Salgado-Pineda y Vendrell, 2004). El número de estudios que emplean la RMI ha aumentado espectacularmente en la última década (Shenton, Whitford y Kubicki, 2010).

De acuerdo con Salgado-Pineda y Vendrell (2004) los estudios estructurales han evolucionado desde las mediciones semiautomáticas de estructuras aisladas hasta

las sofisticadas técnicas de análisis automático vóxel a vóxel, denominadas morfometría basada en el voxel (voxel-based morphometry).

Actualmente, se han identificado diversas anomalías estructurales que implican esencialmente el tálamo, el hipocampo, la región del cíngulo anterior y también regiones corticales temporales y parietales (Hemsley, 1993, 1994, 2005; Shenton, Dickey, Frumin y McCarley, 2001; Lencz, Bilder y Cornblatt, 2001; Sullivan, Shear, Lim, Zipursky y Pfefferbaum, 1996). La afectación estructural tiene un predominio izquierdo. Las técnicas de resonancia magnética funcional (RMf) han dado lugar a avances notables sobre las anomalías de activación cerebral. En general, se observan varias regiones hipofuncionales ante tareas neuropsicológicamente deficitarias. Por el contrario, a igualdad de ejecución de los pacientes esquizofrénicos respecto a sus controles se observan patrones de hiperactividad que pueden interpretarse como un sobreesfuerzo compensatorio. Las técnicas de difusión por resonancia magnética han permitido detectar anomalías en la sustancia blanca indicativas de alteraciones en la conectividad cerebral (Ardekani, Nierenberg, Hoptman, Javitt y Lim, 2003; Kubicki et al., 2003; Minami et al., 2003; Sun et al., 2003; Wang et al., 2003). Así pues, la resonancia magnética es una técnica no invasiva de relativamente fácil uso que ha facilitado la investigación de las bases psicobiológicas de la esquizofrenia y ha abierto un enorme potencial en el abordaje neurocientífico de este trastorno (Salgado-Pineda y Vendrell, 2004).

Los hallazgos obtenidos con la Resonancia Nuclear Magnética, RNM, corroboran la existencia de un aumento de los ventrículos laterales y una disminución del cerebelo (Bornstein, Schwarzkopf, Olson y Nasrallah, 1992; Giordano, Fasullo, Rubino y Cordovana, 1989; Jonsson, Harnryd, Johannesson, Wahlstrom, Bergenius, Bergstedt, Greitz, Nyman, Bjorck, Blennow, Sedvall, 1997; Szeszko, Gunning-Dixon, Goldman, Bates, Ashtari, Snyder, Lieberman y Bilder, 2003), alteraciones en el córtex prefrontal dorsolateral (Seidman, Yurgelun-Todd, Kremen, Woods, et al., 1994), una disminución general de la sustancia gris, así como de dicha sustancia en los lóbulos frontal, temporal y parietal y una disminución del volumen del hipocampo, amígdala y circunvolución parahipocámpica. Ello alude, por lo tanto, a una disminución general del sistema límbico, especialmente en varones (Gur, Cowell, Turetsky, Gallacher, Cannon, Bilker y Gur, 1998; Gur, Turetsky, Bilker y Gur, 1999; Hendren, Hodde-Vargas, Yeo, Vargas, et al., 1995; Maruff, Wood, Velakoulis, Smith, Soulsby, Suckling, Bullmore y Pantelis, 2005; Roth, Flashman, Saykin, McAllister, y Vidaver, 2004; Rubia, 2002; Szeszko, Strous, Goldman, Ashtari, Knuth, Lieberman y Bilder, 2002; Zipparo, Whitford, Hodge, Lucas, Farrow, Brennan, Gomes, Williams y Harris, 2008).

Además, se han evidenciado asociaciones entre las alteraciones neuroanatómicas detectadas y déficits cognitivos, relacionados por ejemplo con la función ejecutiva y la memoria episódica, así como con sintomatología negativa (Nestor, Kubicki, Gurrera, Niznikiewicz, Frumin, McCarley y Shenton, 2004; Nestor, Kubicki, Niznikiewicz, Gurrera, McCarley y Shenton, 2008; Stratta, Mancini, Mattei,

Daneluzzo, Casacchia y Rossi, 1997; Sullivan, Shear, Lim, Zipursky y Pfefferbaum, 1996; Szesko, et al, 2002).

Otros hallazgos de resonancia magnética indican anomalías en los movimientos oculares derivado de un déficit de inhibición de movimientos sacádicos (Braff, 1993; Radant, Claypoole, Wingerson, Cowley y Roy-Byrne, 1997; Raemaekers, Jansma, Cahn, Van der Geest, van der Linden, Kahn y Ramsey, 2002), así como también alteraciones en el córtex auditivo que parecen responsables de las alucinaciones auditivas (Shergill, Brammer, Williams, Murray y McGuire, 2000).

Finalmente, en el campo de la neuroimagen estructural es posible indicar que el desarrollo de la proyección de imagen con tensor de difusión (DTI) ha hecho posible para investigar la materia blanca del cerebro, in vivo, algo que no era posible con la RM convencional (Shenton et al., 2010). El primer estudio DTI en pacientes con esquizofrenia se llevó a cabo por Buchsbaum et al., en 1998. Éste y otros estudios han confirmado la existencia de anomalías en la sustancia blanca. El principio fundamental de la DTI es que la difusión de las moléculas de agua está restringido por igual en todas las direcciones en el fluido cerebroespinal (difusión isotrópica), y no restringida por igual en la sustancia blanca, donde se muestra una difusión anisotrópica fuerte, o en la materia gris, donde se muestra una difusión anisotrópica débil. Al calcular la distancia en que el agua se difunde desde un punto dado en un período de tiempo dado, en distintas direcciones, es posible construir una forma tridimensional que describe la

difusión, (es decir, una elipsoide), cuya forma y tamaño proporciona información sobre el tejido subyacente (Shenton et al., 2010).

4. Hallazgos de la Tomografía Computarizada

Las medidas funcionales del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) y del metabolismo cerebral constituyen un avance esencial en el estudio de los correlatos neurobiológicos de los síntomas clínicos de las enfermedades neuropsiquiátricas. Dentro de estas medidas se incluye la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales (en inglés single photon emission computed tomography) (SPECT) y la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET).

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) utiliza moléculas marcadas con isótopos radioactivos, administradas a pacientes en vivo para su posterior detección externa, representando en imágenes la distribución corporal de dichas moléculas. Los isótopos utilizados en PET son emisores de positrones. Éstos, tras un breve recorrido en la materia se aniquilan al combinarse con un electrón negativo de la misma. La pequeña masa de ambos se convierte en energía electromagnética en forma de un par de fotones emitidos en la misma dirección y en sentido contrario (Maldonado, Trampal y Ortega, 1998).

La energía de estos fotones es siempre la misma (511 KeV), por lo que los sistemas de detección son idénticos para cualquier isótopo. Los más utilizados son el 15-Oxígeno, el 13-Nitrógeno, el 11-Carbono y el 18-Flúor. Todos ellos poseen un

período físico de semi-desintegración corto, que oscila entre los dos minutos del 15-Oxígeno y los 110 minutos del 18-Flúor. Estos períodos tan cortos ofrecen ventajas desde el punto de vista de la Protección Radiológica, siendo sometidos los pacientes a dosis de radiación más bajas que con otras técnicas radiológicas (Maldonado, Trampal y Ortega, 1998).

Con estos isótopos se pueden marcar una multitud de sustancias de interés en investigación y/o diagnóstico clínico, sin modificar su comportamiento. La molécula más comúnmente utilizada es la flúor-2-deoxi-D-glucosa (FDG) marcada con 18-F (Maldonado, Trampal y Ortega, 1998).

El marcaje se realiza habitualmente mediante módulos automáticos situados en el interior de celdas calientes plomadas. Una vez marcadas, las moléculas son sometidas a un exhaustivo control de calidad radioquímico y farmacéutico (esterilidad, ausencia de pirógenos, etc.,) previo a la administración al paciente por vía intravenosa. Posteriormente se obtienen las imágenes tomográficas de su distribución orgánica, utilizando para ello unos equipos específicos denominados " Cámaras de Positrones". Dichas cámaras constan de un conjunto de anillos formados por múltiples cristales de centelleo, que llevan acoplados fotomultiplicadores para la conversión de la luz del centelleo en un impulso eléctrico y su posterior amplificación (Maldonado, Trampal y Ortega, 1998).

Los pacientes, tras un período de espera variable que puede oscilar entre 20 y 120 minutos, son colocados en una camilla situada en la línea que pasa por el centro de los anillos. Posteriormente un ordenador reconstruye imágenes tomográficas (transversales, coronales, sagitales y oblicuas) a partir de los datos recogidos. (Maldonado, Trampal y Ortega, 1998). La información que proporciona la PET es de tipo molecular, constituyendo un perfecto complemento de otras técnicas de imagen, tanto funcionales (SPECT) como morfoanatómicas (RMN, TAC, RX convencional, etc.). Al poder incorporar trazadores a cualquier sustrato biológico, permite estudiar y cuantificar regionalmente fenómenos biológicos, fisiológicos, bioquímicos y farmacológicos, de forma inocua en la práctica clínica habitual (Maldonado, Trampal y Ortega, 1998).

El patrón típico de la esquizofrenia en el estudio PET-FDG revela un hipometabolismo en la corteza frontal, tanto en fase aguda como en la crónica, siendo más significativa en el hemisferio izquierdo que en el derecho y más común en pacientes con esquizofrenia paranoide que no paranoide (Berman y Weinber, 1991; Maldonado, Trampal y Ortega, 1998).

Los pacientes con esquizofrenia sometidos a pruebas de neuroactivación (p.e. test de Wisconsin) demuestran una incapacidad para activar el lóbulo frontal, a diferencia de los sujetos sin esta alteración. Este patrón de hipofrontalidad es cognitivo-dependiente y constituye un trastorno primario de la esquizofrenia y no secundario al tratamiento prolongado de la enfermedad (Andreasen, Rezai, Alliger et

al. 1992). Se ha demostrado que los síntomas negativos correlacionan inversamente con la actividad prefrontal (Andreasen, Rezai, Alliger et al. 1992; Maldonado, Trampal y Ortega, 1998).

El estudio funcional con PET-FDG es útil para valorar la respuesta a determinados fármacos. Por ejemplo Molina et al., (1997) han encontrado que los pacientes que respondían a la Clozapina presentaban antes de comenzar el tratamiento un metabolismo y una perfusión prefrontal derecha, talámica bilateral y de ganglios basales significativamente mayor que los no respondedores. (Maldonado, Trampal y Ortega, 1998).

Por su parte la SPECT cerebral se empezó a utilizar en el campo de la neuropsiquiatría para el estudio de enfermedades médicas y neurológicas que pueden presentar síntomas psiquiátricos. Posteriormente su aplicación se ha ido generalizando al resto de enfermedades psiquiátricas (Al-Mousawi, Evans, Ebmeier, Roeda, Chaloner y Ashcroft, 1996; Ceballos, Pelegrín, Ventura y Lobo, 1997). En el estudio de la esquizofrenia, los trabajos realizados con SPECT han obtenido los siguientes tres tipos principales de alteraciones (Ceballos et al., 1997):

- 1) Hipofrontalidad: existencia de un defecto del FSCr localizado en los lóbulos frontales de pacientes con esquizofrenia crónica.
- 2) Alteración de la perfusión en los ganglios basales: Los hallazgos en esta área son conflictivos. Mientras que algunos autores han sugerido la existencia de

una disminución del metabolismo, otros indican que los ganglios basales no muestran alteraciones e incluso en algunos estudios se ha descrito un aumento de la perfusión y del metabolismo (Liddle et al., 1992; Paulman et al., 1990).

- 3) Alteración de la perfusión en el lóbulo temporal: Se han observado la presencia de alteraciones en el FSCr en el lóbulo temporal de pacientes con esquizofrenia (Liddle et al., 1992). Por otra parte, se ha observado que los pacientes con alucinaciones auditivas presentan una asimetría de los lóbulos temporales (Anderson et al., 1991; Catafau et al., 1994).

5. Hallazgos de Electro Encefalograma

Por otro lado, hallazgos de EEG encuentran más anomalías que en la población general (Ragland, Censits, Gur, Glahn et al., 1996). Hay una disminución del ritmo alfa y aumento del ritmo theta y delta. También se han encontrado cuadro epilépticos temporales (del lóbulo temporal) que son muy similares a la esquizofrenia sin serlo, lo que se ha llamado Epilepsia Esquizomorfa. Así, en la esquizofrenia propiamente dicha parecen existir daños en el lóbulo temporal.

En un reciente estudio en nuestro contexto (Digiacomio, Gómez, Gómez y Camacho, 2006), se observan de forma constante alteraciones presentadas por estos pacientes. Dicho trabajo toma medidas de EEG espontáneo, de sincronización neuronal, de coherencia, de microestados cerebrales, de potenciales evocados (PE)

como el P50, el P300, el potencial de disparidad (MMN), el potencial de reconocimiento (PR), el N400, la variación contingente negativa (CNV), la variación negativa postimperativa (PINV) y la negatividad relacionada con el error (NRE). Por ejemplo, se observa cómo los potenciales evocados suelen tener su amplitud disminuida, lo cual podría ser explicado por cambios de base presentes en el EEG espontáneo, como el aumento de theta y alfa lenta. Explicaciones alternativas se relacionarían con el aumento de la variabilidad de la latencia de respuesta neuronal a los estímulos, el aumento de la intensidad de ruido cortical durante el procesamiento de la información y la disminución de la intensidad de la señal.

Los mencionados autores concluyen que alteraciones tan generalizadas, presentes en los PE, microestados, EEG espontáneo, en los estudios de coherencia, parecen indicar un déficit general de la organización funcional de la red cortical, con una desconexión funcional entre varias regiones cerebrales que se manifiesta como síntomas propios de la esquizofrenia (Digiacomio, Gómez, Gómez y Camacho, 2006). También recientes estudios evidencian problemas relacionados con la integración de la información visual (Riečanský, Kašpárek, Rehulová, Katina y Příklad, 2010).

6. Hallazgos de Potenciales Evocados

Varios estudios, como el comentado previamente, ponen de manifiesto la existencia de alteración de los Potenciales Evocados con una hipersensibilidad inicial a la estimulación sensorial y compensación posterior retardada (recuperación más lenta)

(Digiacomio, Gómez, Gómez y Camacho, 2006; Martin-Loeches, Muñoz, Hinojosa, Molina y Pozo 2001; Vilela, Vallet, Salazar, Tabares, Selva, Valanza y Leal, 1999).).

A modo de ilustración, el estudio de Shajahan et al., (1997) analizó la relación entre la anomalía P300 y el deterioro de la memoria. La onda P300 es un componente de los potenciales evocados, que representan el desplazamiento temporal de la actividad eléctrica del cerebro durante el tratamiento de la información sensorial. Así, sujetos con esquizofrenia y un grupo control fueron examinados mediante una tarea de discriminación auditiva para obtener los potenciales eventos relacionados, y una serie de pruebas neuropsicológicas, incluyendo pruebas de capacidad intelectual general. Se encontraron correlaciones entre la amplitud y la latencia de P300 y las puntuaciones de rendimiento neuropsicológico en personas con esquizofrenia. También se encontraron correlaciones entre una menor amplitud P300 y un inferior cociente intelectual así como con un rendimiento más pobre de la memoria (Shajahan, O'Carroll, Glabus, Ebmeier, et al., 1997). Estos y otros resultados llevan a concluir que la P300 puede constituir tanto un marcador de rasgo de la enfermedad como un marcador de estado. La reducción de la amplitud de la P300 es mayor en presencia de síntomas negativos que de síntomas positivos. Esta reducción también es sensible a los tratamientos neurolépticos, ya que la amplitud de la P300 tiende a normalizarse con la mejoría clínica del paciente. Por último, dicha onda está correlacionada con ciertos factores hereditarios de la esquizofrenia, pues se ha observado una reducción de su amplitud en familias de pacientes. Por desgracia, la P300 no se puede considerar un

instrumento de diagnóstico, ya que otras enfermedades también implican una reducción de su amplitud (Posada, 2006)

En definitiva, los pacientes con esquizofrenia muestran alteraciones neurofisiológicas más o menos significativas en distintas áreas cerebrales. Dichas alteraciones se encuentran a su vez asociadas a un inferior funcionamiento cognitivo (Nestor, Kubicki, Gurrera, Niznikiewicz, Frumin, McCarley y Shenton, 2004). Si bien entre las personas con esquizofrenia el deterioro cognitivo varía notablemente, aunque la razón de esta variedad es desconocida, los resultados sugieren que se debe a las complejas relaciones entre el funcionamiento neurocognitivo y la presentación clínica de la esquizofrenia (Condray, Steinhauer, Van Kammen y Zubin, 1992).

Otros estudios analizan el rendimiento en personas con esquizofrenia en función de las áreas cerebrales deterioradas. Por ejemplo, Sakuma, Hoff y DeLisi (1996) tomaron múltiples medidas de lateralidad funcional (LF) y cognición en personas con esquizofrenia y controles para determinar si la esquizofrenia se encontraba asociada con diferencias en la lateralidad. Evaluaron también la relación entre los patrones de LF y el funcionamiento cognitivo. Dicha evaluación se llevó a cabo con dos baterías neuropsicológicas; la dominancia cerebral se midió con dos pruebas de escucha dicótica y con tres pruebas motoras; la capacidad cognitiva se evaluó con una batería neuropsicológica integral. Los resultados mostraron que la asimetría funcional característica de personas con esquizofrenia afecta a la ejecución cognitiva de estos pacientes (Sakuma, Hoff y DeLisi (1996).

Por su parte, Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt y Andreasen (1999) examinaron el rendimiento neuropsicológico de pacientes con esquizofrenia, con el fin de determinar si las alteraciones cognoscitivas son localizadas o diferenciales. Dichos autores hipotetizaron que los pacientes mostrarían una disfunción cognitiva en todos los ámbitos cognitivos, y en particular en los procesos cognitivos superiores. Los datos pusieron de manifiesto la existencia de un rendimiento significativamente inferior por parte de los pacientes frente a un grupo control en casi todas las variables neuropsicológicas analizadas, lo que sugiere que los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit generalizado que no se explica fácilmente por las lesiones en una región anatómica única o área de habilidades (Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt y Andreasen, 1999).

En la misma línea de estudio anterior, otros autores encuentran que el rendimiento neuropsicológico predice la mayoría del rendimiento en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. El bajo nivel educativo y la sintomatología negativa se encuentran asociados a una inferior capacidad funcional. Los análisis de regresión múltiple demostraron que el rendimiento neuropsicológico predecía la capacidad funcional en mayor medida que los síntomas clínicos. No se encontraron dominios cognitivos específicos como predictores diferenciales de determinadas áreas de capacidad funcional. Todo ello es consistente con estudios previos que constatan la existencia de deterioros cognitivos interrelacionados y relativamente generalizados en

la esquizofrenia, así como la múltiple determinación del rendimiento en actividades funcionales de la vida diaria (Evans, Heaton, Paulsen, Palmer, Patterson y Jeste, 2003).

Otras investigaciones han analizado las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia y han encontrado que se encuentran asociadas a la activación de diferentes áreas corticales y subcorticales. Estos hallazgos son consistentes con la noción de que las alucinaciones auditivas surgen como consecuencia de la alteración de diferentes procesos cognitivos, más que como resultado de problemas específicos en el córtex auditivo (Shergill, Brammer, Williams, Murray y McGuire, 2000).

A la vista de lo expuesto previamente podríamos decir que numerosa evidencia sugiere que una característica central de la esquizofrenia es la alteración en el funcionamiento cognitivo, pese a que otros estudios han encontrado a pacientes con esquizofrenia neuropsicológicamente normales. Para resolver esta contradicción, Kremen et al., (2000) evaluaron el rendimiento neuropsicológico en pacientes con esquizofrenia y un grupo control. Los autores encontraron que aquellos pacientes que mostraban un rendimiento dentro de los límites normales, tenían un rendimiento premórbido mucho más elevado, lo que apoya la hipótesis del compromiso cognitivo de estos pacientes con relación a su nivel premórbido o capacidad intelectual esperable (Kremen, Seidman, Faraone, Toomey y Tsuang, 2000, 2001).

En un intento por determinar la base de la afectación cognitiva, Bustini et al., (1999) administraron una versión informatizada de la Wisconsin Card Sorting Test

(WCST), y la prueba de la Torre de Hanoi (TOH). Su objetivo era examinar la capacidad en las funciones ejecutiva y de planificación y secuenciación, respectivamente, en personas con esquizofrenia frente a un grupo control. También pretendían explorar la relación de estos dos instrumentos con las variables clínicas. Los resultados pusieron de manifiesto una peor ejecución de los sujetos con esquizofrenia en ambas pruebas. El análisis discriminante identificó la existencia de un patrón de indicadores que diferenciaba a los dos grupos y que podría sugerir la existencia de un factor común subyacente que explica el pobre rendimiento cognitivo en la solución de problemas de estos pacientes. Dicho factor se relaciona con deficiencias en la representación interna de la información del contexto (Bustini, Stratta, Daneluzzo, Pollice, Prosperini y Rossi, 1999).

Otros estudios han analizado el impacto de la esquizofrenia y del alcoholismo en el rendimiento neuropsicológico. Por ejemplo, Allen, Goldstein y Aldarondo (1999) encontraron pequeños pero apreciables efectos aditivos negativos del alcoholismo en la disfunción cognitiva. La magnitud de los efectos acumulativos del alcoholismo en la disfunción cognitiva de la esquizofrenia dependía además de la edad (Allen, Goldstein y Aldarondo, 1999).

También se han empleado pruebas neurocognitivas para determinar si las obsesiones y compulsiones pueden representar un conjunto diferente de síntomas de la esquizofrenia. Se esperaba encontrar que los pacientes obsesivo-compulsivos con esquizofrenia mostraran puntuaciones diferentes en síntomas positivos y negativos

que sus iguales sin obsesión-compulsión. No obstante, las personas con síntomas obsesivo-compulsivos mostraron un peor rendimiento en las áreas cognitivas. Estos resultados apoyan la hipótesis de que puede existir un subgrupo de sintomatología diferente a la psicosis en estos pacientes y que incluso pudiera tratarse de un subtipo distinto de esquizofrenia (Berman, Merson, Viegner, Losonczy, Pappas y Green, 1998).

Asimismo, se ha estudiado la posible asociación entre las experiencias subjetivas anormales y trastornos cognitivos en la esquizofrenia. Para ello se evaluaron pacientes con esquizofrenia empleando el Frankfurt Complaint Questionnaire para las experiencias subjetivas, así como el WAIS y el Trail Making Test (TMT). Además, se evaluaron signos neurológicos frontales. Las experiencias anormales subjetivas se encontraron significativamente asociadas con los trastornos neuropsicológicos y, en menor grado, con la intensidad de los signos neurológicos frontales (Cuesta, Peralta, Juan, 1996; Mac Donald, Carter, Kerus, Ursu, Barch, Colmes, Stenger y Cohen, 2005).

Esta afectación de mecanismos prefrontales ha sido también puesta de manifiesto en trabajos que analizan déficits relacionados con habilidades para la vida diaria –higiene personal-, en estos pacientes (Brewer, Edwards, Anderson, Robinson, et al., 1996). El deterioro bilateral se ha encontrado además especialmente significativo en las regiones dominantes frontotemporales (Taylor y Abrams, 1984). Estos resultados apoyan estudios previos de este autor (Taylor et al., 1979) y confirman la validez del criterio diagnóstico propuesto por estos autores, relativo a la disfunción en la dominancia hemisférica en estos pacientes con esquizofrenia.

En estudios posteriores Taylor y Abrams (1987) han corroborado la existencia de afectación en la dominancia temporo-parietal-occipital, tras controlar el efecto de variables como la edad, el género, o los fármacos administrados. En la misma línea, otras investigaciones sugieren que en las personas con esquizofrenia parece haber un patrón más general de disfunción cerebral, mientras que otros trastornos como el TDAH las limitaciones parecen estar asociadas más específicamente con lesiones asociadas al funcionamiento del lóbulo frontal (Oie y Rund, 1999). Estudios similares realizados con otros subgrupos poblacionales indican que el nivel de deterioro neuropsicológico parece algo inferior en el grupo de trastorno delirante (DD) que en el de esquizofrenia (Evans, Paulsen, Harris, Heaton y Jeste, 1996).

Finalmente, cabe destacar que otros autores encuentran una relativa independencia entre la sintomatología psiquiátrica y la cognitiva (Nieuwenstein, Aleman y de Haan, 2001).

En suma y siguiendo de nuevo a Jablensky (2010), tras más de un siglo desde que la delimitación de la demencia precoz de Kraepelin, la etiología, anatomía patológica y fisiopatología de la esquizofrenia sigue siendo un resto. A pesar de la disponibilidad de criterios que permiten la emisión de diagnósticos fiables, la esquizofrenia sigue siendo esencialmente un síndrome clínico definido por una amplia gama de experiencias subjetivas (síntomas), por la pérdida de funciones (alteraciones del comportamiento) y por un curso variable de desarrollo. La investigación ha identificado una serie de supuestos marcadores biológicos asociados con el trastorno,

como la disfunción neurocognitiva, la dismorfología cerebro, o las alteraciones neuroquímicas. Sin embargo, ninguna de estas variables hasta la fecha ha demostrado poseer la sensibilidad y especificidad esperables en una prueba diagnóstica. Los estudios de asociación y genéticos han tratado de identificar candidatos múltiples tanto en ubicación como en genes, pero no han conseguido demostrar la existencia de una variación genética específica, o de una combinación de genes, como factores necesarios ni suficientes para causar la esquizofrenia (Jablensky, 2010).

Por lo tanto, la existencia de una enfermedad cerebral subyacente específica en la esquizofrenia sigue siendo una hipótesis. Ante la cada vez mayor ausencia de datos concluyentes de investigación sobre las causas del trastorno arroja dudas sobre la validez del constructo de la esquizofrenia tal y como se define actualmente. Algunas de las principales propuestas abogan por renunciar a dicha categoría (Bentall, Jackson y Pilgrim, 1988) o a sustituirla por un continuo de "psicosis" (Craddock y Owen, 2005) Dada la naturaleza cambiante de los síntomas de la esquizofrenia y la escasa coherencia entre los hallazgos biológicos y clínicos, tales dudas no dejan de tener razón. Sin embargo, con tan sólo eliminar el concepto es poco probable que surja un modelo alternativo que explique la gran cantidad de fenómenos clínicos y datos de investigación de un modo coherente con la hipótesis de la enfermedad de la esquizofrenia (Jablensky, 2010).

Aunque hay razones para sospechar que la esquizofrenia no es una entidad homogénea, esto nunca se ha demostrado, sobre todo por la escasez de estudios

adecuados. Por el momento, el concepto clínico de la esquizofrenia se ve apoyado por la evidencia empírica de que sus múltiples facetas forman un síndrome general con una cierta cohesión interna y una evolución característica en el tiempo. La disección del síndrome con la ayuda de los endofenotipos está comenzando a ser percibido como un enfoque prometedor en la genética de la esquizofrenia. A medida que surjan nuevos conceptos y los datos de la genética molecular, la ciencia cognitiva, o de las imágenes cerebrales, es probable que en la próxima década aparezcan nuevas perspectivas sobre etiología de la enfermedad y la función cerebral (Jablensky, 2010).

Las recientes propuestas de clasificaciones futuras de los trastornos psiquiátricos, vinculando la genómica y los circuitos neuronales que funcionarían como "centros" para una gama de fenotipos –que permitirán unir categorías actualmente distintas como la esquizofrenia, el autismo, el trastorno bipolar, así como las formas de epilepsia y de discapacidad intelectual- pueden señalar el camino de la evolución futura (Akil , Brenner, Kandel et al., 2010). Tal investigación debe basarse en un fenotipo refinado, fiable y válido, no sólo a nivel de los síntomas, sino también incluyendo cada vez más características neurobiológicas correlacionadas. El estudio de los endofenotipos que trasciende los límites diagnósticos convencionales puede revelar patrones inesperados de asociaciones con síntomas, rasgos de personalidad o comportamiento. El mapeo de la fenomenología clínica de disfunción cerebral específica cada vez es más factible y la psicopatología funcional resultante puede

refundir en el futuro sustancialmente la actual clasificación nosológica (Jablensky, 2010).

En este sentido, el desarrollo de instrumentos y técnicas de evaluación están ayudando a encontrar evidencias para mejorar nuestra comprensión sobre la esquizofrenia, como veremos en el apartado siguiente.

C. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO Y NEUROPSICOLÓGICO

Numerosos estudios han encontrado evidencias de déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia de aparición adulta, que son característicos de este trastorno (Dickinson, Iannone, Wilk y Gold, 2004). Como hemos expuesto previamente, los déficits abarcan desde el procesamiento de la información sensorial hasta los problemas en las funciones ejecutivas (Braff, 1993; Rund, Sundet, Asbjørnsen, et al., 2006).

Estudios recientes sugieren que el estatus neuropsicológico es mejor predictor del funcionamiento que el estatus de los síntomas en estos adultos, y es a su vez un posible objetivo de las intervenciones (Leung, Bowie y Harvey, 2008). La falta de consenso sobre la batería de evaluación más adecuada para evaluar el funcionamiento cognitivo ha reducido tanto la posibilidad de comparar resultados entre los numerosos estudios existentes sobre cognición en estos pacientes como sobre el desarrollo de tratamientos (Leung, Bowie y Harvey, 2008).

Ello explica el surgimiento de iniciativas como la MATRIC, acrónimo del proyecto Investigación sobre Evaluación y Tratamiento para Mejorar la Cognición en Esquizofrenia, del National Institute of Mental Health, destinado a desarrollar una batería de evaluación cognitiva consensuada para el uso en ensayos clínicos en esquizofrenia (Kern, Nuechterlein, Green, et al., 2008; Nuechterlein, Green, Kern, et al., 2008). El grupo MATRICS ha identificado siete dominios cognitivos disfuncionales en esquizofrenia y que se consideran características nucleares del trastorno. De los siete dominios, seis se han encontrado en estudios multifactoriales sobre el rendimiento cognitivo en estos pacientes. El séptimo dominio, cognición social, fue incluido por considerarse un posible mediador de los efectos neurocognitivos en el resultado funcional (Kern, Nuechterlein, Green, et al., 2008; Nuechterlein, Green, Kern, et al., 2008). Además, los test han sido elegidos en función de su probada fiabilidad y validez (Green, Nuechterlein, Kern et al., 2008; Kern, Nuechterlein, Green, et al., 2008; Nuechterlein, Green, Kern, et al., 2008).

En la Tabla 3 se resumen las pruebas utilizadas de diferentes instrumentos y en estudios internacionales más recientes. Además, cabe destacar que en España se ha validado recientemente la prueba Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) que permite detectar daños cognitivos en pacientes con esquizofrenia (Sanz, Vargas y Marin, 2009). En España contamos también con la batería Luria-DNA (Manga y Ramos, 2000) y su adaptación a población infantil (Manga y Ramos, 2006). En el capítulo empírico de la presente Tesis Doctoral

expondremos con más detalle las características de la prueba Luria-DNA. Además, cabe mencionar el desarrollo en el contexto hispanohablante del NEUROPSI, un instrumento que ha demostrado adecuada sensibilidad y especificidad para la evaluación de los distintos subtipos de esquizofrenia. Este instrumento permite evaluar el perfil cognoscitivo de esta población de un modo confiable, distinguiendo adecuadamente entre esquizofrenia con síntomas positivos, esquizofrenia con síntomas negativos y esquizofrenia con síntomas mixtos (Hilda, Ostroski y Nicolini, 2005).

En la revisión realizada por Terrasa y Pérez (1998) sobre el empleo, en la segunda mitad del siglo pasado, de instrumentos de evaluación del constructo de “esquizofrenia”, ponen de manifiesto el empleo de un total de 149 instrumentos en los 204 artículos existentes, siendo entre el año 1976 y 1986 cuando se advierte una mayor producción de los mismos. En más de dos ocasiones aparecen los siguientes: GAS (Goal Attainment Scaling), HAS (Hospital Adjustment Scores), IMPS (Inpatient Multidimensional Psychiatric Rating Scale), ISI (Interpersonal Situation Inventory), KMS (Krawiecka-Manchester Scale), MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), POMS (Profile of Moods States), PSE (Present State Examination), SADS-C (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia), SANS (Scale for the Assessment of the Negative Symptoms), SAPS (Scale for the Assessment of the Positive Symptoms), SAQ (Social Anxiety Questionnaire), SAS (Social Adjust Scale), SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I), SCID-P WCST (Wisconsin Card Sorting Test). Los propios autores aluden al

problema derivado de la poca constancia en el uso de instrumentos y métodos para evaluar una misma conducta, y a las repercusiones de todo ello a la hora de lograr una evaluación y definición consensuada de la esquizofrenia.

Una de las herramientas más utilizadas para evaluar el deterioro cognitivo en personas con esquizofrenia es el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) o test de clasificación de tarjetas de Wisconsin que evalúa el razonamiento abstracto y la perseveración. Con él se han puesto de manifiesto limitaciones en la habilidad para manipular características de estímulos abstractos más que en la habilidad para utilizar el feedback, (Harmaoui, Elyazaji, Yaalaoui, Rachidi, Salud, D'Amato, Moussaoui, Valery y Battas, 2006; Kantrowitz, Revheim, Pasternak, Silito y Javitt, 2009).

El WCST se ha empleado también para comparar los resultados neurológicos entre personas con esquizofrenia con primer episodio de psicosis (FE) sin tratamiento neuroléptico previo. Frente a controles sanos. Pruebas adicionales empleadas fueron la WAIS- R, y la Escala de Memoria de Wechsler. Los resultados apoyan la hipótesis de la existencia de un déficit cognitivo generalizado que subyace en la esquizofrenia (Bozikas, Kosmidis, Kiosseoglou y Karavatos, 2006; Saykin, Shtasel, Gur y Kester, 1994). Más específicamente, estudios de meta-análisis con el WCST encuentran pobres resultados posiblemente relacionados con déficits en el lóbulo frontal (Laws, 1999).

Tabla 3. Evaluación de déficits neurocognitivos en pacientes con aparición temprana de esquizofrenia

Estudios	Memoria Verbal	Memoria Visual	Memoria de trabajo	Atención	Velocidad de procesamiento	Planificación y solución de problemas	Flexibilidad Mental /Funciones ejecutivas
Kenny et al(1997)	Sí (aprendizaje de listas verbales)	No evaluado	Sí (Recuerdo con test de interferencia)	Sí (PASAT/recuerdo de dígitos con distracción)	Sí (Test de recuerdo de categorías)	No evaluado	Sí (WCST)
Oie et al (1998)	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No (tarea de atención visual encubierta)	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Rund et al(1998)	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No (DS-CPT)	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Oie and Rund(1999)	Sí (CVLT)	Sí (Test de Figuras de Kimura)	No evaluado	No (DS-CPT/escucha dicótica)	Sí (Laberinto dígitos /WISC-R)	No evaluado	Sí (WCST/WISC-R semejanzas)
Kravariti et al(2003)	Sí (WMS-R)	Sí (WMS-R)	Sí (tarea de golf por ordenador)	Sí (WMS-R)	No evaluado	No (3-D CTL Test/3-D CTL control)	Sí (tarea computerizada de laberintos)
Brickman et al(2004)	Sí (Test de aprendizaje de Series Verbales)	No evaluado	No evaluado	Sí (Laberinto A/Recuerdo de Dígitos)	No evaluado	No evaluado	Sí (WCST/Stroop/Laberintos)
McClellan et al(2004)	Sí (CVLT-C)	Sí (WRAML)	No evaluado	No evaluado	Sí (VMI)	Sí (Asociación de Palabras)	Sí (WCST)
Ueland et al(2004)	No evaluado	Sí (Test de Figuras de Kimura)	Sí (Tarea de Dígitos inversos del WISC-R) No (DS-CPT)	Sí (Dígitos del WISC-R)	No evaluado	Sí (WCST)	

Continúa

Tabla 3 (cont.). Evaluación de déficits neurocognitivos en pacientes con aparición temprana de esquizofrenia

Estudios	Memoria Verbal	Memoria Visual	Memoria de trabajo	Atención	Velocidad de procesamiento	Planificación y solución de problemas	Flexibilidad Mental /Funciones ejecutivas
Rhinewine et al(2005)	Sí (CVLT)	No evaluado	No evaluado	Sí (Trail Making A/ CPT-IP)	No evaluado	No evaluado	Sí (WCST/ Laberinto)
Fagerlund et al (2006)	Sí (CANTAB)	No evaluado	No evaluado	Sí (CANTAB)	Sí (Laberinto B)	No evaluado	Sí (WCST)
Kester et al (2006)	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	Sí (Tarea de Juego de Iowa)	No evaluado
Roofeh et al(2006)	Sí (CVLT)	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Kravariti et al(2007)	Sí (WMS-R) No(WMS-R)	Sí (Test computerizado análogo del CANTAB) No (Tarea de laberinto no computerizado)	No evaluado	Sí (3-D CTL Test/ 3-D CTL Control) No (Test computerizado de laberinto)			
Vance et al (2007)	No evaluado	Sí (DMTS, CANTAB)	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Groom et al (2008)	Sí (RAVLT)	No evaluado	No evaluado	Sí (CPT-IP)	No evaluado	No evaluado	Sí (HSCT/FAS)

Nota: CVLT, California Verbal Learning Test; WMS-R, Wechsler Memory Scale–Revised; CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; WRAML, Wide Range Assessment of Memory and Learning; DMTS, The Delayed Matching to Sample Trials; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; DS-CPT, The Degraded Stimulus Continuous Performance Task; CPT-IP, Continuous Performance Test, Identical Pairs; WISC-R, Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised; CTL, Computerised Tower of London Test; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; HSCT, Hayling Sentence Completion Test; FAS, FAS Test of Orthographic Verbal Fluency; VMI, Test of Visual-Motor Integration.

(Fuente: Holmén, Juuhl-Langseth, Thormodsen, Melle y Rishovd Rund, 2010).

Apoyando a lo anterior Laws, (1999) encuentra que los pacientes con esquizofrenia tienen peor rendimiento que los sujetos sanos cuando se controlaron las diferencias en nivel educativo, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, memoria verbal, memoria no verbal, fluencia, habilidad visoespacial y atención. No se observan sin embargo diferencias en rapidez psicomotora.

Esta batería ha servido también para identificar los síntomas principales del síndrome de déficit mostrado por los pacientes con esquizofrenia y que incluyen aplanamiento afectivo, anhedonia, pobreza de lenguaje, la falta de unidad social, y la falta de sentido de propósito. Los resultados apoyan la utilidad de la distinción de síndrome de déficit en contraposición a los datos de la dicotomía en los síntomas positivos y negativos (Wagman, Heinrichs, Douglas y Carperten, 1987). Para contribuir a la evidencia de la heterogeneidad de la enfermedad, también se examinaron si el rendimiento en el WCST, en particular en el índice de perseverancia, diferenció entre pacientes con esquizofrenia paranoide y no paranoide. Los resultados se evaluaron mediante tres índices: categorías completadas, los errores cometidos, errores de puntuación y perseverantes. Los resultados mostraron pobres resultados en comparación con los controles; los sujetos paranoides cometieron errores más perseverantes que los sujetos no paranoides. En suma, el déficit en el desempeño WCST parece estar relacionado con el perfil clínico y diferencias neuropatológicas (Abbruzzese, Ferri y Scarone, 1996).

En esta línea, otros trabajos sugieren que en comparación con los controles, los pacientes con esquizofrenia presentan claros déficits neuropsicológicos en las pruebas de razonamiento complejo y la cognición, a pesar de tener promedio general de las capacidades intelectuales. Sin embargo, en el WCST los pacientes muestran sólo una ligera evidencia de pensamiento perseverante, e incluso algunos presentan un funcionamiento anormal. Por lo tanto, se concluye que la disfunción neuropsicológica no se encuentra presente en todos los pacientes con esquizofrenia (Braff, Heaton, Kuck y Cullum, 1991).

El empleo de esta prueba ha permitido también establecer que no parece existir una relación entre la insuficiencia frontal y la consciencia de la enfermedad desarrollada por los propios enfermos y que se traduce en tres aspectos: la consciencia del trastorno mental, la consciencia de las consecuencias sociales del trastorno y la consciencia de los beneficios de la enfermedad (Arduini, Kalyvoka, Stratta, Rinaldi, Daneluzzo y Rossi, 2003). También es importante la negación, pues este factor puede desempeñar un papel importante en el desconocimiento de la enfermedad en personas que la sufren (Lysaker, Lancaster, Davis y Clements, 2003).

En relación con este tema, un término importante es el insight que se utiliza para designar la consciencia y comprensión de la propia dinámica y los síntomas de la conducta inadaptada. La falta de este factor en personas con esquizofrenia está relacionada con la severidad de los síntomas y los daños cognitivos (Lysaker y Bell, 1994; Lysaker, Bell y Beam-Goulet, 1995; Montaner y Jódar, 2008; Pia y Tarmietto,

2006), si bien su especificidad diagnóstica y sus correlaciones requieren de más estudios (Gilleen, Greenwood y David, 2011). Se ha encontrado por ejemplo que, cuando se compara a pacientes con trastorno bipolar frente a pacientes con esquizofrenia los primeros tienen mejor conciencia de sus síntomas y de su naturaleza patológica. Además en ambos la falta de conciencia de la enfermedad está asociada con la severidad clínica (especialmente de tipo afectivo) y con déficits en la memoria de trabajo (Varga, Magnusson, Flekkoy, David y Opjordsmoen, 2007).

Otros autores plantean que la falta de insight en la esquizofrenia, refleja un funcionamiento neuropsicológico que conecta la neuropatología con los síntomas en la esquizofrenia y que ayuda a predecir problemas en competencia cognitiva (Christensen, Mateer, Williams y Woodward, 2005).

Otros test utilizados para medir habilidades concretas son, por ejemplo, la CVLT-II, para realizar un examen neuropsicológico general, o el test Trail Making para estimar la atención dividida y la función ejecutiva del lóbulo frontal. Respecto a este último, ha demostrado ser un predictor del curso clínico de la esquizofrenia, aunque con una baja sensibilidad y especificidad (Vaskinn, Sundet, Frijs, Ueland, Simonsen, Birkenaes, Engh, Opjordsmoen y Andreassen, 2008; Wolwer, Brinkmeyer, Riesbeck, Freimuller, Klimke, Wagner, Moller, Klingberg y Gaebel, 2008).

1. Deterioro cognitivo

a) Evaluación de los déficits en el curso de la esquizofrenia en las diferentes etapas del desarrollo

Otro grupo de investigaciones sobre la esquizofrenia se centran en el análisis del deterioro neuropsicológico en función del momento de inicio del trastorno. Según diversos autores (Asarnow, 1999; Biswas, Malhortra, Malhotra y Gupta, 2006; Karp, Garvey, Jacobsen, Frazier, Hamburger, Bedwell y Rapoport, 2001), un comienzo más temprano se encuentra asociado a una mayor severidad de la enfermedad y a mayores déficits neuropsicológicos. Por ejemplo, Biswas et al., (2006) encontraron que los pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia mostraban marcados déficits neuropsicológicos en áreas como la atención, memoria de trabajo y función ejecutiva. También mostraban mayores déficits en escalas de inteligencia, memoria y habilidades perceptomotoras comparados con los pacientes de esquizofrenia de inicio en la adolescencia y éstos mayores déficits que los de inicio en la edad adulta. La persistencia de diferencias a través de los tres grupos a pesar de controlar el peso de variables como el nivel formativo y la edad sugiere que estos déficits podrían estar presentes incluso antes del inicio de la enfermedad. Todo ello lleva a los autores a plantear la existencia de un continuo de severidad de daño cerebral en la esquizofrenia, siendo los que comienzan en la infancia los más virulentos (Biswas, Malhortra, Malhotra y Gupta, 2006).

Revisiones de estudios centrados en el análisis de los antecedentes de comportamiento neurológico de la esquizofrenia concluyen que la gran mayoría de los niños con trastorno esquizofrénico mostraban importantes retrasos en el desarrollo temprano, si bien algunos de estos retrasos del desarrollo temprano tenían carácter transitorio. Los resultados de estos estudios transversales neurocognitivos sugieren que los niños con esquizofrenia presentan limitaciones en la capacidad de procesamiento cognitivo y alteraciones en la memoria de trabajo (Asarnow, 1999).

En cuanto a los adolescentes con esquizofrenia, la persistencia de signos neurológicos en los adolescentes con esquizofrenia apoya la evidencia de un retraso o fracaso del desarrollo normal del cerebro durante esta etapa evolutiva (Karp, Garvey, Jacobsen, Frazier, Hamburger, Bedwell y Rapoport, 2001).

Por otro lado, algunos investigadores sugieren que el inicio de la esquizofrenia en la media-tardía edad puede ser reflejo de un proceso neurogenerativo y sugerir diferencias patogénicas y etiológicas (Almeida, 1998; Karp, Garvey, Jacobsen, Frazier, Hamburger, Bedwell y Rapoport, 2001). En esta línea otros autores encuentran cómo las deficiencias cognitivas en pacientes geriátricos con esquizofrenia crónica se asemejan a las observadas en las demencias degenerativas (Davidson, Harvey, Welsh, Powchik, et al., 1996).

Otros autores se centran en el curso de la esquizofrenia, para analizar posibles cambios cognitivos experimentados a través del curso de la esquizofrenia de aparición

temprana. Por ejemplo, González-Blanch, et al., (2006) encontraron evidencias de deterioro en estos pacientes, así como sobre los beneficios de un tratamiento temprano con antipsicóticos.

Sobre la estabilidad del rendimiento en pruebas neuropsicológicas en personas con esquizofrenia, los resultados indican que el rendimiento se muestra estable en el tiempo e inferior al de las personas sin esta enfermedad. No obstante, el funcionamiento cognitivo varía entre estos pacientes y se han de tomar con precaución las conclusiones de diferentes estudios, dado lo reducido de sus muestras (Rosmark, Osby, Engelbrektson y Nyman, 1999). Por otro lado, otros trabajos analizan el curso longitudinal de los daños neuropsicológicos en la esquizofrenia durante la fase de estabilización de la enfermedad. Dichos trabajos encuentran mejoras significativas en la memoria, atención y un funcionamiento global cognitivo desde a los nueve meses. Dicha mejora experimentó un enlentecimiento entre los 9 y los 15 meses siguientes (Klingberg, Wittford, Sickinger, Buchkremer y Wiedermann, 2008).

También se ha tratado en estudios recientes de validar la clasificación de los pacientes esquizofrénicos con daños corticales vs. subcorticales a través de pruebas neuropsicológicas y neurobiológicas. En estos trabajos los perfiles corticales son más comunes y más estables en el tiempo. Por otro lado, la mayoría de los pacientes con un perfil subcortical al comienzo muestran posteriormente un perfil cortical. Los daños subcorticales fueron estables a lo largo del tiempo y con menor severidad cognitiva y

daños neurológicos que los perfiles corticales (Bowie, Reichenberg, Rieckmann, Parrella, White y Harvey, 2004).

Por otro lado y pese a la severidad de la afectación cognitiva en los episodios agudos de esquizofrenia, otros estudios constatan que al año de presentar dicho episodio agudo, se observaron importantes mejoras en el funcionamiento neuropsicológico que alcanzan puntuaciones normales en muchos test normativos (Sweeney, Haas, Keilp y Long, 1991).

Algunos autores se han interesado por los déficits en el curso de la esquizofrenia. Los datos parecen indicar que durante la adolescencia, los déficits neuroconductuales son más frecuentes en hijos de padres con esquizofrenia que en otras poblaciones de adolescentes. Este pobre funcionamiento neuroconductual es apreciable desde una edad temprana (Hans, Marcus, Nuechterlein, Asarnow, Styr y Auerbach, 1999).

Por su parte, White, Ho, Ward, O'leary y Andreasen, (2006) han analizado la extensión de los déficits cognitivos entre adolescentes y jóvenes adultos con y sin esquizofrenia. Encontraron que los adolescentes con esquizofrenia obtuvieron significativamente peores resultados que los adultos con este trastorno en tareas de memoria de trabajo, lenguaje y función motora. Cuando compararon los resultados de población no enferma encontraron que los adolescentes también puntuaron peor que los adultos en memoria de trabajo y lenguaje pero no en función motora. De estos

resultados los autores concluyen que el desarrollo de dominios cognitivos específicos cesa a partir del inicio de la esquizofrenia en pacientes adolescentes.

La evaluación de los déficits cognitivos tras muchos años de tratamiento pone de manifiesto que salvo la rapidez motora no se aprecia un declive en los test neuropsicológicos a los diez años de tratamiento. La atención auditiva sostenida muestra incluso a una mejoría. Ello sugiere que los déficits cognitivos que aparecen antes de la enfermedad o pronto en el curso de la misma, permanecen estables (Kurtz, Seltzer, Ferrand y Wexler, 2005).

Otros estudios demuestran que los problemas cognitivos en la esquizofrenia relacionados con la atención, la memoria declarativa, y la resolución de problemas aparecen en el inicio de la enfermedad y permanecen estables en el tiempo, si bien pueden interactuar con el proceso de envejecimiento (Kurtz, Seltzer, Ferrand y Wexler, 2005).

Las investigaciones neuropsicológicas de parientes de personas con esquizofrenia han mostrados daños sutiles en memoria verbal, función ejecutiva e intelectual relativamente independientes de la presencia de síntomas psicóticos y del principio de psicosis (Whyte, Brett, Harrison, Byrne, Miller, Lawrie y Johnstone, 2006). Los síntomas de esquizotipia, en ausencia de antecedentes familiares, no parecen estar relacionados con un funcionamiento neurocognitivo afectado, sin embargo los síntomas de esquizotipia en aquellos con riesgo genético para la esquizofrenia se

asocian con un mayor riesgo de déficit cognitivo (Chapman, Edell, y Chapman, 1980; Claridge, 1997; Cyhlarova y Claridge, 2005; Fonseca et al., 2007). Como conclusión de estos estudios parece desprenderse que algunos déficits neurocognitivos podrían interaccionar con síntomas subpsicóticos debido a la existencia de un factor genético común (Johnson, Tuulio-Henriksson, Pirkola, Huttunen, Lonqvist, Kaprio y Cannon, 2003).

Sin embargo, no todos los estudios son coincidentes y así, en el estudio realizado por Paíno et al., (1997) y por Martínez et al., (1997) no se encontraron diferencias entre las submuestras de alta y baja esquizotipia cuando se compararon los rendimientos en tareas neuropsicológicas, consideradas marcadores cognitivos de vulnerabilidad a la esquizofrenia. Esto lleva a los autores a cuestionar la utilidad de las pruebas MSTQ (Rawlings y MacFarlane, 1994) y O-LIFE (Mason, Claridge y Jackson, 1994) como instrumentos de detección precoz del riesgo para padecer trastornos del espectro esquizofrénico.

Con el fin de distinguir la esquizofrenia de otras enfermedades mentales, numerosos autores han investigado en este sentido. Un estudio examina el déficit de atención diferencial del lóbulo temporal en pacientes epilépticos, pacientes con crisis convulsivas generalizadas y pacientes con esquizofrenia, en comparación con un grupo control. Los resultados sugieren distintos sistemas cerebrales corticales y subcorticales implicados en los déficits atencionales de los diferentes subgrupos poblacionales (Goldstein, Rosenbaum y Taylor, 1997).

También se ha encontrado que las personas con esquizofrenia muestran mayores déficits en la explicación neuropsicológica que las personas con trastorno bipolar (Hobart, Goldbert, Bartko y Gold, 1999). Apoyando a este resultado, otro trabajo revela cómo los pacientes con trastorno bipolar muestran déficit cognitivos más leves pero cualitativamente similar a los pacientes con esquizofrenia, por lo que la esquizofrenia y el trastorno bipolar muestran mayor similitud fenotípica en términos de naturaleza que de severidad en los déficit neurológicos (Schretlen, Cascella, Meyer, Kingery, Testa, Munro, Pulver, Rivkin, Rao, Diaz-Asper, Dickerson, Yolken y Pearlson, 2007).

En suma, el deterioro cognitivo constituye un rasgo distintivo de la esquizofrenia que es independiente de los síntomas positivos y negativos (Bell, Lisaker, Milstein y Bean-Goulet, 1994). Parece además que estos déficits no son generalizados a las diferentes áreas cognitivas (Gruzelier, Seymour, Wilson, Jolley, et al., 1988).

b) Pruebas de evaluación de los déficits de atención

En la Tabla 4 se resumen los componentes, áreas y función neuropsicológica afectadas, así como las pruebas de evaluación de dichos déficits. Los estudios indican que los pacientes con esquizofrenia sin medicación muestran una reducción sustancial en la duración de la atención en una tarea de escucha multidimensional. La “negatividad de procesamiento” se encontró significativamente asociada con las puntuaciones en síntomas negativos y positivos. Ello ofrece apoyo a la evidencia de

deficiencias en el mantenimiento de atención selectiva y en el procesamiento cognitivo asociado con la detección de un objetivo en pacientes con esquizofrenia. Estas limitaciones implican déficits frontoestriados en la etiología de estos déficits atencionales (Ward, Catts, Fox, Michie y McConaghy, 1991). No obstante, existen resultados contradictorios sobre la naturaleza de la disfunción cognitiva en la esquizofrenia y así, algunos resultados parecen apoyar la hipótesis de que existe una ampliación en la atención selectiva, mientras que otros casos indican que existe una deficiencia en el aprendizaje asociativo (Jones, Hemsley y Gray, 1991).

Otros estudios sugieren que las personas con esquizofrenia presentan disfunciones hiperatencionales no sólo respecto a la detección de las señales sino también en cuanto a la resistencia a la reducción de la vigilancia que suele tener lugar en ensayos sucesivos (Barrett, McCallum y Pocock, 1986; Mar, Smith, y Sarter, 1996; Niwa, Hiramatsu, Kameyama, Saitoh, Itoh y Utena, 1983).

Tabla 4. Evaluación de la atención

Componente	Región cerebral	Función Neuropsicológico	Test Neuropsicológico
Atención focalizada	Córtex temporal superior, parietal inferior y cuerpo estriado	Velocidad perceptual, motora	Cancelación letras Test de Stroop Clave de números
Atención sostenida	Cerebro medio	Vigilancia	CPT
Sistema de control ejecutivo	Hipocampo	Memoria numérica	Aritmética Dígitos
Atención dividida	Córtex prefrontal	Flexibilidad cognitiva	Trail Making Test

c) Pruebas de evaluación de la memoria

Existen varias pruebas empleadas habitualmente para evaluar los daños en la memoria de personas con esquizofrenia:

- Escala de memoria de Wechsler (Kravariti, Morgan, Fearon, Zanelli, Lappin, Dazzan, Morgan, Doody, Harrison, Jones, Murray, y Reichenberg, 2009; McCreadie, Latha, Thara, Padmavathi y Ayankaran, 1997; Seisdodos et al., 1999; Tuulio-Henriksson, Partonen, Suvisaari, Haukka, y Lönnqvist, 2004);
- Índice de memoria de McCarthy; Subtest de repetición de dígitos del WAIS.; Repetición de frases de Kirk.; Test de retención visual de Benton.; Test de aprendizaje de palabras de Rey.; Copia de la figura compleja de Rey.; Memoria espacial de Kaufman.

Los fallos en la memoria de las personas con esquizofrenia, están siendo reconocidos cada vez más como una importante característica de la neuropsicología de la esquizofrenia. La disfunción de la memoria de trabajo (sistema para el almacenamiento a corto plazo y la manipulación de información) parece estar relacionada con un gran número de síntomas centrales de la esquizofrenia. Dado el papel central de la serotonina en la memoria, algunas investigaciones proponen utilizar un precursor de la serotonina como es el L-triptófano para mejorar la función de la memoria en estos pacientes (Levkovitz, Ophir-Shaham, Bloch, Treves, Fennig y Grauer, 2003).

Así, se han encontrado déficits sustanciales en la memoria de trabajo de estos pacientes con esquizofrenia, pese a no encontrarse diferencias claras entre subdominios o tareas particulares de este tipo de memoria (Forbes, Carric, McIntosh y Lawrie, 2009). Otros investigadores evidencian limitaciones en la identificación de olores y una asociación entre el rendimiento en esta prueba y otra de seguimiento visual, lo que podría sugerir la existencia de un sustrato neurobiológico común, relacionado con la memoria de trabajo entre pacientes con esquizofrenia (Malaspina, Wray, Friedman, Amador, et al., 1994). Esta autora y su equipo (Malaspina, Simon, Gotees, Corcoran, Coleman, Printz, Mujica-Parodi y Wolizky, 2004) indican que si bien existe una amplia evidencia sobre las deficiencias en diferentes tareas de atención visual en pacientes con esquizofrenia, existen relativamente pocos estudios sobre su rendimiento en pruebas de percepción visual figura-fondo. En este sentido, encuentran elevadas correlaciones entre el rendimiento en esta prueba y en otras neuropsicológicas. Ello les lleva a postular que la percepción visual figura-fondo depende de un procesamiento de “arriba-abajo” de procesamiento de la estimulación visual y que por tanto supone una disfunción de los niveles superiores que modulan los procesos perceptivo visuales que a su vez se pueden encontrar relacionados con un defecto central en la esquizofrenia (Malaspina, Simon, Gotees, Corcoran, Coleman, Printz, Mujica-Parodi y Wolizky, 2004).

d) Pruebas de evaluación de sintomatología clínica

Cabe comenzar destacando en este apartado el estudio español llevado a cabo por Boget et al., 1988 (Boget, Hernandez y Humbert, 1988) centrado en determinar la utilidad de diferentes pruebas psicométricas para discriminar entre subgrupos diagnósticos de esquizofrenia. Las pruebas utilizadas fueron La Escala para la Evaluación de los síntomas negativos y la Escala para la Evaluación de los síntomas positivos. Ambas se administraron dos semanas después de su ingreso. También se emplearon la batería Luria, cuatro subescalas del WAIS (Información, Semejanzas, Cubos y dígitos símbolo), y el BVRT (Boget, Hernandez y Humbert, 1988). De hecho, otros estudios han demostrado la existencia de cierto solapamiento entre la Luria-Nebraska y el WAIS (Chelune, 1982).

Por su parte, se ha demostrado la utilidad clínica del MMPI para distinguir entre daño cerebral y esquizofrenia (Trifiletti, 1982). En la misma línea, se ha empleado el CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery para evaluar la sintomatología clínica y las mejoras derivadas del tratamiento farmacológico (Levaux, Potvin, Sepehry, Sablier, Mendrek y Stip, 2007).

Por su parte, el CDT (Clock Drawing Test o test de dibujo del reloj) ha demostrado ser lo suficientemente sensible como para detectar el deterioro cognitivo inherente a la esquizofrenia, y su relación con la gravedad de los síntomas (Bozikas, Kosmidis, Gamvrula, Hatzigeorgiadou, Kourtis y Karavatos, 2004).

Sin embargo, no todos los estudios arrojan conclusiones unívocas y así, en un trabajo se señala que la utilización del Wisconsin Card Sorting Test (WCST) con parientes de primer grado de personas con esquizofrenia, no ha permitido determinar aún si el WCST puede servir como indicador neuropsicológico de vulnerabilidad ante la esquizofrenia (Laurent, Duly, Murry, Foussard, Boccara, Mingat, Dalery y d'Amato, 2001).

El CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, reúne tareas viso-espaciales, es utilizado en estudios cognitivos en esquizofrenia. Ha permitido señalar déficit que afectan a un amplio dominio cognitivo en personas con esquizofrenia: memoria de trabajo, toma de decisiones, atención, función ejecutiva y memoria visual, hay déficit en el conjunto de la atención por desplazamiento, lo que sugiere disfunciones fronto-estriadas (Levaux, Potvin, Sepehry, Sablier, Mendrek y Stip, 2007). El empleo de otras pruebas como la Dementia Rating Scale ha permitido constatar esta posible patología costicoestriada (Schwartz, Rosse, Veazey y Deutsch, 1996).

Se señala el uso del CANTAB para señalar predictores cognitivos del funcionamiento psicosocial, para describir relaciones entre signos y cognición y para medir el impacto farmacológico (Levaux, Potvin, Sepehry, Sablier, Mendrek y Stip, 2007).

El RBANS demostró un coeficiente de correlación interclases razonable de la fiabilidad test-retest (Wilk, Gold, Bartko, Dickerson, Fenton, Knable, Randolph y Buchanan, 2002).

Asimismo, se han realizado estudios para proporcionar y desarrollar aspectos que mejoren la obtención de datos en las investigaciones neuropsicológicas. Se estudió para proporcionar valores normativos a la población italiana para el Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), un instrumento neurológico reciente para la investigación de la cognición en pacientes con esquizofrenia. El rendimiento en el BACS estuvo influido por variables demográficas como la edad y la educación. La disponibilidad de datos normativos para la población italiana aumentará la utilidad de este test con fines clínicos y experimentales (Alselmetti, Poletti, Ermoli, Bechi, Cappa, Venneri, Smeraldi y Cavallaro, 2008). Este estudio contribuye a desarrollar unas escalas subempíricas para procedimiento de investigaciones neurológicas en condiciones psiquiátricas. Se utiliza esa escala usando análisis factorial confirmatorio para probar cuatro modelos basado en el trabajo empírico (Sanders, Allen, Forman, Tarpey, Keshavan y Goldstein, 2005). Para la evaluación del estado cognitivo en esquizofrenia es útil la prueba CDT (Test de dibujo del reloj) ya que es lo suficientemente sensible para detectar el deterioro cognitivo inherente a la esquizofrenia, así como su correlación con la gravedad de los síntomas (Bozikas, Kosmidis, Gamvrula, Hatzigeorgiadou, Kourtis y Karavatos, 2004).

El Test de Wisconsin es el más ampliamente utilizado para la evaluación de las funciones ejecutivas también (van Beilen, 2004)

e) Pruebas de evaluación de las funciones ejecutivas

La evaluación de estas funciones, especialmente las deficiencias asociadas con el córtex prefrontal dorsolateral, se lleva a cabo con las siguientes pruebas: a) Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (más utilizado) (WCST, categorías y errores perseverativos); b) Trail Making (forma A y forma B); c) Test de palabras-colores de Stroop; c) Interpretación de proverbios y similitudes; d) fluidez verbal (letras y categorías).

Se realizan estudios para determinar si el daño ejecutivo en la esquizofrenia tiene algo que ver con los genes de los padres. El primer objetivo fue confirmar que los pacientes con esquizofrenia y sus hijos no enfermos mentales comparten el mismo daño ejecutivo cuando se comparan con los sujetos sanos. El segundo objetivo fue estudiar la relación entre la tarea de clasificación de tarjetas del Wisconsin y la persistencia y severidad de los síntomas clínicos en las diferentes dimensiones clínicas. Los pacientes con esquizofrenia y sus hijos tuvieron peor rendimiento. Los peores fueron los pacientes, seguidos por los hijos. No hubo una relación significativa entre WCST y otras variables incluidas tales como: edad, género, educación, duración de la enfermedad, tratamiento y diferentes puntuaciones en la escala de síntomas positivos y negativos y la escala de funcionamiento global. Los pacientes con esquizofrenia, por

lo tanto, y sus hijos sin enfermedad mental comparten el mismo daño en la función ejecutiva. Esto sugiere que el rendimiento en WCST puede ser considerado como un marcador de vulnerabilidad en hijos de pacientes con esquizofrenia (Hamaoui, Elyazaji, Yaalaoui, Rachidi, Saoud, D'Amato, Moussaoui, Dalery y Battas, 2006).

Otros trabajos recientes han demostrado la existencia de una elevada correlación entre el Trail Making Test y otros test de memoria de trabajo, rapidez psicomotora y función ejecutiva. También avalan la utilidad de analizar los errores cometidos en el TMT, para detectar déficits cognitivos que de otro modo pasarían desapercibidos (Mahurin, Velligan, Hazleton, Davis, Eckert y Miller, 2006).

f) Pruebas de evaluación del lenguaje

La relación entre el pensamiento asociativo y la disfunción neuropsicológica en pacientes con esquizofrenia, ha sido objeto de evaluación mediante la prueba continua de asociación de palabras, que consiste en dos medidas de asociación verbal y no verbal. Los resultados indican que las personas con esquizofrenia y deterioro neuropsicológico presentan mayores tiempos de reacción, lo que sugiere la existencia de una relación entre las funciones neuropsicológicas y las dimensiones no verbales más que con las verbales (Silverstein y Arzt, 1985).

De hecho son muchos los estudios que han estudiado la severidad y especificidad de los daños cognitivos que afectan a este área encontrando principalmente las diferencias entre sujetos control y con esquizofrenia en el área de

fluidez verbal (Casella, Testa, Meyer, Rao, Dias-Asper, Pearlson y Schretlen, 2008; Malla, Norman, Morrison-Stewart, Williamson, Helmes y Cortese, 2001). También se puede observar como en otros déficits cognitivos derivados de la esquizofrenia el hecho de los familiares no psicóticos manifiesten un rendimiento menor en tareas de fluidez verbal (Bertisch, Mesen-Fainardi, Martin, Pérez-Vargas, et al., 2009). En lo que respecta al aprendizaje verbal también se han encontrado problemas en estos pacientes y en individuos con trastorno bipolar (Varga, Magnusson, Flekkoy, David y Opjordsmoen, 2007). Es además es un dominio cognitivo que se va deteriorando conforme avanza la enfermedad (Jahshan, Heaton, Glosan y Cadenhead, 2010).

g) Pruebas de evaluación de déficits motores

Otras investigaciones se centran en la alteración de la función motora. Así, los déficits en la función motora fina, al igual que sucediera con los relacionados con el rendimiento neuropsicológico, se han descrito como factores de riesgo para la esquizofrenia. Por lo general se ha encontrado un peor rendimiento en las pruebas de destreza y velocidad motora, y aunque no hay suficientes estudios de la función motora fina en la esquizofrenia, sí parece existir un claro deterioro en aspectos como la rapidez motora (Gschwandtner, Pfluger, Aston, Borgwardt, Drewe, Stieglitz y Riecher-Rossler, 2006).

Otro subgrupo de estudios ha evaluado la frecuencia del parpadeo como una medida de la actividad dopaminérgica central, ya que la dopamina en cantidades

insuficientes hace que el sujeto pierda su habilidad para ejecutar movimientos finos y controlados, de hecho es crucial para las habilidades motoras (Chen, Lam, Chen y Nguyen, 1996). También se ha analizado la relación entre el rendimiento oculomotor y la psicopatología de la esquizofrenia, se midió el rendimiento en ejercicio suave y tareas de movimientos sacádicos de los ojos. La mayor proporción de errores se encontró en movimientos antisacádicos. Además, los tiempos de reacción fueron elevados lo que sugiere una anomalía en el procesamiento de la atención visual y tal vez en funciones de inhibición sensorial (Tien, Ross, Pearlson y Strauss, 1996). Se encontró igualmente una relación significativa entre las anomalías en la regulación del ejercicio suave del movimiento del ojo y la distribución de las anomalías táctiles (Scarone, Gambini, Hafele, Bellodi, et al., 1987).

Bell y cols. (1997) a partir de las puntuaciones de diversos sujetos con esquizofrenia en el WCST realizaron un análisis exploratorio de tres factores: la perseverancia de errores, el error no perseverante y la ineficiente clasificación. Los errores de perseveración consisten en perseverar en un determinado principio de clasificación a pesar de recibir un feedback contrario. Los autores demostraron la validez predictiva y divergente de tres factores (Bell, Greig, Kaplan y Bryson, 1997). Hay más estudios en esta línea de análisis de errores como el de Sullivan y cols, (1995) en el que se llegó a la conclusión de que pacientes con lesiones en la corteza prefrontal dorsolateral tienen validez dentro del factor perseverancia de errores, y con menos fuerza para los factores de ineficiente clasificación, las personas con esquizofrenia

puntúan más alto en perseverancia con validez convergente y perseverante (Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg, Weinberger, 1997). Es decir, tanto en pacientes con esquizofrenia como en pacientes con lesiones cerebrales frontales se encuentran estos errores de perseverancia característicos ha llevado a considerar que la esquizofrenia se asocia con una disfunción de la corteza frontal. No obstante, también es necesario ser cautos a la hora de interpretar este tipo de errores, pues pueden deberse a factores diversos. Por ejemplo, posibles déficits en el procesamiento de la información verbal, o en una atención auditiva alterada o incluso interferencias provocadas por síntomas psicóticos pudieran ser factores que expliquen este tipo de errores.

El funcionamiento motor en personas con esquizofrenia se ha evaluado utilizando estimulación magnética transcraneal para contrastar la hipótesis de la existencia de una alteración en los procesos inhibitorios corticoespinales que postulan los paradigmas cognitivos y psicofisiológicos (Puri, Davey, Ellaway y Lewis, (1996)

También se ha evaluado la excitabilidad motora y las conexiones interhemisféricas (transcallosas) en pacientes con esquizofrenia y se ha encontrado que el tiempo de conducción transcalloso y la duración de la inhibición fueron sustancialmente más largos en estos pacientes. Ello lleva a los autores a concluir que aunque los parámetros de conducción motora magnética se mantienen normales en la esquizofrenia, la inhibición transcallosa se muestra significativamente retrasada y prolongada, lo que puede indicar un funcionamiento anormal en el cuerpo calloso de esos pacientes (Borojerdí, Topper, Foltys y Meincke, 1999).

Por otro lado, se ha documentado extensamente en la existencia de signos neurológicos blandos en esta población con esquizofrenia, es decir, signos neurológicos menores que indican la existencia de una disfunción cerebral inespecífica. Sin embargo, el número de estudios que analizan esta disfunción en los primeros episodios de psicosis es escaso. No obstante, se ha encontrado que las personas que se encuentran en esta fase muestran un exceso de signos neurológicos blandos, especialmente en las áreas de la secuenciación y coordinación motora, integración sensorial y desarrollo de reflejos (Dazzan y Murray, 2002). Los signos blandos, según otros autores, constituyen la manifestación de un déficit de comportamiento localizable en los sistemas que intervienen en la velocidad motora, la coordinación y la secuencia y no son indicadores de deterioro cognitivo global (Flashman, Flaum, Gupta y Andreasen, 1996).

En esta línea, otros estudios apoyan la hipótesis de que la función de la serotonina cerebral está asociada con déficits en concentraciones en el fluido cerebro espinal, que a su vez parece estar asociado con la lentitud motora y comunicativa de estos pacientes (Csernansky, King, Faustman, Moses, Poscher y Faull, 1990).

2. Disfunción neurofisiológica

Los trastornos neurofisiológicos constituyen características fundamentales de la esquizofrenia por la frecuencia de su aparición y su implicación en la evolución social y laboral de los pacientes. Muchos de los síntomas de la esquizofrenia han sido

vinculados a anomalías en la actividad de ciertos neurotransmisores. Como es bien sabido, los neurotransmisores son sustancias que se liberan en la sinapsis neuronal y que al actuar sobre receptores específicos intervienen en la transmisión de los impulsos nerviosos. Los más importantes son la acetilcolina, la noradrenalina o norepinefrina, la dopamina, la 5-hidroxitriptamina (serotonina) y el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

La acetilcolina es la responsable, entre otras funciones, de gran parte de la estimulación de los músculos, incluyendo los músculos del sistema gastro-intestinal. También se encuentra en neuronas sensoriales y en el sistema nervioso autónomo, y participa en la programación del sueño REM.

Por su parte, la norepinefrina se encuentra fuertemente asociada con la puesta en “alerta máxima” del sistema nervioso. Es prevalente en el sistema nervioso simpático, e incrementa la tasa cardíaca y la presión sanguínea. También es importante para la formación de memorias.

En cuanto a la dopamina, está fuertemente asociada con los mecanismos de recompensa en el cerebro. Suele encontrarse en cantidades excesivas en los lóbulos frontales de las personas con esquizofrenia.

Por su parte el GABA (ácido gamma aminobutírico) constituye, al igual que la dopamina, un neurotransmisor inhibitorio. Actúa como un freno de los

neurotransmisores excitatorios que conducen a la ansiedad y su escasez se asocia con la presencia de trastornos de la ansiedad.

En congruencia con estos planteamientos, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTR), ha demostrado su utilidad en la mejora de los síntomas negativos o deterioro cognitivo, y en la actividad cortical prefrontal en pacientes con esquizofrenia crónica (Cohen, Bernardo, Masana, Arrufat, Navarro, Valls-Sole, Voguet, Barrantes, Catarineu, Font y Lomena, 1999).

3. La batería Luria como herramienta de exploración y rehabilitación

La Batería Luria (LNNB) es uno de los instrumentos más prestigiosos para el examen neuropsicológico. Explora de forma sistemática una completa gama de funciones y habilidades: Área visoespacial (2 tests); Área de Lenguaje (2 tests); Área de Memoria (2 tests); Área de procesos intelectuales (2 tests); Atención. Basado en los primeros esfuerzos teóricos y las técnicas de diagnóstico clínico del neuropsicólogo ruso A. R. Luria, fue desarrollado con procedimientos de construcción y validación muy rigurosos.

Esta batería estandarizada consta de 269 ítems, que proporcionan un perfil para las siguientes 14 escalas: Motora, Rítmica, Táctil, Visual, Lenguaje receptivo, Lenguaje expresivo, Escritura, Lectura, Aritmética, Memoria, Intelectual, Patognomónico, Hemisferio izquierdo y Hemisferio derecho. Diseñada para sujetos a

partir de los 15 años, también ha sido aplicada satisfactoriamente con adolescentes de 12 a 15 años. El tiempo de aplicación es considerablemente menor que el de otras baterías ampliamente usadas y con la misma capacidad para diagnosticar la presencia de disfunciones cerebrales o para determinar la lateralización y la localización. Su tiempo implica entre hora y media y dos horas y media, dependiendo del caso.

Como indican sus distribuidores, la batería ha sido diseñada para hacer una evaluación Neuropsicológica profunda en las siguientes áreas: 1. La Neuropsicología y el estudio de las funciones corticales superiores, por A. R. Luria; 2. El examen neuropsicológico, a) Fines y procedimientos del examen neuropsicológico, b) La entrevista previa, c) La determinación de la dominancia cerebral, d) Funciones motoras, e) Organización acústica-motora, f) Funciones cutáneas y cinestéticas superiores, g) Funciones visuales superiores, h) Lenguaje receptivo, j) Lenguaje expresivo, k) Lectura y escritura, l) Destreza aritmética. m) Procesos mnésicos, n) Procesos intelectuales; 3. Trastornos de las funciones corticales en casos de lesiones cerebrales locales, Lesión en la región temporal, Lesiones en las regiones occipital y occipito-parietal, Lesión en las regiones sensomotoras, Lesión en la región frontal, Trastornos de las funciones corticales superiores con defectos orgánicos generalizados, Trastornos en los casos de lesión en otras regiones diversas.

Esta prueba ha demostrado una buena validez discriminante entre diferentes subtipos de esquizofrenia (Puente, Rodenbough e Irrell, 1993).

La evaluación neuropsicológica mediante la Luria ha sido especialmente relevante en el mundo hispano-hablante (Ardila, 1999), no sólo respecto a la evaluación pero a la rehabilitación. De acuerdo con Luria, el empleo del test como herramienta de evaluación debiera ser secundario. Dicho de otro modo, el rol principal de la evaluación neuropsicológica es proporcionar respuestas respecto al diagnóstico diferencial, atención al paciente, planificación del tratamiento, rehabilitación y aspectos forenses (Walker, D'Amato, y Davis, 2008). Así pues, el neuropsicólogo evalúa disfunciones cerebrales más que disfunciones psiquiátricas ocasionadas por trastornos neurológicos (Golden, Freshwater, y Vayalakkara, 2000).

Este instrumento es empleado en la actualidad con muy diversas poblaciones (Purisch, 2001). Así, La Batería Luria de Diagnóstico Neuropsicológico de Adultos (Luria-DNA), ha sido validada con población española adulta (Bausela, 2005, 2007a, 2008, 2010; Manga y Ramos, 2000) y ha demostrado buena validez concurrente con las escalas Wechsler para adultos (Bausela, 2010; Seisdedos et al., 1999).

Este instrumento ha sido empleado en la evaluación de personas con discapacidad física (Becker, 1991; Mall, 2000; Robbins, 1997; Sink y Harrington, 1994; Tsushima y Newbill, 1996), discapacidad intelectual (Bogner, 1990; Bowers, 1993; Garland, 1994; Katz y Goldstein, 1993; Kilpatrick y Lewandowski, 1996; Lewis, Garland, y Hutchens, 1991; Lewis, Hutchens, y Garland, 1993; Neumaker y Bzufka, 1989; Patterson, 1991; Podmoroff, 1991; Reynolds y Mayfield, 2005; Sims, 1993; Worthen, 1992), Con personas mayores con Alzheimer o demencia (Muñoz Cespedes, Iruarrizaga

Diez, Miguel-Tobal, y Cano Vindel, 1995; Yanguas, Buiza, Etxeberria, Galdona, González y Urdaneta, 2006) y en enfermedad mental (Bryson, Silverstein, Nathan, y Stephen, 1993; Chelune, 1983; Harrell, Nagel, y Gray, 1993; Hooper, 1995; Macciocchi, Fowler, y Ranseen, 1992; Milstein, 1992; Miller, Faustman, Moses, y Csernansky, 1991; Miller, Swanson-Green, Moses, y Faustman, 1996; Newman y Silverstein, 1987), o en pacientes con discapacidades mixtas (Devaraju-Backhaus, Espe-Pfeifer, Mahrou, y Golden, 2001).

Es una prueba que ha mostrado una adecuada fiabilidad (Bradley, Teichner, Crum, y Golden, 2000; Kashden, 1996), validez de constructo (Bradley, et al., 2000; Nagel, 1990; Teichner, Golden, Bradley, y Crum, 1999), validez predictiva (Nagel, Harrell, y Gray, 1997) validez convergente y discriminante (Garmoe, 1990; Garmoe, Schefft y Moses, 1991; Kilpatrick y Lewandowski, 1996; Lewis, et al., 1991; Lewis, et al., 1993; Makatura, 1993; Moses, 1990; Moses, Pritchard y Adams, 1997; Moses, Pritchard y Faustman, 1994; Podmoroff, 1991; Silverstein, Strauss, y Fogg, 1990), si bien con algunos resultados contradictorios (McKinzey, Roecker, Puente, y Rogers, 1998) así como adecuado funcionamiento en estudios transculturales (Golden y Thomas, 2000).

Su empleo en población específicamente con esquizofrenia ha sido también estudiado, especialmente por su utilidad como herramienta para la rehabilitación neuropsicológica (Goldstein, 1991; Horsfall, 2001; Miller, et al., 1996; Puente,

Rodenbough, e Irrell, 1993; Puente y Tune, 1996). La utilidad de esta prueba ha llevado a realizar adaptaciones para población infantil (Manga y Ramos, 2006).

Desde un punto de vista clínico, se ha aplicado la Luria DNA con el Inventario Clínico Multiaxial de Millon a personas con esquizofrenia, y los resultados parecen indicar disfunción neuropsicológica pudiera estar relacionada con el abuso de sustancias, y que no todas las esquizofrenias cursan con depresión ni con deterioro neuropsicológico (Silverstein y McDonald, 1988).

III. CAPÍTULO 3: INTERVENCIÓN EN ESQUIZOFRENIA

A. PRONÓSTICO Y ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

El pronóstico en la esquizofrenia se puede esquematizar como sigue: 1) Un 25% de los pacientes recupera por completo o casi completamente su salud. Mantienen una vida normal tanto, profesional como personal; 2) un 25% de los pacientes mejoran, pero quedan con síntomas "residuales", por lo que no rinden como antes del inicio de la esquizofrenia; 3) un 25% de los pacientes tienen importante compromiso sintomático y en la vida social y laboral. Son incapaces absolutamente de trabajar debido a su bajo rendimiento. Requieren permanentemente de apoyos, pero pueden vivir más o menos bien en sociedad. 4) Finalmente, un último 25% de los pacientes tienen una esquizofrenia que les supone una discapacidad severa. Tienen problemas importantes para desarrollar las tareas de la vida diaria. Aunque requieran tratamiento, experimentan numerosas recaídas que requieren largos períodos de hospitalización sin que puedan vivir su vida ni siquiera más o menos normal.

En cualquier caso, existe un amplio acuerdo en que una rápida detección de los cuadros psicóticos y la subsiguiente intervención temprana, no sólo mejoran los resultados de dicho tratamiento sino también la recuperación a medio y largo plazo (Fonseca, Paino, Lemos, Vallina y Muñiz, 2010; Fonseca, Paino, Lemos, Sierra, Campillo,

Ordóñez y Muñiz, 2010; Vallina, Lemos y Fernández, 2006). Además, en palabras de Lemos et al., (2010), si bien la medicación antipsicótica es el tratamiento de elección para las psicosis, y en especial para la esquizofrenia, la mejora obtenida en los síntomas positivos es sólo moderada, y no ha demostrado eficacia en la mejora de los síntomas deficitarios persistentes. Incluso muchos pacientes continúan sufriendo los síntomas positivos y recaídas, especialmente cuando falla el cumplimiento del tratamiento farmacológico. Todo ello, pone en evidencia la necesidad de utilizar otros tratamientos coadyuvantes, que ayuden al paciente a comprender y a manejar sus trastornos, a aliviar los síntomas, a mejorar el cumplimiento terapéutico, su funcionamiento social y su calidad de vida, y a resolver los problemas que no logran solución con la medicación (Lemos et al., 2010, p. 299).

Tras revisar numerosos estudios de las últimas décadas (Bjorkman y Hansson, 2007; Breier, Schreiber, Dyer y Pickar, 1991; Brekke, Ansel, Long, Slade y Weinstein, 1999; Ferdinandi, Yootanasumpun, Pollack y Bermanzohn, 1998; Galderisi, Quarantelli, Volpe, Mucci, et al., 2008; Grawe y Levander, 2001; Harrison, Hopper, Craig, Laska, et al., 2001; Harrow y Jobe, 2010; Jobe y Harrow, 2010; McGurk, Mueser, DeRosa y Wolfe, 2009; Priebe, 2007; Rosen y Garety, 2005; Siegel, Irani, Brensinger, Kohler, et al., 2006; Strauss y Carpenter, 1972, 1974; Watzke, Brieger, Kuss, Schoettke y Wiedl, 2008), es posible aludir a factores de buen y mal pronóstico, y que resumimos en la Tabla 5.

Tabla 5. Factores asociados a un buen o mal pronóstico en esquizofrenia

Buen pronóstico	Mal pronóstico
Comienzo tardío en la vida.	Comienzo precoz
Precipitantes psicológicos antes de la aparición del cuadro.	No hay
Comienzo brusco, agudo en poco tiempo.	Larvado e insidioso
Buen ajuste social previo, trabajo, estudio, relaciones afectivas.	Mal ajuste, autismo, retraimiento
Presencia de síntomas afectivos, no propiamente esquizofrénicos, (especialmente los depresivos)	No hay, incluye afecto esquizofrénico (heboide)
Esquizofrénico Catatónico y Paranoide	Esquizofrénico desorganizado
Estar casado, (capaz de formar relación afectiva)	Soltero o viudo
Sin antecedentes familiares.	Con antecedentes.
Existe apoyo familiar.	Ausente o distante.
Síntomas positivos.	Síntomas negativos.
Sin historia psiquiátrica previa	Presencia de síntomas psiquiátricos previos
Esfera psicosexual ajustada	Mal funcionamiento sexual

Numerosos autores aluden al rendimiento previo como un predictor de adecuados resultados (Jobe y Harrow, 2010; Harrow y Jobe, 2010; Siegel, Irani, Brensinger, Kohler, et al., 2006; Watzke, Brieger, Kuss, Schoettke y Wiedl, 2008). De especial interés para los propósitos de esta Tesis Doctoral es el hecho de que el rendimiento en tests neuropsicológicos se ha demostrado un buen predictor en estudios de seguimiento (Breier, Schreiber, Dyer y Pickar, 1991). También la existencia de adecuadas relaciones interpersonales y socialización es predictor de mejor pronóstico (Bjorkman y Hansson, 2007; Harrison, Hopper, Craig, Laska, et al., 2001;

Priebe, 2007). La sintomatología negativa se encuentra además asociada a inferiores resultados (Galderisi, Quarantelli, Volpe, Mucci, et al., 2008; Siegel, Irani, Brensinger, Kohler, et al., 2006). Cabe también destacar como factores protectores la existencia de una conciencia sobre la enfermedad –insight-, de la necesidad de tomar la medicación, o de acudir a sesiones de rehabilitación (Ferdinandi, Yoottanassumpun, Pollack y Bermanzohn, 1998; Rosen y Garety, 2005). Otros factores más macro, como el apoyo social, familiar, el nivel educativo previo; la situación laboral previa, la existencia de programas de rehabilitación psicosocial para el paciente sin ausencia de lagunas en la prestación de servicios, son indicadores de resultados favorables (Brekke, Ansel, Long, Slade y Weinstein, 1999; Harrison, Hopper, Craig, Laska, et al., 2001; Siegel, Irani, Brensinger, Kohler, et al., 2006). Por otro lado, factores personales o individuales relacionados con la personalidad, como el locus de control interno, con el género, con la ausencia de historia de abuso de sustancias (Harrow y Jobe, 2010; Jobe y Harrow, 2010). Finalmente, una mayor duración de la enfermedad y un mayor número de recaídas está obviamente asociado con un peor pronóstico (Siegel, Irani, Brensinger, Kohler, et al., 2006).

La consecuencia más negativa de esta enfermedad son los intentos de suicidio o el suicidio consumado (Caldwell y Gottesman, 1990; Pérez, Ros, Pablos y Calás, 1997; Tsuang, 1978). Aunque las clásicas cifras de prevalencia de suicidio en estos pacientes se situaban en torno al 10-13% (Tsuang, 1978; Caldwell y Gottesman, 1990), en la actualidad han sido revisadas a la baja y en un reciente trabajo de Palmer et al.,

(2005), sitúan dicho riesgo en un 4,9%. Por otro lado, la cifra de tentativas de suicidio se sitúa en torno al 20-40% (Modestin et al., 1992; Siris, 2001).

En un reciente estudio realizado en nuestro contexto se pone de manifiesto que existen más casos de intento de suicidio que de ideación suicida. EL intento suicida es más frecuente en mujeres que en hombres, y lo contrario sucede con la ideación suicida. Las formas más frecuentes que emplean estas mujeres para hacerse daño es la ingesta de bebidas tóxicas y métodos combinados, seguido de sobredosis y del empleo de armas blancas. Los hombres emplean bebidas tóxicas, seguido de sobredosis, métodos combinados y armas blancas (Rascón, Gutiérrez, Valencia, Díaz, Leños y Rodríguez, 2004).

Hay más riesgo de suicidio y por lo tanto debemos estar más atentos en los casos de edad juvenil, cuando la enfermedad comienza, ambiciones altas y exageradas, cuadro tórpido con muchas recaídas y exacerbaciones, período de recuperación del brote, sentimientos fuertes de depresión y desesperanza, intensa agitación, intentos previos de suicidio, cuando el paciente vive solo, planes para suicidarse, nivel educacional más alto. Estos pueden ser los casos más destacados pero debemos estar atentos ante cualquier riesgo y en cualquier momento. En cualquier caso, el tratamiento de la conducta suicida en esquizofrenia requiere el tratamiento de la enfermedad base. En este sentido, los antipsicóticos son útiles no sólo para el abordaje de la esquizofrenia sino también en el manejo de la agresividad y en las conductas suicidas.

Los estudios de seguimiento, desde el primer episodio hasta la edad avanzada, revelan que es posible obtener una gran variedad de logros positivos. Algunos factores tienden a estar asociados con resultados mejores. Por ejemplo, la buena adaptación social, escolar y de trabajo antes de la enfermedad lleva a resultados mejores. A pesar de todo, los conocimientos actuales no permiten predecir con precisión suficiente el resultado a largo plazo de cada paciente.

En cuanto a las área de intervención o estrategias, durante las últimas décadas se ha producido un desplazamiento del peso de la asistencia a los pacientes esquizofrénicos del hospital hacia la comunidad, y este hecho ha producido un aumento del interés por la evolución de la esquizofrenia, tanto desde el punto de vista clínico como del uso de recursos asistenciales y su coste, así como por la evaluación de los resultados de las nuevas modalidades asistenciales desarrolladas (Cruz, 2010; Cruz, Jenaro, Pérez y Flores, 2010; Klinkenberg et al., 1996).

En la evaluación de las necesidades de apoyo de las personas con trastornos esquizofrénicos juega un papel relevante el trabajo con su red social; es decir, con aquellas personas de su entorno (familia, amigos, compañeros de trabajo, compañeros del centro de rehabilitación, etc.) con las que ha establecido lazos directos o indirectos de relación (Lieberman y Kopellwicz, 2004). En cierta medida el mantenimiento de la red social existente o la creación de nuevas redes sociales que desempeñen una función de soporte son algunos de los objetivos más importantes de los programas de rehabilitación. Para ello se pueden utilizar escalas como la SIS, que ha demostrado un

buen funcionamiento con esta población con enfermedad mental (Cruz, 2010; Cruz, Jenaro, Pérez y Flores, 2010).

En relación con el uso de los servicios, Tansella et al., (1995) indican que las personas con esquizofrenia son los pacientes que más servicios consumen y que más recaídas tienen. El uso de servicios de salud se acompaña sin embargo de un buen funcionamiento social tras la hospitalización para el 60% de los pacientes (González et al., 1999; Harding, 1987).

Además, dentro de las necesidades de apoyo podemos incidir en el papel imprescindible de los fármacos. Éstos, tienen diferentes indicaciones sobre el paciente: tratar al paciente en episodio agudo, mantener la mejoría y el funcionamiento entre los episodios agudos, prevenir la aparición de nuevos episodios, mejorar los síntomas del humor y cognitivos del paciente y mejorar la calidad de vida del paciente y su familia. Un momento importante del curso de la esquizofrenia y que determinará en gran medida su evolución es el primer episodio psicótico, como veremos seguidamente.

1. Factores que modifican el curso del primer episodio psicótico

Siguiendo a Cano et al., (2007), la aparición abrupta, por primera vez en la vida, de un episodio de síntomas psicóticos se conoce como primer episodio psicótico (PEP). Es un cuadro de tipo sindromático que se aclara, en cuanto a un diagnóstico específico, sólo después de seguir la evolución clínica. Un buen porcentaje de los casos reciben,

con el tiempo el diagnóstico de esquizofrenia. En cambio para otro grupo de pacientes, el PEP es el único episodio psicótico en su vida y no se acompaña de repercusiones en el funcionamiento psicosocial ni en la calidad de vida (Robinson, Woerner, McMeniman, Mendelowitz y Bilder, 2004; Singh, Croudace, Amin, Kwiecinski, Medley, Jones, et al. 200; Zhang-Wong, Beiser, Bean y Iacono, 1995). Según los criterios del DSM-IV, si los síntomas duran menos de un mes el diagnóstico es trastorno psicótico breve, entre un mes y seis meses: trastorno esquizofreniforme, más de seis meses: esquizofrenia. La duración no es el único criterio para determinar el pronóstico, ya que la remisión de los síntomas en menos de un mes, no siempre significa ausencia de recaídas (Cano et al., 2007; Pillmann, Haring, Balzuweit y Marneros, 2002).

En la actualidad, el estudio de las personas con trastornos psicóticos, se ha ampliado desde el ámbito meramente clínico hasta abarcar dimensiones del funcionamiento psicosocial como el empleo, la adaptación a las exigencias de la vida en comunidad y la calidad de vida (Cano et al., 2007; Freeman, Katschnig y Sartorius, 2000; Law, Chen, Cheung, Chan, Wong, Lam, et al., 2005; Rosenheck, Leslie, Keefe, McEvoy, Swartz, Perkins, et al., 2006; Russo, Roy-Byrne, Jaffe, Ries, Dagadakis y Avery, 1997). Como indican Cano et al., (2007), aunque en los últimos años se han producido importantes avances terapéuticos, una proporción importante de pacientes obtiene un resultado pobre a medio y largo plazo (Birchwood, Todd y Jackson, 1998; Larsen, McGlashan y Moe, 1996; Malla y Payne, 2005; Penn, Waldheter, Perkins, Mueser y

Lieberman, 2005). Además, la mejora a corto plazo no siempre viene acompañada de la detención del proceso patológico subyacente (Cano et al., 2007).

Se dispone de pocas evidencias sobre los factores que modifican del curso del PEP, especialmente en lo relacionado con el efecto específico que sobre el desenlace en esquizofrenia tiene cada uno de ellos (Cano et al., 2007; Malla, Norman y Jooper, 2005). Factores como el tiempo de psicosis no tratada, la adaptación premórbida, el predominio de síntomas negativos, el consumo comórbido de sustancias psicoactivas y las condiciones psicosociales, especialmente la pobreza son los factores más importantes en la determinación del pronóstico.

2. Tiempo de psicosis no tratada (DUP)

Siguiendo a Cano et al., (2007), a partir de estudios pioneros en Estados Unidos (Loebel, Lieberman, Alvir, Mayerhoff, Geisler y Szymanski, 1992) Noruega (Larsen, Johannessen y Opjordsmoen, 1998; McGlashan, 1999) y Australia (McGorry, 1994) se comenzó a dar mayor importancia a la evaluación de las primeras fases de la enfermedad y al diagnóstico. El tiempo de psicosis no tratada (DUP) hace referencia al periodo de tiempo transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas psicóticos y el momento en el que se inicia el tratamiento (Cano et al., 2007).

La duración de este periodo se ha relacionado con diferentes indicadores de remisión como la recuperación global (McGorry, 1994; Black, Peters, Rui, Milliken, Whitehorn y Kopala, 2001), disfunción cognitiva (Hoff, Riordan, O'Donnell, Morris y

DeLisi, 1992; Malla, Norman, Manchanda y Townsend, 2002; Joyce, Hutton, Mutsatsa, Gibbins, Webb, Paul et al., 2002), severidad de los síntomas (Kalla, Aaltonen, Wahlstrom, Lehtinen, Garcia y Gonzalez, 2002), respuesta al tratamiento (Barnes, Hutton, Chapman, Mutsatsa, Puri y Joyce, 2000; Perkins, Lieberman, Gu, Tohen, McEvoy, Green et al., 2004) y riesgo de recaída (Wiersma, Nienhuis, Slooff, Giel, 1998; Verdoux, Liraud, Bergey, Assens, Abalan F y van Oj, 2001).

Perkins y colaboradores publicaron un meta análisis de la relación entre el DUP y el primer episodio psicótico (Perkins, Gu, Boteva y Lieberman, 2005). Entre sus conclusiones afirman que un periodo prolongado de psicosis previo al comienzo de la terapia farmacológica se asocia con más bajos niveles de recuperación sintomática y funcional. Esta asociación es independiente del efecto de otras variables, y aunque su magnitud es ligera a moderada, se trata de un factor pronóstico potencialmente modificable. De allí la importancia de identificar tempranamente los síntomas y establecer un esquema terapéutico adecuado (Perkins, Gu, Boteva y Lieberman, 2005).

3. Adaptación premórbida y pródromos

Los problemas en el funcionamiento o adaptación premórbida se consideran predictores del curso de la psicosis y se asocian con una instauración más temprana del deterioro (Pillmann, Haring, Balzuweit y Marneros, 2002; Larsen, Johannessen y Opjordsmoen, 1998; Perkins, Gu, Boteva y Lieberman, 2005; Menezes y Milovan, 2000; Larsen, Moe, Vibe-Hansen y Johannessen, 2000). Larsen relaciona el pobre

funcionamiento premórbido con una mayor presencia de síntomas negativos como el aplanamiento afectivo, la apatía y la pobreza del pensamiento (Larsen, Moe, Vibe-Hansen y Johannessen, 2000). Por su parte Perkins encuentra que estos pacientes tienen pobre respuesta al tratamiento (Perkins, Lieberman, Gu, Tohen, McEvoy, Green et al., 2004). Según Menezes y colaboradores, la adaptación premórbida del adolescente y la Escala Global del Funcionamiento (GAF) antes y después del PEP en adolescentes y adultos son los mejores predictores del curso de la psicosis (Menezes y Milovan,2000).

Se sabe que en los tres o cuatro años previos a la aparición del PEP se presentan una serie de síntomas psicológicos poco específicos y/o hay un declive en ciertas áreas del funcionamiento del individuo. A este conjunto de manifestaciones se le denomina pródromos. Los síntomas prodrómicos más conocidos son el afecto depresivo, el aislamiento social, la disminución de la concentración y motivación, las alteraciones del sueño y la suspicacia (Cano et al., 2007; Escobar, 2000). En nuestro país contamos con escalas psicométricamente validadas para valorar esta sintomatología (Lemos, Vallina, Fernández, Ortega, García, Gutiérrez, García, Bobes y Miller, 2006).

4. Síntomas predominantes

Como hemos venido comentando a lo largo de estas páginas, los síntomas negativos parecen estar relacionados con un curso menos favorable de la enfermedad

independientemente de la severidad de los síntomas positivos (Menezes y Milovan, 2000). Una vez establecido el episodio, la presencia temprana de síntomas negativos que no responden al tratamiento se relaciona con el diagnóstico de esquizofrenia y con un pobre resultado en términos de funcionalidad y calidad de vida (Malla, Norman, Manchanda y Townsend, 2002).

En los pacientes con PEP se ha encontrado una menor introspección, lo que implica dificultad para atribuir los síntomas a una enfermedad e interpretar la experiencia psicótica como anormal. Como resultado hay menor aceptación y cumplimiento del tratamiento (Novak-Grubic y Tavcar, 2002). Al igual que en los pacientes con esquizofrenia establecida, mientras mayor y mejor sea el conocimiento, y el reconocimiento de los síntomas, mejores los resultados (Thompson, McGorry y Harrigan, 2001).

5. Consumo de sustancias psicoactivas

El consumo de sustancias psicoactivas, especialmente el abuso, está presente en gran proporción de pacientes y es la principal comorbilidad en PEP (Strakowski, Tohen, Stoll, Faedda, Mayer, Kolbrener et al., 1993). Es mayor al encontrado en la población general, en especial en lo referente al abuso de marihuana y alcohol (Lambert, Conus, Lubman, Wade, Yuen, Moritz et al., 2005; Wade, Harrigan, Edwards, Burgess, Whelan y McGorry, 2006) y se ha relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad y una mayor severidad de los síntomas. Cuando se brinda tratamiento el

consumo disminuye notoriamente y no ejerce su efecto nocivo en el pronóstico a largo plazo (Lambert, Conus, Lubman, Wade, Yuen, Moritz et al., 2005).

6. Condiciones psicosociales

La prevalencia de la esquizofrenia es mayor en los estratos socioeconómicos bajos, pero no se ha encontrado una explicación clara al respecto. La situación se agrava debido a la dificultad en el acceso a los servicios de salud, al pobre reconocimiento de los síntomas prodrómicos por parte del personal médico, incluyendo a los psiquiatras, y al estigma que en países poco desarrollados pero también en desarrollados genera la enfermedad mental (Cano et al., 2007; Cruz, 2010).

El apoyo familiar

B. TRATAMIENTO

El tratamiento de la esquizofrenia se basa en los psicofármacos, la hospitalización y los tratamientos psicoterapéuticos. Todo ello persigue la recuperación del paciente. Dicha recuperación se puede definir como la remisión de los síntomas, participación plena o a tiempo parcial en un empleo o en la escuela, una vida independiente sin la supervisión de familiares o de cuidadores sustitutos, no depender totalmente de la ayuda económica del seguro de discapacidad y tener amigos con los que compartir actividades de manera regular (Lieberman y Kopellwicz, 2004).

Además, siguiendo a Lemos et al., (2010), es preciso señalar que en la actualidad, el tratamiento de las psicosis requiere un enfoque amplio, multimodal, que incluya medicación, psicoterapia y tratamientos psicosociales (psicoeducación e intervenciones dirigidas a la solución de problemas, terapia cognitivo-conductual, rehabilitación cognitiva, entrenamiento en habilidades sociales y terapia asertiva comunitaria), así como ayuda en la búsqueda de alojamiento y recursos económicos que le permitan sobrevivir (Lemos et al., 2010, p. 299).

1. Hospitalización

Es una decisión muy dura para el profesional y sobre todo para la familia pero en ocasiones es la más adecuada. Es necesaria en los episodios psicóticos agudos, ya sean de inicio de la enfermedad o reagudizantes. Este tipo de ingresos suele ser de corta duración, y se realiza en unidades psiquiátricas de agudos.

En ocasiones es necesaria la hospitalización de pacientes cronificados, con síntomas negativos, cuando sean incapaces de cuidarse de sí mismos y carezcan de apoyo social adecuado. En estos casos, la hospitalización se realiza durante períodos de tiempo más largos en unidades psiquiátricas de media o larga estancia en las que se intenta, que el paciente se reintegre lo mejor posible a su entorno habitual. Este tipo de tratamiento a veces se puede hacer en Hospitales de Día, Hospitales de Noche, talleres protegidos y pisos tutelados.

En otros casos, la necesidad de hospitalización viene dada por la puesta en marcha de conductas peligrosas para uno mismo o los demás, ya sea ingesta de sustancias, conductas agresivas, intentos suicidas, etc., (Fresán, Fuente-Sandoval, Juárez, Loyzaga, Meyenberg, García-Anaya, Nicolini y Apiquian, 2005).

2. Psicofárcamos

Numerosa evidencia de alteraciones cerebrales en estos pacientes apoyan la utilidad de la medicación neuroléptica. Así, en estudios de imagen se ha puesto de manifiesto la implicación de la corteza prefrontal en la esquizofrenia. Concretamente, se han observado reducciones de N-acetilaspártato (NAA) que es un marcador in vivo de la integridad neuronal, en los lóbulos frontales de pacientes con esquizofrenia, empleando espectroscopios de resonancia magnética por protones (¹H-MRS). Tanto en pacientes medicados con una condición crónica como en pacientes con un primer episodio y sin historia previa de medicación neuroléptica se han encontrado correlaciones positivas entre los niveles de NAA en la corteza prefrontal, concretamente en el lóbulo frontal izquierdo, y el funcionamiento cognitivo en test de aprendizaje verbal y memoria (Ohrmann, Siegmund, Suslow, Pedersen, Spitzberg, Kersting et al., 2007).

La estimulación magnética transcraneal (TMS) proporciona un método in vivo para estudiar la excitabilidad de la corteza motora y permite ofrecer información valiosa sobre las bases neurofisiológicas de las enfermedades neuropsiquiátricas.

Estudios con esta técnica sugieren que las psicosis inducidas por drogas y las de ocurrencia natural pueden compartir un mismo origen que descansa en alteraciones de los mecanismos glutaminérgicos (Eichhammer, Wiegand, Kharraz, Langguth, Binder, y Hajak, 2004).

Se ha analizado cambios en parámetros del EEG tras tratamiento farmacológico en esquizofrénicos sin historia previa de terapia farmacológica. Los resultados indican que la medicación afecta al funcionamiento del cerebro de manera diferencial a quienes tienen una rápida vs. Lenta respuesta a los neurolépticos (Kikuchi, Koenig, Wada, Higashima, Koshino, Strik, et al., 2007). Ello a su vez ofrecería apoyo a la idea de que las esquizofrenias pueden tener diferente patogénesis que explica las diferencias en la respuesta a la medicación neuroléptica (Joober, Rouleau, Lal, Bloom, Lalonde, Labelle, et al., 2005; Joober, Rouleau, Lal, Dixon, O'Driscoll, Palmour et al., 2002; Maes, Bocchio Chiavetto, Bignotti, Battisa, Pioli, Boin, et al., 2002).

Hemos de señalar en este apartado que si bien los antipsicóticos han demostrado ser efectivos tanto en el tratamiento de la fase aguda de la psicosis como para prevenir las recaídas. Sin embargo, con excepción de la clozapina en la psicosis resistente, no han demostrado ser capaces de corregir en su totalidad las alteraciones en el ajuste social y laboral (Benítez, Chávez y Ontiveros, 2005).

Los medicamentos antipsicóticos han estado disponibles desde mediados de la década de los años cincuenta. La aparición de éstos mejoró significativamente la

calidad de vida de los pacientes, ya que reducen los síntomas psicóticos y generalmente permiten que el paciente funcione mejor. Los medicamentos antipsicóticos son el mejor tratamiento disponible actualmente, pero no curan la esquizofrenia ni garantizan que no se produzcan otros episodios psicóticos en el futuro.

Como indica González-Pardo (2007) otros síntomas más devastadores y duraderos de la esquizofrenia como la disminución de la emotividad, aislamiento social, falta de iniciativa o motivación, anhedonia o pobreza del lenguaje, es decir, todo lo denominado “síntomas negativos”, así como los trastornos cognitivos o del estado de ánimo, no mejoran apreciablemente o incluso empeoran con el tratamiento crónico con antipsicóticos (Miyamoto, Duncan, Marx y Lieberman, 2005).

Es posible distinguir varios grupos de fármacos utilizados para el tratamiento de las psicosis idiopáticas de naturaleza esquizofrénica (neurolépticos "clásicos" o “convencionales” y "nuevos" o “atípicos”) u otros tipos de psicosis. Estos fármacos bloquean distintos subtipos de receptores, pero tienen también diversos efectos secundarios. Los principales inconvenientes se relacionan con los fármacos "clásicos o típicos" más que con los neurolépticos "nuevos o atípicos" en el tratamiento de la esquizofrenia.

El tratamiento medicamentoso es, sin lugar a dudas, la manera más eficaz de combatir la esquizofrenia. Muchos estudios científicos demuestran que los

antipsicóticos o neurolépticos mejoran o eliminan por completo los síntomas positivos en la mayoría de los pacientes a las pocas semanas. Si la medicación se administra durante largo tiempo (generalmente varios años), el riesgo de recaídas se reduce de manera substancial. Sin medicación antipsicótica, el 75% de los esquizofrénicos presentarán recaídas en menos de un año después de haber tenido un episodio de la enfermedad. La administración de un tratamiento a largo plazo puede reducir esta cifra al 15%.

La mayoría de las personas con esquizofrenia mejoran de manera significativa cuando son tratadas con medicamentos antipsicóticos. Sin embargo, hay excepciones y los medicamentos no son efectivos para algunos pacientes. Por otro lado, algunos no necesitan ser medicados. Es difícil predecir qué paciente no va a responder a los medicamentos antipsicóticos, afortunadamente la mayoría responden. Concretamente (González-Pardo, 2007), aunque las estimaciones de eficacia clínica de los antipsicóticos clásicos o convencionales varían ampliamente según el criterio clínico empleado, en general se estima que sólo un tercio de los pacientes esquizofrénicos responde favorablemente a estos fármacos integrándose socialmente o laboralmente, otro tercio responde parcialmente mejorando sus síntomas pero experimentando recaídas que requieren hospitalización en algún momento y precisando asistencia social (Lewander, 1992). Por último, el tercio restante no responde a los antipsicóticos o lo hace mínimamente (Meyer y Quenzer, 2005; Kane, 1996).

Así, algunos estudios de meta-análisis muestran una tasa de recaída del 55% en pacientes esquizofrénicos que reciben un placebo, mientras que dicha tasa disminuye al 21% en los tratados crónicamente con antipsicóticos, lo que indica una eficacia neta de los antipsicóticos de un 34% frente al placebo (Davis et al., 1993). A pesar de su limitada eficacia, múltiples estudios han mostrado que la clorpromazina y otros neurolépticos clásicos son más eficaces que un placebo o la psicoterapia por sí misma en el tratamiento y prevención de los brotes psicóticos en pacientes con esquizofrenia (Davis et al., 1993; May et al., 1981; Prien y Cole, 1968).

La administración de neurolépticos produce una respuesta antiinflamatoria en los pacientes con esquizofrenia, especialmente en los que no han recibido tratamiento previo. Esta respuesta inmunológica se encuentra asociada con una reducción de la sintomatología, especialmente la negativa, medida con la PANSS (Sirota, Meiman, Herschko y Bessler, 2005).

Los medicamentos antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos postsinápticos del cerebro especialmente de la vía coricomesolímbica, y gracias a ellos son eficaces en el control de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Su eficacia sobre los síntomas negativos aún en día es dudosa. También son eficaces en la prevención de recaídas. El principal problema es la baja adherencia al tratamiento debido fundamentalmente a los numerosos efectos secundarios (González-Pardo, 2007; van Putten, 1974), especialmente los síntomas extrapiramidales (SEPs) que se observan en casi el 75% de los pacientes con esquizofrenia que reciben tratamientos

prolongados con antipsicóticos. Además, el uso de antipsicóticos como el haloperidol y la risperidona se ha asociado a repercusiones cerebrovasculares en pacientes psiquiátricos, especialmente el primero de ellos, en pacientes sin historia previa de medicación antipsicótica (Lee, Chou, Li, Wan y Yen, 2008).

Dichos síntomas se manifiestan en forma de trastornos del movimiento como la discinesia tardía, las distonías, o las acinesias / bradicinesias de tipo Parkinsoniano, a los que se suma la acatisia o sensación subjetiva de inquietud motora. Además, existe un considerable debate sobre el grado en que la medicación antipsicótica produce hiperlipidemia y síndrome metabólico en estos pacientes con esquizofrenia. En este sentido, los pacientes con esquizofrenia crónica que han sido tratados durante años con antipsicóticos de primera y segunda generación han podido desarrollar tolerancia a los efectos de la olanzapina mediante el incremento de triglicéridos y otros lípidos, pero es posible también detectar anomalías en el metabolismo de los lípidos en algunos de estos pacientes que podrían servir como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (Rodríguez, Delgado, Apolinaire, 2005; Smith, Lindenmayer, Hu, Kelly, Viviano, Cornwell et al., 2010).

También hemos de señalar que el uso de medicación neuroléptica se ha encontrado asociado a una mayor mortalidad, tanto por diversas causas como por suicidio, si bien es necesario seguir estudiando las posibles razones (Montout, Casadebaig, Lagnaoui, Verdoux, Philippe, Begaud et al., 2002).

Como acabamos de indicar, estos fármacos varían de eficacia dependiendo del paciente del que se trate. Así, se ha encontrado por ejemplo que variaciones genéticas pueden ayudar también a explicar la diferente respuesta a medicación antipsicótica como el Aripiprazole (Shen, Chen, Chen, Lin, H., Chen, Chen et al., 2009).

En algunos casos el empleo de la lamotrigina, un antiepiléptico, combinado con la clozapina mejora los resultados terapéuticos en esquizofrénicos resistentes al tratamiento farmacológico (Zoccali, Muscatello, Bruno, Cambria, Micò, Spina, et al., 2007).

En cualquier caso, para asegurar una correcta adherencia al tratamiento hemos de realizar intervenciones con pacientes y sus familiares. Todos ellos pueden temer que los medicamentos antipsicóticos causen problemas. Los motivos de preocupación más comunes son los efectos secundarios y la posibilidad de que los medicamentos causen adicción. Por lo tanto es necesario enfatizar que los medicamentos antipsicóticos no producen euforia ni tampoco llevan a que los pacientes se vuelvan adictos a ellos.

Es por tanto especialmente importante informar sobre los efectos secundarios y que se relacionan con: (1) la somnolencia, (2) los efectos extrapiramidales (distonía, acatisia, Parkinsonización, Disquinesia tardía), (3) los efectos anticolinérgicos, (4) la hipotensión ortostática, (5) los efectos sobre el sistema endocrino, y (6) otros efectos colaterales.

Los principales neurolépticos utilizados, y las dosis habituales, se resumen en la Tabla 6. Podemos decir que a finales de los años 80 se reintrodujo en Europa la clozapina en Europa para tratar la esquizofrenia resistente a los neurolépticos convencionales. Ventajas adicionales son reducir sustancialmente los síntomas extrapiramidales (Kurz, Hummer, Oberbauer y Fleischhacker, 1995; Kane, Honigfeld, Singer y Meltzer, 1988). Sin embargo, la clozapina se asocia con riesgo de agranulocitosis potencialmente mortal, sedación, hipotensión e incremento de peso (Lieberman, 2004). A partir de la década de 1980, se han desarrollado diversos fármacos antipsicóticos similares a la clozapina en cuanto a sus propiedades farmacológicas y terapéuticas, que generalmente se suelen conocer como antipsicóticos de segunda generación o “atípicos”: risperidona, quetiapina, olanzapina, amisulpride, ziprasidona, etc. No obstante, revisiones de meta-análisis cuestionan la supuesta mayor eficacia frente a los fármacos convencionales (Bagnall et al., 2003; Leucht, Wahlbeck, Hamann y Kissling, 2003; Geddes, Freemantle, Harrison y Bebbington, 2000; González-Pardo, 2007).

Tabla 6. Principales neurolépticos y dosis habituales

Fármaco	Posología
Clorpromazina	de 25 a 600 mg vía oral cada 24 horas. (una ampolla IM de 25 mg. equivale aproximadamente a 100 mg vía oral).
Tioridazina	de 25 mg a 600 mg. vía oral cada 24 horas.
Levomepromazina	de 10 a 150 mg vía oral cada 24 horas.
Periciazina	de 10 a 50 mg oral cada 24 horas.
Haloperidol	de 2 a 40 mg vía oral cada 24 horas. (1 mg. IM equivale a 1,5 mg. vía oral).
Loxapina	de 10 a 150 mg. vía oral cada 24 horas.
Clotiapina	de 20 a 160 mg. vía oral cada 24 horas.
Clozapina	de 25 a 400 mg. vía oral cada 24 horas.
Pimocida	de 1 a 12 mg. vía oral cada 24 horas.
Risperidona	de 1 a 6 mg. vía oral cada 24 horas. Este tipo de medicamento bloquea los receptores serotoninérgicos. Bien tolerado.
Trifluoperazina	de 2 a 15 mg. vía oral cada 24 horas.
Perfenazina	de 4 a 24 mg. vía oral cada 24 horas.
Sulpiride	de 50 a 600 mg. vía oral cada 24 horas.
Tiapride	de 100 a 600 mg. vía oral o IM cada 24 horas.
Zuclopentixol	de 5 a 50 mg. vía oral cada 24 horas.
Amisulpiride	800 mg.
Olarizapina	

Si el paciente no colabora o incluso por comodidad del tratamiento se puede poner los neurolépticos de acción Depot o prolongada (Tabla 7).

Tabla 7. Neurolépticos de acción Depot y dosis habituales

Fármacos	Posología
Pipotiazina	de 50 a 150 mg, vía IM cada 4 semanas.
Flufenazina	de 12,5 a 50 mg. vía IM cada 3 semanas.
Zuclopentixol	Presentación Acufase: de 50 a 150 mg. vía IM cada 3 días. Presentación Depot: de 100 a 400 mg. vía IM cada 2 – 4 semanas.
Haloperidol Depot	de 100 a 300 mg, vía IM cada 4 semanas.

Así, en primer lugar y respecto a la somnolencia, todos los pacientes pueden experimentarla en mayor o menor grado. En muchos casos puede ser deseado, como

por ejemplo en casos de pacientes muy agitados y con insomnio. Los fármacos que provocan más somnolencia son la Clorpromazina, la Levomepromazina y Tioridazina. El uso de alcohol potencia la somnolencia.

En segundo lugar y respecto a los efectos extrapiramidales, se producen por bloqueo de los receptores dopaminérgicos de la vía nigroestriada. Todos los neurolépticos pueden producirlos. Por ejemplo, el Haloperidol, el Zuclopentixol, la Loxapina, la Perfenazina y la Trifluoperazina son bastantes parkinsonizantes. Sin embargo, la Clozapina se caracteriza porque apenas produce efectos extrapiramidales. Los efectos extrapiramidales se corrigen con antiparkinsonianos, como el Triexienidilo o el Biperideno. Los efectos extrapiramidales más comunes son:

- Distonía aguda caracterizada por espasmos musculares y por dificultades para tragar, crisis oculógicas y protusión de la lengua.
- Acatisia o inquietud motora, que hace que el paciente tenga que estar moviéndose constantemente, “sin poder estar quieto”.
- Parkinsonización, con hipertonía muscular, rigidez, signo de la rueda dentada (rigidez ante la exploración en cualquier articulación de algún miembro, especialmente en el codo o muñeca que se traduce en una resistencia a los movimientos de flexión y extensión que en un momento es mayor y al instante siguiente es menor como los

engranajes de una rueda que se imbrican entre sí ocasionando sobresaltos), temblor y lentitud de movimientos.

- Disquinesia o discinesia tardía, consistente en movimientos anormales de extremidades y de la cara.

En tercer lugar, y por lo que respecta a los efectos anticolinérgicos, los neurolépticos con mayores efectos anticolinérgicos son Tioridazina, Clorpromazina y Clozapina. Muchas veces estos efectos, secundarios a la disminución de reactividad del músculo liso, son pasajeros y desaparecen o disminuyen tras unos días de tratamiento. De entre dichos efectos cabe destacar la sequedad de boca, congestión nasal, estreñimiento, visión borrosa, taquicardia, exacerbación del glaucoma de ángulo estrecho y de problemas prostáticos.

La Hipotensión ortostática alude a la caída de la presión arterial sanguínea y es producida principalmente por la Clorpromazina, Levomepromazina y Tioridazina y Clozapina. En cuanto a los efectos sobre el sistema endocrino por bloqueo de los receptores dopaminérgicos de la vía tuberoinfundibular, provoca una elevación de los niveles de prolactina, un aumento de peso, alteraciones del ciclo menstrual y a veces galactorrea.

Otros efectos colaterales son alergias, fotosensibilización, toxicidad para hígado, y médula ósea, disfunciones sexuales, síndrome neuroléptico maligno... No se ha demostrado que los neurolépticos tengan efectos teratogénicos, pero por precaución,

se utilizarán lo menos posible durante el primer mes de embarazo. Se utilizan a dosis altas en brotes agudos, para ir disminuyéndolas a medida que remiten y dejar una dosis de mantenimiento tan baja como sea posible.

Algunas veces se tiene éxito enseguida pero otras veces se necesitan probar diferentes medicaciones. Esto es debido a la variable respuesta de los individuos a una medicación dada. Existen, afortunadamente, muchos tipos de antipsicóticos y también muchas dosificaciones diferentes. Por tanto, el tratamiento óptimo tiene que ser establecido para cada individuo en concreto, el tiempo para ajustar este tratamiento también puede variar.

El objetivo que se persigue con una medicación y dosis más ajustada es tratar los síntomas de la esquizofrenia de la forma más eficaz que sea posible y, al mismo tiempo, mantener los efectos secundarios en un nivel mínimo. Por ejemplo, si previamente el paciente ha mostrado una buena respuesta a un determinado antipsicótico, este producto será probablemente el más eficaz ante un nuevo episodio y, generalmente, deberá emplearse como primera elección.

El tratamiento preventivo está recomendado en los pacientes que han tenido su primer episodio y va puede variar de uno a dos años. Después de 2 ó más episodios se recomienda seguir el tratamiento por lo menos durante 5 años. El riesgo de recaídas puede mantenerse alto de manera indefinida y, por tanto, en este caso, el tratamiento antipsicótico debe mantenerse de forma continuada. Los índices de recaída son más

altos en el grupo de enfermos que han suspendido los medicamentos. Pero aun así, no es realista esperar que el tratamiento continuo con medicamentos evite las recaídas, pero sí que reduzca la intensidad y frecuencia de las mismas.

Es muy importante que las personas con esquizofrenia trabajen en equipo con sus médicos y familiares para asegurar que se cumpla con el plan de tratamiento. Cumplir con el tratamiento se refiere a seguir el plan tal como fue recomendado por el médico. Un buen cumplimiento se refiere a tomar los medicamentos recetados, en las dosis adecuadas y a las horas indicadas todos los días. También se refiere a ir a las citas en la clínica y a seguir cuidadosamente todos los aspectos del tratamiento recomendado. El cumplir con el tratamiento muchas veces es difícil para el enfermo, pero puede facilitarse con ayuda de ciertas estrategias. El buen cumplimiento con el tratamiento puede llevar a una mejor calidad de vida.

Las personas que sufren de esquizofrenia muchas veces no van a cumplir con el tratamiento por diferentes razones. El paciente puede creer que no está enfermo y por lo tanto negarse a tomar medicamentos. Su pensamiento puede estar tan desorganizado que se olvida de tomar sus dosis diarias. Familiares y amigos pueden estar mal informados y aconsejar incorrectamente que suspenda el tratamiento cuando se siente mejor. El médico puede olvidarse de preguntar con qué frecuencia toma sus medicamentos, y puede negarse a cambiar la dosis o a iniciar un tratamiento nuevo cuando el paciente lo solicita. Algunos pacientes opinan que los efectos secundarios de los medicamentos son peores que la enfermedad. El abuso de

substancias puede interferir con la eficacia del tratamiento y puede llevar a que el paciente deje de tomar los medicamentos. El cumplimiento se vuelve aún más difícil cuando a estos factores se les añade un régimen de tratamiento complicado.

Pero hoy en día hay diferentes estrategias para que los pacientes tomen su tratamiento, por ejemplo se han diseñado fármacos de acción prolongada como son: haloperidol, flufenazina, perfenazina y otros, están disponibles en formas inyectables, así elimina la necesidad de tomar pastillas a diario. También podemos optar por apuntar en un calendario, usar cajas para píldoras (cajas con compartimientos para cada día de la semana) sirven para que los medicamentos se tomen correctamente. Otras estrategias son el uso de alarmas que suena para recordar al paciente que debe tomar el medicamento, y el sincronizar la administración de medicamentos con eventos de rutina como las comidas. Estos procedimientos simples sirven para que el paciente cumpla con el horario de tomar los medicamentos. Cuando los familiares colaboran para que observen los horarios de administración de los medicamentos orales, se mejora el cumplimiento.

Es necesario motivar a los pacientes para que continúen tomando sus medicamentos correctamente. Además de estas estrategias, la educación del paciente y la familia acerca de la esquizofrenia, sus síntomas y los medicamentos son partes importantes del tratamiento y favorecen el cumplimiento del mismo.

Además debemos recordar que no sólo se usan neurolépticos sino que también se utilizan otros psicofármacos en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia, como son los antidepresivos si se presentan cuadros depresivos, ansiolíticos e hipnóticos, si es necesario, etc.

a) Ventajas de los nuevos antipsicóticos o neurolépticos

En un estudio de 8 semanas de comparación doble ciego de Quetiapina y Risperidona, se estudió la relación entre la medida basada en el rendimiento de la competencia social, rendimiento en test neuropsicológicos y una medida de la cognición social. Una simple medida de la capacidad funcional puede cambiar durante el curso de breves ensayos clínicos, y estos cambios están asociados con cambios en el rendimiento de test neuropsicológicos. El desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de los daños cognitivos y problemas funcionales asociados requiere de una investigación multidimensional que utilice información integrada de la farmacología preclínica, neurociencia cognitiva y neurofarmacología clínica (Harvey, Keefe, Patterson, Heaton y Bowie 2009).

Otros autores presentan un estudio piloto para evaluar los efectos de la Risperidona durante seis semanas en cuatro familiares no psicóticos de pacientes con esquizofrenia que muestran un patrón de síntomas negativos y déficits neuropsicológicos (en atención y memoria de trabajo, a largo plazo de la memoria verbal y funciones ejecutivas). Las medidas clínicas y médicas fueron evaluadas antes,

durante y después del tratamiento. Tres de los sujetos mostraron reducciones sustanciales en los síntomas negativos, y el otro mostró reducciones modestas. Todos los sujetos mostraron mejoras sustanciales en algunas pruebas de atención y la memoria de trabajo. Los efectos secundarios de la Risperidona fueron temporales y leves. Los resultados apoyan la hipótesis de que los déficits en clínica en familiares no psicóticos de 1er-grado de las personas esquizofrénicas son identificables (Purdon, Jones, Stip, Labelle, Addington, David y Breier, 2000).

El tratamiento con Risperidona ha demostrado disminuir significativamente la intensidad de los síntomas esquizofrénicos y mejorar los resultados en todas las pruebas neuropsicológicas aplicadas. Dichos resultados pueden sugerir un sustrato neurobiológico común de los síntomas negativos y cognitivos, que se refleja en la patología de la corteza prefrontal y en la respuesta terapéutica a los antipsicóticos atípicos (Bilder, Volavka, Czobor, Kennedy, Goldman, Sheitman, et al., 2002).

Por su parte la Quetiapina mejora la psicosis y el estado de ánimo y sin provocar síntomas extrapiramidales. También tiene efectos beneficiosos en las habilidades cognitivas, razonamiento verbal y habilidades en particular la fluidez y la memoria inmediata (Goff, Leahy, Berman, Posever, Herz, Leon, Johnson y Lynch, 2001). Algunos autores han evaluado la eficacia de la Olanzapina en el funcionamiento neurocognitivo en 134 sujetos. Tras el cambio a Olanzapina, hubo una mejoría estadísticamente significativa de la función cognitiva en los 3 dominios principales probado y no un empeoramiento significativo de la memoria o cualquier medida de la

función ejecutiva (Braff y Light, 2004). La Olanzapina produjo un aumento sustancial en las habilidades cognitivas mayor que la observada con la Risperidona o Haloperidol (Tracy, Monaco, Giovannetti, Abraham y Josiassen, 2000). Los déficit neuropsicológicos parecen ser un predictor importante de resultado psicosocial en pacientes con esquizofrenia. Los antipsicóticos de segunda generación han mostrado resultados más prometedores en el tratamiento de los déficits neuropsicológicos de los antipsicóticos convencionales (Borkowska, Araszkiwicz, Rajewski y Rybakowski, 2002).

b) Evidencias sobre los fármacos antipsicóticos

Son muy numerosos los estudios que avalan la utilidad de la intervención psicofarmacológica en el rendimiento cognitivo de estos pacientes. Por ejemplo, González-Blanch, et al., (2006) analizaron el rendimiento en cinco dominios cognitivos en personas con esquizofrenia de aparición temprana: atención, rapidez visomotora, memoria declarativa, memoria de trabajo y función ejecutiva. Los autores constataron cómo tras los primeros tres meses de tratamiento con antipsicóticos, el rendimiento de los pacientes alcanzó al de los sujetos control en función ejecutiva y memoria verbal inmediata. Sin embargo, el rendimiento en memoria de trabajo, atención sostenida, rapidez visomotora y recuperación demorada de la memoria verbal permaneció por debajo del grupo control. Los cambios cognitivos encontrados acentúan la importancia de la evaluación del funcionamiento neurocognitivo en las fases tempranas de la esquizofrenia.

Partiendo de la premisa de que la esquizofrenia está asociada con déficit en la inhibición cortical, se ha demostrado que los medicamentos antipsicóticos puede actuar mejorando esta actividad (Weiss, Bilder y Fleischhacker, 2002).

Como también indicáramos en páginas previas, las mejoras derivadas de la medicación no sólo se ponen de manifiesto en hallazgos de laboratorio sino también en estudios de seguimiento en la vida real. Así, la adhesión al tratamiento farmacológico está asociada con mejores resultados en pacientes con esquizofrenia, según han puesto de manifiesto estudios de seguimiento (Breier, Schreiber, Dyer y Pickar, 1991; Ferdinandi, Yoottanasumpun, Pollack y Bermanzohn, 1998; Rosen y Garety, 2005).

Los antipsicóticos atípicos han demostrado producir mejoras en pacientes con esquizofrenia negativa (Saletu, Kufferle, Grunberger, Foldes, et al., 1994). La medicación antipsicótica puede no obstante producir efectos secundarios negativos, relacionados con habilidades como la fluidez verbal (Oades, Rao, Bender, Sartory y Muller, 2000). También se reconoce el papel potencial de la regulación de los receptores de glutamato en la esquizofrenia (Puente y Tune, 1996; Ishimaru, Kurumaji y Toru, 1996).

Los medicamentos neurolépticos no parecen afectar a los resultados obtenidos en una prueba de ejecución continua (Tsuang, Stone, Seidman, Faraone, Zimmet, Wojcik, Kelleher y Green, 1999). Otros estudios indican que la reducción de

neurolépticos se encuentra asociada con mejoras en algunas tareas de precisión y de reconocimiento verbal, lo que lleva a los autores a sugerir que los neurolépticos pueden interferir con el rendimiento del hemisferio izquierdo (Joseph, 1993; Seidman, Pepple, Faraone, Kremen, William et al., 1993). Parece además que los neurolépticos permiten obtener reducciones en la sintomatología clínica en los rápidos respondedores a esta medicación (Petrie, Faustman, Moses, Lombrozo, et al., 1990). Finalmente, otros trabajos indican que mientras los síntomas específicos de la esquizofrenia interfieren con el rendimiento en pruebas como el WCST, la medicación neuroléptica no parece afectar al rendimiento. Por otro lado, la medicación anticolinérgica afectó al rendimiento en el WCST de una pequeña submuestra (Ragland, Censits, Gur, Glahn et al., 1996). Los déficits cognitivos parecen ser objetivos prometedores para una nueva "tercera" generación de medicamentos para tratar la esquizofrenia (Bilder, Volavka, Czobor, Kennedy, Goldman, et al., 2002).

3. Abordaje psicoterapéutico de la esquizofrenia

En una revisión de la eficacia de las intervenciones psicosociales basadas en la evidencia, para personas con esquizofrenia, Guimón (2005), agrupa las intervenciones en: 1) psicoterapia individual, 2) psicoterapia comunitaria. El autor (Guimón, 2005) indica que la psicoterapia individual de orientación psicoanalítica ha mostrado una limitada utilidad en este trastorno. No obstante, existe un acuerdo general en que la comprensión dinámica de la psicopatología del paciente y sus relaciones con la familia y redes sociales puede ser de utilidad (Fenton y Schooler, 2000).

Por otro lado, estudios aleatorizados recientes han demostrado que la psicoterapia analítica puede producir mejoras en el funcionamiento social y profesional de algunas personas con esquizofrenia que de otra manera no mejoraron (Hogarty, Kornblith y Greenwald, 1997). Sin embargo, Malmberg y Fenton (2002) en una revisión de los efectos de la psicoterapia psicodinámica individual para personas con esquizofrenia concluye que aunque este enfoque puede tener más aceptación entre las personas que una terapia más cognitiva, la evidencia actual no apoya el uso de estas técnicas para personas hospitalizadas con esquizofrenia.

Por lo que se refiere a las intervenciones cognitivo conductuales (Guimón, 2005), de acuerdo con Roder et al., (Roder, Zorn, Muller y Brenner, 2001), es posible distinguir tres periodos en el desarrollo y refinamiento del entrenamiento en habilidades sociales para personas con esquizofrenia. En la década de 1960 el entrenamiento se centraba en el condicionamiento operante (p.ej. economía de fichas). En la década de 1970 se introdujo el aprendizaje social para mejorar las habilidades no verbales y conversacionales, así como la expresividad emocional. En la actualidad, se han introducido métodos cognitivos para el entrenamiento en habilidades sociales y vida independiente (Lieberman, 1986) así como técnicas para mejorar la atención, memoria y aprendizaje verbal. En esta línea se han desarrollado módulos de rehabilitación cognitiva como la denominada Terapia Psicológica Integrada (IPT) (Brenner y Pfammatter, 2000). Numeras publicaciones apoyan además la eficacia de estas intervenciones para modificar las ideas delirantes y alucinaciones de estos

pacientes (p.ej. Garety y Freeman, 1999; Garety, Kuipers, Fowler, Freeman y Bebbington, 2001; Morrison, 1998; Perona y Cuevas, 2002). Sin embargo autores como Suslow et al., (2001) en una revisión de la literatura sobre el funcionamiento atencional concluyen que existe evidencia poco concluyente sobre la eficacia del entrenamiento en atención en personas con esquizofrenia.

Revisiones Cochrane de la evidencia empírica disponible cuestionan (Cormac, Jones y Campbell, 2002) la eficacia de la terapia cognitivo conductual en la reducción de recaídas y readmisiones, frente a tratamientos estándar. Sin embargo, un tratamiento derivado de esta orientación cognitivo conductual, denominada Tratamiento en Comunidad Asertiva (ACT) ha mostrado en una revisión Cochrane (Marshall y Lockwood, 2002) ser efectivo a la hora de conseguir que los pacientes mantengan el contacto con los servicios.

Por otro lado, también hay que indicar que según otros estudios, el empleo de un enfoque cognitivo conductual parece no tener efectos, ni beneficiosos ni adversos, en el tratamiento psicológico de la conducta suicida de estos pacientes. Por ello se sugiere poner en marcha estrategias de intervención destinadas especialmente al abordaje de dicha conducta suicida y de sus antecedentes para reducir sustancialmente el riesgo de aparición de esta conducta (Tarrier, Haddock, Lewis, Drake y Gregg, 2006).

Por lo que se refiere a las técnicas psicoeducativas (Guimón, 2005), persiguen la adherencia a la prescripción farmacológica, incluyendo información para prevenir el uso inadecuado de la medicación (Amenson y Liberman, 2001; Thornicroft y Susser, 2001). Estas intervenciones parecen eficaces para reducir las recaídas y mejorar la adherencia al tratamiento (Pekkala y Merinder, 2002).

Guimón (2005) revisa también la terapia “personal” (Hogarty et al., 1997) y la “terapia de crecimiento cognitivo (Thornicroft y Susser, 2001) que constituyen intervenciones de larga duración que permiten al paciente adquirir plena conciencia de sus estados emocionales mediante psicoeducación y técnicas de terapia conductual. Estas terapias parecen mejorar el ajuste social e incluso las alucinaciones auditivas (p.ej. Perona y Cuevas, 1997) pero pueden incrementar la tasa de recaídas psicóticas en pacientes que viven independientemente. Por último, la terapia familiar se ha mostrado útil para el tratamiento de pacientes en su propio entorno, y pare reducir las recaídas. Las técnicas no se basan tanto en el modelo sistémico (que asume que las alteraciones en la comunicación familiares pueden producir esquizofrenia (sino en técnicas psicoeducativas (que explican los síntomas y las opciones terapéuticas a la familia). Se basan en el hecho de que la presencia del paciente produce alteraciones en la familia, especialmente en aquellas que tienden a adoptar actitudes excesivamente emocionales (Guimón y Cuperman, 1982).

Las intervenciones familiares parecen contribuir al mantenimiento de estos pacientes en la comunidad (Dixon, Adams, y Lucksted, 2000), sin embargo, revisiones

Cochrane de estudios con adecuado control experimental (Pharoah, Mari, y Streiner, 2002) arrojan resultados poco concluyentes. Más recientemente (Pharoah, Mari, Rathbone y Wong 2006) siguen encontrando resultados como definitivos.

En cuanto a la psicoterapia comunitaria, Guimón (2005) alude en primer lugar a la psicoterapia de grupo que demuestra una elevada eficacia en el desarrollo de habilidades sociales y estrategias de afrontamiento del estrés, posiblemente porque el grupo ofrece experiencias de socialización y modelos conductuales. No obstante, la revisión de estudios con adecuado control experimental ofrece resultados inconclusos (Scott y Dixon, 1995). En segundo lugar, respecto a las comunidades terapéuticas que se ponen en marcha en centros hospitalarios, unidades de salud mental, etc., ya sea para pacientes ingresados o ambulatorios, ha mostrado su utilidad para reducir la duración de las hospitalizaciones así como las dosis de medicación antipsicótica (Moos, 1997; Nieminen, Isohanni, y Winblad, 1994; Shepherd y Murray, 2001). Respecto a las terapias llevadas a cabo en unidades psiquiátricas de corta estancia, ayudan a los pacientes a manejar el nivel elevado de estrés derivado de las estancias cortas, sintomatología aguda, hetero y autoagresión, espacio limitado, altas rápidas, etc. (Guimón, 2005).

Dentro del movimiento más amplio de la psiquiatría comunitaria (Villalta y Ochoa, 2007) han surgido alternativas terapéuticas como la Terapia Facilitada por Animales (TFA) que parecen ofrecer resultados alentadores en la mejora de habilidades cognitivas y sociales (Barak, Savorai, Mavashev y Beni, 2001). No obstante,

es necesario desarrollar un mayor número de estudios con adecuado control metodológico para avalar la eficacia de estas intervenciones (Villalta y Ochoa, 2007).

También en la actualidad se defiende el uso de la denominada intervención motivacional (Palma et al., 2007). Esta intervención es entendida como un conjunto de estrategias integradas en un estilo (a su vez entrelazadas) en intervenciones específicas como el entrenamiento en habilidades sociales o la terapia de resolución de problemas (Kemp, Kirov, Everitt, Hayward y David, 1998; Swanson, Pantalón y Cohen, 1999; Bellack y Diclemente, 1999; Barrowclough et al., 2001; Haddock et al., 2003; Tsuang et al., 2004). Otros estudios parten de una visión más específica en la que entienden la intervención motivacional como un modelo concreto (y no sólo un estilo de intervención) (Baker et al., 2002, Graeber, 2003, Brown et al., 2003; Steinberg, Ziedonis, Krejci y Brandon, 2004). Respecto a la eficacia de estas intervenciones, un 90% obtienen mejores resultados que los grupos controles o de comparación, el 55% de los cuales son estadísticamente significativos, por lo que se puede decir que es una intervención efectiva para ayudar al cambio de conductas de los pacientes que sufren esquizofrenia (Palma et al., 2007).

Según Vallina y Lemos (2001), a lo largo del pasado siglo, la aplicación de tratamientos psicológicos a la esquizofrenia ha seguido un curso irregular. Sus orígenes se encuentran dominados por la visión organicista de la psiquiatría representada por Kraepelin, quien consideraba que la desintegración de la personalidad era una consecuencia inevitable del deterioro cognitivo de la psicosis. Posteriormente el

psicoanálisis, consideraba a la demencia precoz como una neurosis narcisista donde la transferencia y el tratamiento analítico no eran posibles. En la actualidad, el desarrollo de múltiples modalidades psicológicas de intervención ha significado un cambio en la atención desde los procesos de rehabilitación o mejoría de las incapacidades secundarias a los síntomas, a centrarse en los propios síntomas.

Continuando con la revisión efectuada por los mencionados autores, (Vallina y Lemos, 2001) en la primera época, que abarca los años 1960 y comienzos de 1970, las intervenciones se basaban en los principios del condicionamiento operante. La década de 1970 y principios de 1980 se caracterizó por la introducción de los tratamientos familiares y de los procedimientos de entrenamiento en habilidades sociales e instrumentales con los pacientes. Finalmente, en la década de 1990 se ha producido la consolidación de estas dos modalidades de intervención junto a la introducción y desarrollo de las terapias cognitivo-conductuales para el tratamiento de síntomas psicóticos residuales (p.e. Birchwood y Cochrane, 1990).

Los ámbitos de intervención cognitivo-conductual en las psicosis (Davidson, Lambert y McGlashan, 1998), comprenden diversas áreas, como la predisposición a la desorganización aguda, las distorsiones perceptivas, el deterioro de la atención, memoria, razonamiento diferencial y juicio social, los trastornos emocionales y deterioro en la regulación del afecto, la incapacidad social y la distorsión del sentido del yo y de los demás.

Los principales avances en las estrategias de tratamiento para la esquizofrenia se han desarrollado y refinado basándose en el modelo de vulnerabilidad-estrés, que muestra cómo interactúan los estresores ambientales con la vulnerabilidad biológica para producir la psicopatología y las incapacidades psicosociales secundarias propias de la esquizofrenia (Falloon, Held, Roncone, Coverdale, y Laintlaw, 1998; Nuechterlein, 1987; Nuechterlein y Subonick, 1998). Este modelo se orienta hacia un doble objetivo; por un lado, el desarrollo y fortalecimiento de los factores que permiten una óptima protección de la persona (y que incluyen el tratamiento farmacológico, las habilidades personales de afrontamiento y de autoeficacia, la capacidad cognitiva de procesamiento y el apoyo familiar y social). Por otro, la disminución o eliminación de los estresores ambientales y de la vulnerabilidad biológica subyacente (Birchwood, Hallet, y Preston, 1989; Wykes, Tarrier y Lewis, 1998).

De los tratamientos psicosociales nacidos al amparo de este modelo, las siguientes modalidades de intervención cuentan con el apoyo experimental más fuerte: el modelo de tratamiento comunitario asertivo de manejo de casos, los procedimientos de empleo protegido para la rehabilitación laboral, las intervenciones familiares, el entrenamiento en habilidades y en automanejo de la enfermedad, la terapia cognitivo-conductual para síntomas psicóticos y el tratamiento integrado para pacientes de diagnóstico dual, especialmente por consumo de drogas (Mueser y Bond, 2000).

Existe numerosa evidencia de la eficacia de la intervención psicológica y de tipo psicoeducativa, en esta población (Bellack y Mueser, 1993; Penn y Mueser, 1995; Penn y Mueser, 1996; Perona y Cuevas, 1997, 2002; Slade y Haddock, 1996; Vallina et al., 1998). Vallina y Lemos (2001) identifican el desarrollo de cuatro grandes modalidades de tratamiento psicológico durante las últimas décadas: las intervenciones psicoeducativas familiares, el entrenamiento en habilidades sociales, las terapias cognitivo-conductuales para los síntomas psicóticos, y los paquetes integrados multimodales (Roder, Brenner, Hodel y Kienzie, 1996).

Bleuler señaló que la mejor manera para establecer una buena relación terapéutica con una persona con esquizofrenia es considerarlo como un ser humano y tratarlo como tal, en vez de considerarlo como algo extraño e inteligible, como un loco. En la Fase aguda se trata de mostrarles comprensión ante la angustia que están viviendo, así como de ofrecerles un entorno de apoyo, cordial y tranquilizador, acompañado de un tratamiento farmacológico.

Cuando cede la etapa aguda, podemos llevar a cabo psicoterapia de apoyo individual o de grupo, e incluso pueden estar indicadas las terapias de familia o de modificación de conducta. La psicoterapia individual incluye sesiones programadas con regularidad que pueden centrarse en problemas actuales o pasados, experiencias, pensamientos, sentimientos o reacciones personales. Estudios recientes indican que tanto la psicoterapia individual como los métodos cognitivo-conductuales, pueden ser beneficiosos para los pacientes ambulatorios.

En el caso de pacientes cronicados y que por tanto, poseen síntomas negativos, lo más eficaz son las terapias ocupacionales y recreativas, con las que van a estructurar su tiempo, aumentar su autoestima y se preparan para reintegrarse lo mejor posible a su vida social.

Es importante conocer que cuando los pacientes son dados de alta del hospital la mayoría de ellos quedan al cuidado de sus familias, por lo tanto debemos hacerles llegar a la familia todos los conocimientos acerca de los desafíos y problemas asociados a la enfermedad. También es útil que los familiares aprendan maneras de minimizar las recaídas, como son las estrategias para asegurar el cumplimiento del tratamiento. Es necesario que los familiares conozcan los servicios disponibles para asistirles durante el período posterior a la hospitalización. El educar a la familia en todos los aspectos de la enfermedad y su tratamiento se llama "psico-educación familiar". La psico-educación familiar incluye aprender estrategias para manejar la enfermedad y técnicas de solución de problemas. Estos conocimientos son útiles para poder relacionarse mejor con el enfermo y así lograr que el paciente se mantenga en el mejor estado posible.

Existen también los llamados grupos de autoayuda para los familiares que tienen que afrontar una esquizofrenia. Aunque no son liderados por un terapeuta profesional, estos grupos son terapéuticos a través del mutuo apoyo que se brindan los miembros. El compartir experiencias con personas que están en una situación parecida proporciona consuelo y fortaleza. Los grupos de autoayuda también pueden

desempeñar otras funciones importantes, tales como solicitar que se hagan estudios de investigación y exigir que existan tratamientos adecuados en los hospitales y clínicas. Si en vez de actuar individualmente los pacientes se unen para actuar como grupo, ellos hacen presión para que la sociedad elimine el estigma en contra de los enfermos mentales. Los grupos también tienen un papel importante para hacer que el público tome conciencia de los casos de abuso y discriminación.

No olvidemos que el paciente se mueve dentro de una sociedad y por lo tanto no es sólo la familia la que va a rodear al paciente sino que va a verse influenciado por toda la comunidad, independientemente del rol que él mismo ejerce en la sociedad.

A veces sólo la familia y personas cercanas al enfermo tienen conocimiento del comportamiento y de sus ideas extrañas. Los familiares y amigos deben hablar con el profesional que lo evalúa a fin de que se tenga en consideración toda la información relevante, dado que el enfermo puede no ofrecer voluntariamente dicha información.

Existen diferentes terapias y tratamientos para el abordaje de la esquizofrenia, trabajar mediante actividades en grupo, técnicas gratificantes y educativas del trato social, etc., pueden ser de gran apoyo. Su escalonamiento progresivo va desde la configuración de pequeños grupos para jugar o realizar tareas cooperativas hasta el entrenamiento en habilidades sociales específicas, como pedir favores, aceptar críticas, habilidades conversacionales. Además, el uso de instrumentación de rehabilitación cognitiva perteneciente al campo de la exploración neuropsicológica

serán cada vez más el enfoque preferido para la investigación de la naturaleza, la neurobiología y la genética de los trastornos cognitivos en la esquizofrenia en los próximos años (MacDonald y Carter, 2002). Debemos tener presente que la diversidad en las presentaciones de la esquizofrenia refleja una combinación de continuidad en la gravedad de la enfermedad con un número de subtipos significativa y estable (Seaton, Goldstein y Allen, 2001).

4. Exploración y Rehabilitación cognitiva

Los diferentes programas de rehabilitación cognitiva se centran en áreas que, como hemos expuesto previamente, suelen encontrarse afectadas en esta población, como son la atención/concentración, memoria y función ejecutiva. Todo ello dentro de un tratamiento integrado de mejora las habilidades para la vida diaria (Delahunty y Morice, 1993; Delahunty et al, 2002; Dickinson, Tenhula, Morris, Brown, Peer, Spencer, Li, Gold y Bellack, 2010; Hodge, Siciliano, Withey, Moss, Moore, Judd, Shore y Harris, 2010; Reeder et al, 2004; Wykes y Reeder, 2005; Wykes, Reeder, Corner, et al., 1999, 2003; Wykes, Reeder, Landau, Everitt, Knapp, Patel y Romeo, 2007).

Existe una sustancial heterogeneidad entre pacientes y una remarcable estabilidad en las funciones cognitivas de estos, lo cual ha contribuido al establecimiento de modelos neurobiológicos de esquizofrenia y ayuda a reducir el estigma social asociado con modelos puramente psicógenos. De ahí que se acentúe la primacía de las funciones cognitivas sobre los síntomas psicopatológicos como

determinantes de la capacidad funcional e independencia del día a día. En consecuencia, se están realizando importantes esfuerzos para desarrollar medicación centrada en los déficits cognitivos (Palmer, Dawes y Heaton, 2009), así como para desarrollar estrategias y recursos de entrenamiento útiles, como los basados en el aprendizaje sin errores, para compensar los déficits neurocognitivos (Kern, Green, Mintz y Liberman, 2003).

La esquizofrenia de inicio tardío es, probablemente, un subtipo distinto neurobiológico de la esquizofrenia. Los autores proponen un nuevo modelo conceptual para el nivel de funcionamiento en las diferentes etapas de la vida en la esquizofrenia de aparición tardía (Gold, Queern, Iannone y Buchanan, 1999). Los datos sugieren que la evaluación clínica de los síntomas no es útil para predecir el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia (Zakzanis, Kielar, Young y Boulos, 2001). Como plantea Bilder (2009), todavía quedan muchas cuestiones que resolver sobre la neurobiología de la esquizofrenia.

Actualmente, procedentes de disciplinas como la neuropsicología o la logopedia, existen programas de rehabilitación centrados en el trabajo con estos déficits en los que se pueden producir una importante mejoría. También va abriéndose un nuevo campo en el desarrollo de nuevas técnicas orientadas a la restauración, sustitución y/o compensación del deterioro. Con todo, la buena adherencia al tratamiento, la correcta toma de la medicación, la asistencia a las sesiones terapéuticas y un hábito de vida saludable, siguen siendo las mejores estrategias para

evitar un deterioro generalizado y constante de las capacidades mentales de estos pacientes.

Si bien, la evidencia existente parece indicar que la rehabilitación cognitiva puede mejorar las funciones sobre las que se trabaja (Krabbendam y Aleman, 2003), los estudios difieren en cuanto a la generalización de los beneficios obtenidos, a otras tareas y funciones distintas a las entrenadas (Green et al, 2000; Wykes y Reeder, 2005; Wykes, Reeder, Corner, et al., 1999, 2003). Por otro lado, teniendo en cuenta que en la esquizofrenia suelen conservarse íntegros el aprendizaje procedimental y la memoria implícita, por ser procesos que no requieren del control emocional, es útil el empleo de técnicas que recurren al aprendizaje implícito (i.e. modelado y aprendizaje sin errores), como estrategias de entrenamiento. Dichas estrategias han demostrado su eficacia para la mejora de la memoria y la atención sostenida (Green et al, 2000; Krabbendam y Aleman, 2003; Wykes y Reeder, 2005; Wykes, Reeder, Landau, Everitt, Knapp, Patel y Romeo, 2007).

La evaluación neuropsicológica, que cubre una amplia gama de ámbitos funcionales de las principales dimensiones de la conducta, tiene un papel importante en la identificación y alteración de las capacidades conservadas, en la predicción de resultados, y en la planificación del tratamiento (Ilonen, Taiminen, Karlsson, Lauerma, Leinonen y Wallenius, 2004). Por ejemplo, el Behavioural Evaluation Syndrome Dysexecutive (BADS) y el Card Sorting Test (MCST) presentan correlaciones moderadas con el funcionamiento diario (Himelhoch, Taylor, Goldman y Tandon, 1996). Por su

parte, la batería para la evaluación neuropsicológica de Estado (RBANS) es un útil instrumento de evaluación cognitiva en la esquizofrenia y puede ser un indicador útil del pronóstico (Krabbendam, de Vugt, Derix y Jolles, 1999). También parece que la batería de pruebas compuesta por las pruebas de Vocabulario, Información, Dígitos, y Comprensión del WAIS-R, y la prueba de Organización Visual Hooper son las pruebas más sensibles para la diferenciación de diagnósticos entre los pacientes con Demencia Frontotemporal (FTD) y las personas con esquizofrenia de aparición tardía (Metz, Johnson, Pliskin y Luchins, 1994).

Sin embargo, la controversia sobre la interpretación de los resultados neuropsicológicos en la esquizofrenia puede atribuirse en parte a las cuestionables propiedades psicométricas de las pruebas de evaluación, tanto en lo referido a su estructura factorial como a su baremación, sensibilidad y especificidad (Binks y Gold, 1998). De hecho, en la revisión efectuada por Terrasa y Pérez sobre los instrumentos utilizados para la evaluación del constructo “esquizofrenia”, los autores planean que uno de los aspectos que más dificultan la evaluación y definición de la “esquizofrenia” sea precisamente la falta de acuerdo a la hora de utilizar instrumentos y métodos de evaluación (Terrasa y Pérez, 1998). De ahí la importancia de contar con instrumentos de evaluación validados con diferentes poblaciones, y que hayan demostrado su utilidad diagnóstica y como herramienta de ayuda para planificar la intervención.

La rehabilitación de los pacientes con esquizofrenia tiene por objetivo mantener el funcionamiento presente o ayudar a los pacientes con sus habilidades

preexistentes. La incorporación de la rehabilitación cognitiva en la práctica clínica supone centrarse en el tratamiento de los déficits funcionales asociados al deterioro cognitivo, más que en la eliminación del deterioro cognitivo en sí, lo pudiera ser demasiado ambicioso (Krabbendam y Aleman, 2003). La esquizofrenia requiere tratamientos de rehabilitación cognitiva. Éstos se deben basar en la comprensión teórica de los déficit de la esquizofrenia y en la evaluación neuropsicológica (Flesher, 1990). Por ejemplo, Eckman y cols. (2000) sugieren que los síntomas de desorganización en la esquizofrenia se asocian con problemas en el rendimiento en pruebas neuropsicológicas y con el deterioro de la capacidad para mejorar el rendimiento de pruebas siguiendo las instrucciones del rehabilitador (Eckman y Shean, 2000).

Volviendo a los déficits neuropsicológicos del paciente y en consonancia con la hipótesis de la disfunción frontal en la esquizofrenia, dichos pacientes tienden a mostrar un déficit neuropsicológico perseverante, sin embargo, algunos son capaces de superar parcialmente este déficit cuando se da el refuerzo verbal (Everett, Lavoie, Gagnon y Gosselin, 2001). Además, no todos los estudios son coincidentes y así, en un trabajo realizado por Kirkpatrick y cols. (1986) compararon los resultados de las pruebas neuropsicológicas, de pacientes ambulatorios con esquizofrenia con otros pacientes con antecedentes de psicosis. Los sujetos completaron el subtest de dígitos de la WAIS-R, la prueba de detección de la Afasia de la batería neuropsicológica de Halstead-Reitan y la escala visual de la Luria. Después de controlar otras causas

conocidas de deterioro cognitivo, las personas con esquizofrenia no mostraron deterioro cognitivo en comparación con los otros pacientes (Kirkpatrick, Johnson, McGuire y Fletcher, 1986). Para resolver estos resultados contradictorios, otros autores están centrando su trabajo en comparar las características de los pacientes esquizofrénicos con y sin déficits, de acuerdo con las teorías que plantean la existencia de diferentes cuadros dentro de la categoría de esquizofrenia (Tiryaki, Yazici, Anil, Kabakci, Karaagaoglu y Gogus, 2003). Por ejemplo, en un estudio de meta-análisis en el que se comparan pacientes con y sin déficit en cuanto a la severidad de la sintomatología positiva, desorganización, síntomas negativos, síntomas afectivos y total de síntomas psiquiátricos, se encontró que los pacientes con déficit mostraban síntomas afectivos menos severos y síntomas de desorganización más severos, así como síntomas negativos mucho más severos (Cohen, Brown y Minor, 2010).

La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado, entre otros aspectos, por presentar deficiencias cognitivas a las que la investigación ha prestado una gran atención en las últimas décadas. En este ámbito, un gran número de estudios se han centrado en desórdenes en procesos cognitivos no sociales: funcionamiento ejecutivo, atención o memoria. Diferentes estudios hacen hincapié en este aspecto, planteando diversos resultados. Por ejemplo, Koren y cols., (2005) evalúan las bases neuropsicológicas de la competencia para otorgar consentimiento informado hacia el tratamiento en el primer estadio de la esquizofrenia y su relación con el rendimiento cognitivo vs metacognitivo. Encontraron que la capacidad para ofrecer consentimiento

informado estaba más fuertemente relacionada con los déficit metacognitivos que cognitivos per se (Koren, Poyurovsky, Seidman, Goldsmith y Klein, 2005). De un modo similar, Moser y cols., (2002) examinaron la capacidad de sujetos con esquizofrenia y sujetos con VIH de proveer consentimiento informado y encontraron que los pacientes con esquizofrenia puntuaron peor en algunos aspectos de la capacidad de decisión (Moser, Schultz, Arndt, Benjamín, Fleming, Brems, Paulsen, Appelbaum y Andreasen, 2002).

Otras conclusiones interesantes vinculan la neurocognición a los déficit de identificación de olor, que puede llegar a ser un referente fundamental para la investigación de la esquizofrenia (Goudsmit, Wolitzky, Seckinger, Corcoran, Stanford, Rosenfield, Goetz y Malaspina, 2004). Estudios recientes se están centrando en la identificación de la esquizotaxia o marcadores neurocognitivos de riesgo para los trastornos del espectro esquizofrénico, de cara a la prevención temprana (p.ej. Lemos, Paíno, Inda y Besteiro, 2004).

Liberman (1997) insiste en el uso de las evaluaciones de la memoria verbal en lugar de puntuaciones de los síntomas psicóticos a los resultados de una mejor estimación de la inclusión en la comunidad. Los resultados de Green y cols., sugieren la importancia de combinar la motivación con el entrenamiento en resolución de problemas (Green, Satz, Ganzell y Vaclav, 1992). Summerfelt y otros (1991) investigaron la influencia del refuerzo monetaria en la ejecución en WCST de varones con esquizofrenia y encontraron que éste redujo los errores repetitivos o

perseverantes y produjo un aumento de las respuestas correctas. Por tanto se concluyó que los errores repetitivos o perseverantes se asociaban con la motivación y con factores cognitivos (Summerfelt, Alphas, Wagman, Funderburk, Hierholzer y Strauss, 1991).

Como anteriormente comentamos, las intervenciones en rehabilitación cognitiva se han de llevar a cabo dentro de un tratamiento integrado de entrenamiento en habilidades de vida diaria. Concretamente, es de gran importancia para el favorable desarrollo de la enfermedad, el impulso de habilidades sociales que potencien vínculos de integración en la sociedad. De hecho, diferentes estudios plantean la importancia de trabajar con la red social (Baas, Van't, Aleman y Kahn, 2008). Otros estudios se centran en identificar las variables neurocognitivas asociadas con la remisión de los síntomas y la restauración del funcionamiento social y vocacional en estos pacientes. En este sentido, parece que el funcionamiento del lóbulo frontal se encuentra asociado con tal recuperación (Kopelowicz, Liberman, Ventura, Zarate y Mintz, 2005). Estos y otros resultados avalan la importancia de la evaluación neuropsicológica que permitirá disponer de información clínica de interés para el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes con esquizofrenia de muy diferentes culturas (Ihara, Berrios y McKenna, 2000).

Milev y cols. (2005) desde esta misma perspectiva concluyeron que el funcionamiento psicosocial global es predicho por los síntomas negativos y por la atención. La memoria verbal fue predictor significativo del rendimiento en las

actividades recreativas. Los déficits en las relaciones interpersonales fueron predichos por los síntomas negativos y por la memoria verbal, mientras que la atención y los síntomas negativos fueron predictores del rendimiento en el trabajo (Milev, Ho, Arndt y Andreasen, 2005). Estos estudios plantean pistas claves para la rehabilitación cognitiva y por tanto, psicosocial.

Otros estudios profundizan en la relación entre los dominios cognitivos y los aspectos sociales. Por ejemplo, Smith, Hull et al., (1999) documentaron la influencia relativa de los déficit de comprensión, el funcionamiento neurocognitivo (FNC), y los síntomas psicóticos en el ajuste social general de pacientes con esquizofrenia. Fueron documentados los niveles de los síntomas, el FNC (procesamiento de la información, la memoria y funcionamiento ejecutivo), y la conciencia de ellos. La adaptación social se evaluó en tres ámbitos: el cumplimiento del tratamiento, la conducta social y la calidad de vida subjetiva. Los análisis de regresión pusieron de manifiesto que el cumplimiento del tratamiento se vio especialmente influenciado por la capacidad de comprensión y los déficit de la conducta social se encontraron asociados con el trastorno del pensamiento y con el FNC (Smith, Hull, Goodman, Hedayat-Harris, Willson, Israel y Munich, 1999). También los trabajos de Lysaker y cols. (1996) proporcionan pruebas adicionales de la relación entre la función psicosocial y el deterioro cognitivo, y sugieren que el reentrenamiento cognitivo o estrategias conductuales que ayudan a evitar el déficit puede ser un componente útil en las intervenciones de rehabilitación

destinados a ayudar a las personas con esquizofrenia a participar de la vida en la comunidad (Lysaker, Bell, Bioty y Zito, 1996, 1997).

Bowie y cols. (2008) analiza las relaciones predictivas entre los dominios neuropsicológicos, la competencia funcional, la competencia social, los síntomas y el comportamiento en el mundo real en habilidades de trabajo, relaciones interpersonales y actividades en comunidad. El análisis reveló efectos de lo neuropsicológico en los resultados en el mundo real. Concretamente, encontraron que todos los dominios neuropsicológicos predecían la competencia funcional, pero sólo la velocidad de procesamiento y la atención/memoria de trabajo predijeron la competencia social. Además, en actividades de la comunidad y habilidades de trabajo mediaron estos dominios, pero sólo la competencia social predijo los comportamientos interpersonales. La atención /memoria de trabajo se encontró relacionada con las habilidades de trabajo, las funciones ejecutivas mostraron efectos directos en las relaciones interpersonales, y la rapidez de procesamiento ejerció efectos directos en las tres medidas de comportamiento en situaciones reales (Bowie, Leung, Reichenberg, McClure, Patterson, Heaton y Harvey, 2008).

Gioia y otros (2009) estudian la validez ecológica de las medidas neurocognitivas. Estos autores analizaron si había diferencias en el funcionamiento diario en comunidad en personas esquizofrénicas con alto o bajo funcionamiento cognitivo evaluados en situaciones de laboratorio. Dichos autores encontraron tales diferencias, lo que apoya la validez ecológica de esta evaluación (Gioia y Brekke, 2009).

La terapia de rehabilitación cognitiva es un término paraguas que incluye un conjunto de intervenciones caracterizadas por el empleo de un terapeuta, un ordenador y un determinado método de entrenamiento (Dickinson, Tenhula, Morris, Brown, Peer, Spencer, Li, Gold y Bellack, 2010; Wykes, Reeder, Landau, Everitt, Knapp, Patel y Romeo, 2007). Dentro de este término existen varias intervenciones si bien parece que la enseñanza del procesamiento de la información estratégica (Delahunty y Morice, 1993), es la que parece producir mayores beneficios, según indican los estudios realizados (Krabbendam y Aleman, 2003; Wykes et al, 1999, 2003). Esta terapia implica el empleo de tareas de lápiz y papel para entrenar distintas habilidades cognitivas (Delahunty et al., 2002).

La terapia se basa en tres principios generales: 1) enseñar (o facilitar el aprendizaje de) nuevas estrategias eficientes de procesamiento de información; 2) individualización de la terapia; 3) ayudar a transferir las mejoras cognitivas al mundo real. El programa consta de tres módulos: la flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y planificación (Delahunty et al, 2002; Reeder et al, 2004). Cada módulo cuenta con tareas que van desde ‘extremadamente fácil’ hasta ‘fácil’, de modo que se favorece un aprendizaje sin errores (Wykes et al, 1999; Wykes y Reeder, 2005).

Por ejemplo, tras la aplicación de este programa, Wykes y colaboradores (Wykes, Reeder, Landau, Everitt, Knapp, Patel y Romeo, 2007) evalúan las mejoras en áreas relacionadas con: a) flexibilidad cognitiva, evaluado a través del Wisconsin Card Sorting Test; b) planificación, medido con el perfil de puntuaciones del Behavioural

Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS, Wilson et al, 1996); c) la memoria de trabajo, valorado a través de la puntuación bruta total en la prueba de Dígitos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III (WAIS-III; Wechsler, 1981). También se recogieron datos sobre los síntomas positivos y negativos a través de la PANSS (Kay et al., 1987), sobre la autoestima a través de la Escala de Autoestima de Rosenberg (SES; Rosenberg, 1965) y sobre el nivel del funcionamiento social mediante la Social Behaviour Scale (Wykes y Sturt, 1986). En este estudio se encontraron mejoras que se mantenían en el seguimiento en memoria de trabajo y flexibilidad, si bien, no se encontraron mejoras significativas en planificación. También se encontraron mejoras en otras áreas como la autoestima, que podrían reflejar el patrón de crecimiento que experimentan estos pacientes tras la intervención (Twamley et al., 2003).

Una vez expuestos los aspectos relacionados con la intervención en esquizofrenia y la importancia de la exploración neuropsicológica como base para el establecimiento de predicciones sobre la evolución, la valoración de los efectos de la medicación antipsicótica y el rendimiento general de pacientes con esquizofrenia crónica, pasamos en el capítulo siguiente a exponer los principales aspectos del estudio empírico realizado.

IV. ESTUDIO EMPÍRICO: EVALUACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD MENTAL MEDIANTE LA BATERÍA LURIA-DNA Y EL WAIS-III

A. PRESENTACIÓN

En el presente capítulo presentamos los resultados obtenidos tras evaluar el funcionamiento psicológico de pacientes con enfermedad mental severa y prolongada. Para ello hemos empleado la batería La Batería Luria-DNA (Manga y Ramos, 2000) que es uno de los instrumentos más prestigiosos para el examen neuropsicológico. Además, en el contexto de la evaluación neuropsicológica, los tests de inteligencia se aplican típicamente como parte de una batería de pruebas más extensas para evaluar múltiples dominios de funcionamiento psicológico (Baeder, 2001; Bausela y Orozco, 2009). En otras ocasiones, se aplican simultáneamente una batería neuropsicológica y las escalas de inteligencia Wechsler (Bausela y Orozco, 2009; Martínez, Guardia y Peña, 1996). Este será precisamente nuestro caso.

Nuestra intención por tanto es utilizar la evaluación neuropsicológica como un medio para obtener respuestas que nos ayude a ofrecer una mejor atención al paciente, planificación del tratamiento, rehabilitación, etc., en consonancia con otros estudios (Walker, D'Amato, y Davis, 2008). Así pues, el neuropsicólogo evalúa

disfunciones cerebrales más que disfunciones psiquiátricas ocasionadas por trastornos neurológicos (Golden, Freshwater y Vayalakkara, 2000).

B. OBJETIVOS

Con el presente estudio pretendemos contribuir a ofrecer información sobre la utilidad de la batería Luria-DNA como herramienta de exploración psicológica de personas con esquizofrenia. Concretamente, pretendemos: (1) ofrecer datos sobre su validez concurrente a través del estudio de las correlaciones entre dicha batería y la escala WAIS. (2) Analizar el impacto de variables sociodemográficas en el rendimiento psicológico de estos pacientes; (3) Analizar el impacto de variables clínicas en dicho rendimiento, a través de la obtención de perfiles, 4) obtener perfiles de rendimiento en función de variables sociodemográficas y clínicas.

C. HIPÓTESIS

En coherencia con los objetivos antes formulados, planteamos las siguientes predicciones:

- 1) Las personas con esquizofrenia presentarán puntuaciones más bajas que las personas sin enfermedad mental en la subprueba de atención (control atencional) de la Luria-DNA.

-
- 2) Las personas con esquizofrenia presentarán puntuaciones más bajas en CI manipulativo que en CI verbal, medido por el WAIS-III.
 - 3) Existirá una asociación significativa entre las puntuaciones obtenidas en la Luria-DNA y en el WAIS-III (CI verbal y CI manipulativo).
 - 4) No existirán diferencias significativas en las puntuaciones en capacidad intelectual, medido por el WAIS-III, en función del género, la edad o la lateralidad.
 - 5) No existirán diferencias significativas en las puntuaciones en capacidad intelectual, medido por la batería Luria-DNA, en función del género, la edad o la lateralidad.
 - 6) Existirán diferencias significativas en las puntuaciones en la exploración psicológica (Luria-DNA y WAIS-III) dependiendo de variables clínicas, a saber:
 - a. El subtipo de esquizofrenia
 - b. El momento de inicio de la enfermedad.
 - c. El número de ingresos
 - d. El número de fármacos prescritos.

D. MÉTODO

1. Participantes

La muestra estaba compuesta por 150 participantes, de los cuales 92 (61,3%) eran hombres y 59 (38,7%) eran mujeres. Respecto a la lateralidad, 137 eran diestros (91,3%) y 13 (8,7%) zurdos. La edad promedio es de 38,5 años (DT=7,7; rango: 24 a 59). En la Tabla 8 se puede observar cómo la mayoría de los participantes poseen estudios de bachillerato, al menos (42%), y trabajan por cuenta ajena (39,3%). Por otro lado, lo más común es que vivan con los padres (69,3%).

Tabla 8. Estadísticos descriptivos de datos sociodemográficos de los participantes

	N	%	% Acumulado
Nivel Educativo			
Primarios-Secundarios	50	33,3	33,3
Bachillerato	63	42	75,3
Universitarios	37	24,7	100
Total			
Profesión			
Ninguna	34	22,7	22,7
Parado	2	1,3	24
Amo/a de casa	30	20	44
Funcionario	22	14,7	58,7
Autónomo	3	2	60,7
Cuenta Ajena	59	39,3	100
Convivencia Familiar			
Solo	14	9,3	9,3
con padres	104	69,3	78,7
Padres y hermanos	12	8	86,7
matrimonio/pareja	5	3,3	90
pareja con hijos	1	0,7	90,7
Solo con hijos	2	1,3	92
Solo con hermanos	12	8	100

En la Tabla 9 se observa cómo el diagnóstico más frecuente es el de esquizofrenia paranoide (65,3%), en torno a la mitad de los participantes tienen antecedentes familiares con enfermedad mental (49,3%), si bien en un 20% se cuenta con hermanos, en un 17,3% con padres, en un 11,3% con tíos y en un 2% con abuelos con enfermedad mental. Respecto a la edad de inicio, fluctúa entre los 17 y los 35 años, siendo la edad promedio de 22,9 años.

Tabla 9. Estadísticos descriptivos de datos clínicos de los participantes

	N	%	% acumulado
Diagnóstico			
Esquizofrenia paranoide	98	65,3	65,3
Esquizofrenia desorganizada	9	6	71,3
Esquizofrenia catatónica	5	3,3	74,7
Esquizofrenia indiferenciada	8	5,3	80
Esquizofrenia residual	18	12	92
Esquizofrenia con depresión	12	8	100
Antecedentes familiares			
Ninguno	74	49,3	49,3
Padres	26	17,3	66,7
Hermanos	30	20	86,7
Abuelos	3	2	88,7
Tíos	17	11,3	100
	Rango	Media	Desv. típ.
Edad de inicio	17 a 35	22,87	3,39
Número de ingresos hospitalarios	1 a 20	4,68	3,04

Finalmente, existe una amplia dispersión en cuanto al número de ingresos hospitalarios, que fluctúa de 1 a 20 veces, con un valor promedio de 4,68 (DT=3,04). Concretamente, 11 pacientes han tenido tan sólo un ingreso (7,3%), 14 pacientes han tenido 2 (9,3%), 54 pacientes han tenido tres (36%), 7 pacientes han tenido cuatro (4,7%), 31 pacientes han tenido cinco ingresos (20,7%), 1 paciente ha tenido seis

ingresos (0,7%), 3 pacientes han tenido siete ingresos (2,0%), 4 pacientes han tenido ocho ingresos (2,7%), un paciente ha tenido nueve ingresos (0,7%), 23 pacientes han tenido 10 ingresos (15,3%) y un paciente ha tenido 20 ingresos (0,7%).

En la Tabla 10 se presentan los resultados obtenidos respecto al tratamiento médico de los participantes. Se observa en primer lugar cómo casi un 50% recibe medicación ansiolítica, siendo también frecuente la medicación antidepresiva (29,55%) y la terapia electroconvulsiva (22,73%). Respecto a la polifarmacología, más de la mitad de los participantes reciben simultáneamente dos prescripciones farmacológicas.

Tabla 10. Estadísticos descriptivos de terapia farmacológica y/o electroconvulsiva de los participantes

	N	%	%Acum
Medicación ansiolítica	63	47,73	47,73
Medicación antidepresiva	39	29,55	77,27
Terapia Electroconvulsiva	30	22,73	100,00
	132	100	
Número de fármacos prescritos			
Uno	54	36,00	36,24
Dos	78	52,00	88,59
Tres	16	10,67	99,33
Cuatro	1	0,67	100,00

Por lo que se refiere a los fármacos antipsicóticos que toman los diferentes participantes, se puede observar cómo un elevado porcentaje toman risperidona (28,93%), ziprasidona (28,10%) u olanzapina (19,83%), entre otros. La prescripción de fármacos antidepresivos está presente en 49 casos (32,67%). Por otro lado, no se ha prescrito en la actualidad a los participantes medicación psicoestimulante y

psicotrópica, ni medicación hipnótica o sedante. En la Tabla 11 se incluye información sobre los neurolépticos proporcionados a los pacientes. Se incluye además información sobre los usos que en la actualidad se hace de dichos medicamentos.

Tabla 11. Estadísticos descriptivos de los fármacos antipsicóticos prescritos a los participantes

	N	%	% Acum	Usos
Biperideno	16	6,61	6,61	Parkinson Trastorno bipolar
Olanzapina	48	19,83	26,45	Esquizofrenia Trastorno bipolar
Quetiapina	28	11,57	38,02	Esquizofrenia Trastorno Límite de Personalidad Trastorno obsesivo-compulsivo Trastorno por estrés postraumático Síndrome de piernas inquietas, autismo, alcoholismo Síndrome de Tourette Trastornos del sueño
Risperidona	70	28,93	66,94	Esquizofrenia Trastorno bipolar Autismo Ataques de pánico Trastorno obsesivo-compulsivo Depresión Síndrome de Tourette
Ziprasidona	68	28,10	95,04	Esquizofrenia
Otros	12	4,96	100,00	
Total	242	100,00		

En cuanto a la sintomatología presentada por los participantes, y refiriéndonos en primer lugar a los síndromes extrapiramidales, 60 participantes (40%) no presentaban sintomatología, frente a 90 participantes (60%) que presentaban temblores. Por otro lado, las pruebas médicas realizadas indicaron normalidad en el TAC, ECG y RMG. En cuanto a las sesiones de terapia electroconvulsiva, en 121 casos

no se han realizado (80%), en 13 casos se han dado 10 sesiones (8,7%), en 12 casos se han dado 20 sesiones (8%), y en cuatro casos se han dado 30 sesiones (2,7%).

2. Instrumentos

a) Escala Wechsler de Evaluación de la Inteligencia para Adultos (Wechsler)

Hemos optado por utilizar la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS), por ser una de las pruebas psicométricas más utilizadas en el ámbito del diagnóstico psicológico a nivel internacional (Kaplan y Sacuzzo, 2005).

Como es bien sabido, el WAIS fue construido por Wechsler en 1955 para evaluar la inteligencia global, entendida como concepto de CI, de individuos entre 16 y 64 años, de cualquier raza nivel intelectual, educación, orígenes socioeconómicos y culturales y nivel de lectura. Es una batería de aplicación individual y consta de 2 escalas: verbal y de ejecución. Está basada en la teoría bifactorial de Spearman. Inteligencia, tomada desde un punto de vista global, ya que está compuesta por habilidades cualitativamente diferentes (rasgos), pero no independientes. Pero ésta suma de habilidades no sólo se expresa en función de su calidad, sino también de factores no intelectuales como puede ser la motivación. La inteligencia implica cierto grado de competencia global.

Las subpruebas se presentan a continuación en el orden de aplicación: (A) Escala Verbal: 1) Subtest de información, 2) Subtest de comprensión, 3) Subtest de aritmética, 4) Subtest de semejanzas, 5) Subtest de retención de dígitos, 6) Subtest de vocabulario. (B) Escala Manipulativa: 7) Subtest de figuras incompletas, 8) Subtest de cubos, 9) Subtest de historietas, 10) Subtest de rompecabezas, 11) Subtest de símbolos.

El WAIS cuenta con un protocolo para registrar las respuestas. En este sentido, se recomienda anotar el tiempo de respuesta, la respuesta dada, así como comentarios, gestos, etc. Algunos subtest (vocabulario, por ejemplo), son calificados de 0 a 2 puntos dependiendo de la calidad de la respuesta. El manual permite una calificación objetiva de las respuestas dadas.

Tanto la versión original como, y especialmente en lo que a nuestro caso se refiere, el WAIS-III cuenta con estudios de su validez de contenido, criterial - concurrente y predictiva-, validez de constructo, así como sobre su fiabilidad (estabilidad y acuerdo entre observadores) (Seisdedos et al., 1999).

Respecto a estudios en los que se haya empleado conjuntamente la batería Luria-DNA y la WAIS-III, Devaraju, Espe, Mahron y Golden (2001) exploraron la relación entre ambas pruebas. Los resultados encontraron correlaciones significativas entre ambos instrumentos. Las correlaciones más altas se encontraron con los subtes del LNNB-III referidos a inteligencia, capacidad visoespacial, auditiva y aritmética.

La aplicación conjunta de ambas pruebas ha permitido a otros autores evidenciar la ausencia de diferencias significativas en el rendimiento en dichas baterías en pacientes depresivos (Miller et al., 1991), o la existencia de subtipos cognitivos con dificultades de aprendizaje (Goldstein, Katz, Slomka y Kelly, 1993).

En la actualidad, el WAIS es empleado como herramienta de exploración neuropsicológica y generalmente se aplican algunos subtest o factores. De este modo se ha aplicado en población clínica con ansiedad y/o depresión (Castaneda, Tuulio-Henriksson, Marttunen, Suvisaari y Lonngvist, 2008; Egeland, Rund, Sundet, Landro, Asbjornsen, Lund, Roness, Stordal y Hugdahl, 2003). Varios estudios han demostrado también su utilidad en pacientes con esquizofrenia (Blyler, Gold, Iannone y Buchanan, 2000; Chen y Yao, 2009; Chen, Yao, Jiang & Huang, 2007; Dickinson, 2001; Dura, Peris, Vivo y Ruiz, 2010; Fossati, Amar, Raoux, Ergis y Allilaire, 1999; Goikoetxea, Aznar, Cortajarena, Ponte, Ugarte y Uriarte, 2001; Iverson, 2001; Rodríguez, Romero, Abolafia y Robles, 2002; Schoenberg, Duff, Scott y Adams, 2003).

La escala WAIS III de evaluación de la inteligencia para adultos de Wechsler (The Psychological Corporation, 1997), ha sido traducida y adaptada al castellano por Seisdedos et al., (1999). Según se indica en el manual, esta prueba es útil en diferentes contextos y con distintos colectivos y es susceptible de ser empleada para el diagnóstico de un déficit neuropsicológico. Así, aunque Wechsler no diseñó las escalas explícitamente como instrumentos neuropsicológicos, sí que apreció sus contribuciones a la comprensión de las relaciones entre cerebro y comportamiento

(Seisdedos et al., 1999, pág. 47): “la medida mental y la determinación del nivel de inteligencia son frecuentemente de gran ayuda en algunas situaciones caracterizadas por déficit de memoria, lenguaje y otros” (Wechsler, 1940, pág. 108).

El empleo de esta prueba ha permitido encontrar que los tipos de déficit cognitivo que aparecen en la esquizofrenia son variables. Por ejemplo los primeros estudios mostraron atención dispersa y tiempos de reacción lentos (Shakow, 1963). Por tu parte, Heaton y Crowley (1981) obtuvieron resultados pobres en pruebas que medían procesos mentales y concluyeron que estos pacientes mostraban resultados propios de personas con daño neurológico. En otros estudios se han encontrado limitaciones relacionados con el razonamiento abstracto, la fluidez verbal, la memoria secuencial y la atención (Dikerson, Ringel y Boronow, 1991; Gold et al., 1994; Seidman et al., 1994).

Los estudios con los test de memoria de Wechsler han indicado unos resultados inferiores en las pruebas de memoria lógica, asociaciones verbales y reproducción visual (Hoff et al., 1992; Saykin et al., 1991). En el estudio realizado por los autores de la validación al castellano (Seisdedos et al., 1999) se encuentra cómo el promedio del nivel intelectual de pacientes con esquizofrenia es medio bajo (rango: 86,2 a 89,6), También se obtienen puntuaciones inferiores en el CI manipulativo frente al CI verbal, fundamentalmente por las limitaciones en las tareas que requieren velocidad de procesamiento.

b) Batería Luria-DNA

Como indican Mangas y Ramos (2000), la batería Luria-DNA es comprensiva y a la vez selectiva. Comprensiva por cuanto que permite evaluar los cinco dominios del funcionamiento cognitivo que son básicos para evaluar la existencia de un posible deterioro. Selectiva puesto que en unos 40 minutos permite explorar los procesos psicológicos superiores o complejos, con los procedimientos empleados por Luria (Christensen, 1979; 1987). También es una prueba que ha demostrado sensibilidad o validez discriminante, es decir, ofrece perfiles neuropsicológicos que permiten comparar el rendimiento de un individuo con el de un grupo normativo o el rendimiento de dos grupos entre sí. En la Figura 4 se resumen las áreas que explora la batería. Los datos normativos de esta batería se corresponden con 154 sujetos de niveles educativos de BUP (N=31), Universitarios (N=91) y Licenciados (N=32)(Manga y Ramos, 2000).

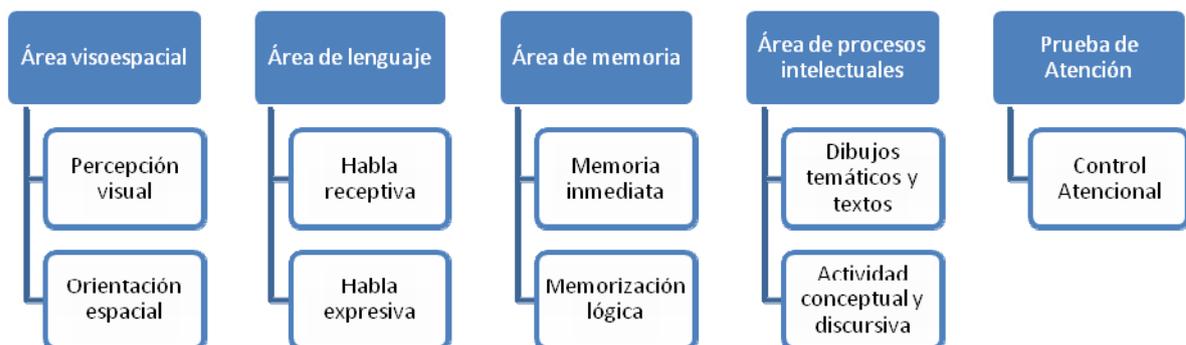


Figura 4. Áreas que explora la batería Luria-DNA

Por lo que se refiere al área visoespacial, permite analizar las funciones visuales superiores, mediante la percepción de dibujos y objetos así como mediante tareas de orientación espacial. Concretamente, el subtest 1, de Percepción visual, desde un punto de vista psicopatológico evalúa la posible existencia de agnosia visual que se encuentra asociado al correcto funcionamiento de zonas occípito-parietales del córtex. EL subtest 2, de Orientación espacial analiza la posible existencia de problemas para el manejo de coordenadas espaciales y para realizar operaciones de síntesis espaciales. El substrato cortical principalmente involucrado son las zonas inferoparietales y parieto-occipitales del córtex.

En segundo lugar, respecto al área del lenguaje, permite la exploración neuropsicológica de la recepción y producción del habla. Bajas puntuaciones en estas pruebas podrían sugerir un deterioro del hemisferio izquierdo. El subtest 3, de habla receptiva, permite valorar aspectos como la memoria y comprensión verbales. Alteraciones en los sistemas parieto-occipitales del hemisferio izquierdo, junto con afectaciones en el área de Wernicke podrían explicar un pobre rendimiento en esta subescala. Por su parte, el subtest 4 de Habla expresiva permite evaluar diferentes déficits relacionados con el lenguaje y el habla que pudieran reflejar lesiones en zonas corticales del hemisferio izquierdo.

En tercer lugar, respecto al Área de memoria, evalúa tanto aspectos perceptivos como aspectos más complejos relacionados con la lógica. Así, el subtest 5 de Memoria inmediata, explora la retención y evocación, especialmente lo relacionado

con la memoria verbal. El subtest 6 de memorización lógica requiere que el sujeto establezca relaciones entre palabras y tarjetas o entre expresiones y dibujos realizados por el propio sujeto. Problemas en este subtest se relacionan con disfunción de los lóbulos frontales.

En cuarto lugar se incluye el Área de Procesos intelectuales, que pretende valorar la posible existencia de deterioro intelectual general relacionado con alteraciones de funciones corticales superiores. El subtest 7 de Dibujos temáticos y textos evalúa la comprensión pictórica y verbal, la capacidad de análisis-síntesis o la comprensión de metáforas, entre otros aspectos. Por su parte, el subtest 8 de Actividad conceptual y discursiva analiza la capacidad intelectual abstracta y por tanto, la posible existencia de daño cerebral. También evalúa la capacidad de planificación y puesta en marcha de estrategias de resolución de problemas.

En quinto lugar se encuentra la prueba de Atención, que si bien no es una función cognitiva en sí misma, juega un papel fundamental en el funcionamiento cognitivo. El sustrato neuroanatómico cerebral es el estado de alerta, la actividad selectiva y la vigilancia. Para realizar esta evaluación la batería cuenta con cinco ítems de Control atencional. Con los que se mide dicha atención selectiva y sostenida.

En el presente estudio hemos encontrado asociaciones positivas y significativas entre las subpruebas de la Luria-DNA, de una intensidad media (Tabla 12). Ello sugiere que los subtests miden aspectos relacionados pero diferentes o, dicho de otro modo,

miden aspectos con ciertos elementos comunes pero suficientemente distintos. Estas correlaciones son además muy similares a las obtenidas por los autores del desarrollo de la Luria-DNA (Manga y Ramos, 2000). Estos datos avalan la utilidad de la prueba con pacientes con esquizofrenia, y su validez de contenido.

Tabla 12. Correlaciones entre las subpruebas de la Luria-DNA

	OE	HR	HE	MI	ML	DT	AC	CA	TL
PV	,714**	,328**	,310**		,362**	,237**			,259**
OE		,562**	,549**	,346**	,414**	,531**	,309**		,591**
HR			,634**	,677**	,377**	,554**	,539**	,462**	,745**
HE				,532**	,295**	,487**	,390**	,348**	,667**
MI					,383**	,449**	,539**	,564**	,706**
ML						,318**	,335**	,327**	,470**
DT							,607**	,471**	,664**
AC								,708**	,740**
CA									,638**
TL									
CIV									
CIM									

** signif. Con $p < 0,01$ (bilateral); * signif. Con $p < 0,05$ (bilateral).

PV=Percepción Visual; OE=Orientación Espacial; HR=Habla Receptiva; HE=Habla Expresiva; MI=Memoria Inmediata; ML=Memorización Lógica; DT=Dibujos Temáticos; AC=Actividad Conceptual; CA=Control Atencional; TL=Total Luria; CIV=CI Verbal; CIM=CI Manipulativo; CIT=CI Total.

De modo adicional, realizamos el análisis de la consistencia interna de la Luria, empleando el estadístico alfa de Cronbach. Los resultados nos indicaron una consistencia interna total elevada: $\alpha = 0,85$, con niveles de homocedasticidad ampliamente satisfactorios para cada una de las subpruebas, aunque relativamente más bajo entre la prueba de percepción visual y el total de la escala (Tabla 13).

Tabla 13. Estadísticos total-elemento (Luria-DNA)

	Media de la escala si se elimina el elemento	Varianza de la escala si se elimina el elemento	Correlación elemento-total corregida	Alfa de Cronbach si se elimina el elemento
Percepción Visual	488,83	3862,556	0,294	0,853
Orientación Espacial	495,27	3691,875	0,605	0,829
Habla Receptiva	497,67	2970,694	0,765	0,804
Habla Expresiva	488,03	3851,643	0,648	0,834
Memoria Inmediata	505,80	2792,644	0,672	0,825
Memorización Lógica	504,47	3690,318	0,495	0,836
Dibujos Temáticos	499,83	3415,240	0,651	0,820
Actividad Conceptual	491,50	3556,292	0,652	0,823
Control Atencional	516,33	3370,694	0,550	0,831

3. Procedimiento

Los datos fueron recogidos durante el periodo 2005- 2008. Los participantes pertenecen a Salamanca capital y provincia de Salamanca. Todos cuentan con un Equipo de Salud Mental de referencia. Algunos eran pacientes que habían estado ingresados en el Hospital Psiquiátrico Provincial de Salamanca (Centro de Salud Mental y Servicios Sociales de la Diputación de Salamanca) y otros habían ingresado en la Unidad de Hospitalización de Agudos del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. En el momento de aplicación del WAIS-III y la LURIA DNA, eran todos pacientes ambulatorios, lo que constituía un criterio de inclusión. Criterios adicionales fueron: (1) tener un diagnóstico que cumpliera los criterios del DSM-IV de esquizofrenia de cualquier tipo, tener una edad de 18 a 65, y poseer estabilidad clínica. Los participantes residían con sus familias y la mayoría participaban en los Programas de la

Asociación de Familiares de Enfermos Mentales Crónicos (AFEMC), FECLEM. Las pruebas fueron aplicadas en los meses de Enero a Diciembre de 2008. La recogida de datos supuso un total de ocho meses.

La persona encargada de aplicar las pruebas fue la autora de la presente Tesis Doctoral. Los pacientes fueron informados de los propósitos del presente estudio y ofrecieron su consentimiento informado (véase Anexo I), tras garantizar el anonimato de los resultados y la confidencialidad de la información recogida. Las pruebas fueron aplicadas individualmente. La duración de la aplicación de la Luria-DNA osciló entre 60 y 70 minutos. Un tiempo similar requirió la aplicación del WAIS-III. Esta prueba se aplicó en primer lugar para, en la siguiente cita, aplicar la Luria-DNA.

La evaluación requirió la obtención de dos tipos de información: por un lado, información sobre las variables sociológicas, diagnóstico, años de enfermedad, medicación, número de ingresos y otros datos clínicos. Estos datos aportados por los pacientes y/o sus familiares y fueron recogidos en una ficha complementaria. Por otro lado, la aplicación de la batería de Luria DNA se realizó individualmente a cada paciente. Las respuestas de los pacientes a las preguntas del cuestionario fueron posteriormente valoradas y puntuadas, de acuerdo con el manual de aplicación (Manga y Ramos, 2000).

4. Análisis estadísticos

Para el presente estudio realizamos análisis descriptivos (distribución de frecuencias, puntuaciones medias y dispersión de puntuaciones, análisis chi-cuadrado) y correlacionales (correlación de Pearson). También empleamos estadísticos inferenciales paramétricos bivariados (análisis de varianza). El nivel de significación exigido fue de $\alpha = 0,05$. Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico SPSS (v.15.0). Las gráficas se realizaron con dicho programa y de modo complementario con el programa Excel 2007.

E. RESULTADOS

1. Rendimiento en el WAIS

Por lo que se refiere al CI verbal de los participantes, los datos indicaron un valor medio de 108,02 (DT=12,299). Además, con una confianza del 95% se puede afirmar que el CI verbal de los participantes se encuentra entre los valores 106,04 y 110. El rango de CI verbal osciló entre 90 y 125. Por su parte, el gráfico Q-Q normal de la variable CI Verbal permite apreciar que los valores se encuentran agrupados en torno a la diagonal, por lo que los datos se ajustan bastante a una distribución normal (véase Figura 5).

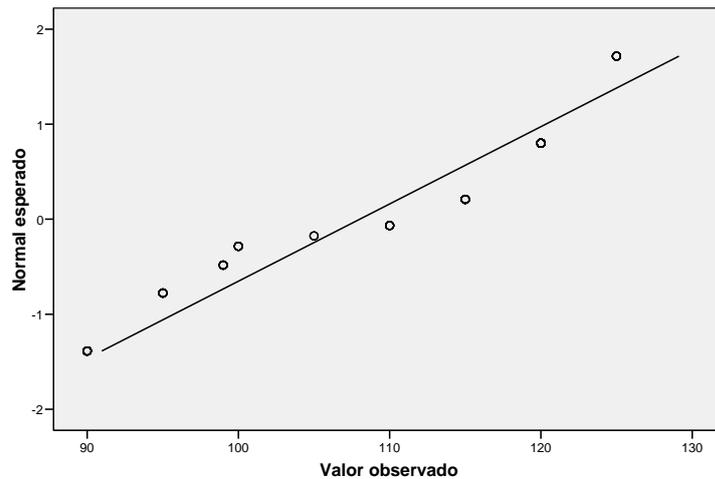


Figura 5. Gráfico Q-Q normal de la variable CI Verbal

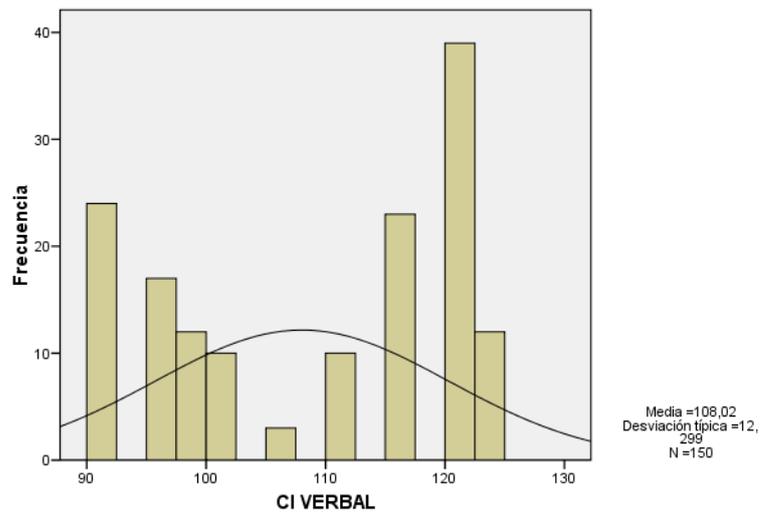


Figura 6. Histograma de la variable CI Verbal

En la Figura 6 se observa la distribución de frecuencias de la variable CI verbal. En ella se puede apreciar la existencia de casos con valores fuera de la distribución normal. Esto queda además refrendado por la obtención de valores significativos en los estadísticos de Kolmogorov-Smirnov ($K-S=0,208$; $gl=150$; $p=0,000$) y de Shapiro-Wilk ($S-W=0,867$; $gl=150$; $p=0,000$).

No obstante, dado que dichos estadísticos son muy sensibles a pequeñas desviaciones de la normalidad, y teniendo en cuenta los datos obtenidos en la gráfica Q-Q normal (véase Figura 5), además de los presentados en la Figura 7 donde se aprecia cómo los valores se distribuyen de forma aleatoria en torno al valor cero, sin que aparezcan pautas de variación no aleatorias que pudieran sugerir desviaciones de la normalidad. Así pues, podemos decir que la variable CI verbal cumple suficientemente con los criterios de distribución normal.

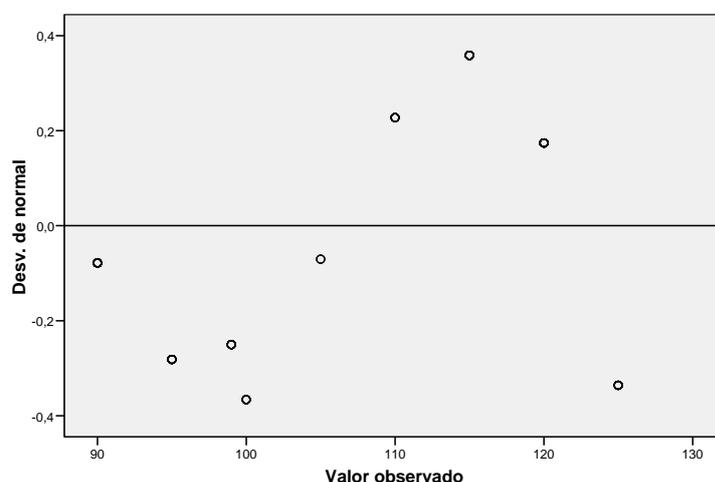


Figura 7. Gráfico Q-Q normal sin tendencias de la variable CI Verbal

En segundo lugar, el análisis de la variable CI manipulativo indicó un valor medio de 97,23 (DT=5,192). Además, con una confianza del 95% se puede afirmar que el CI manipulativo de los participantes se encuentra entre los valores 96,39 y 98,06. EL rango de este CI osciló entre 90 y 115. Todos estos datos sugieren una menor dispersión del CI manipulativo que del CI verbal expuesto previamente.

El gráfico Q-Q normal de la variable CI manipulativo permite apreciar cómo los valores se encuentran agrupados en torno a la diagonal, por lo que los datos se ajustan bastante a una distribución normal (véase Figura 8).

En la Figura 9 se observa la distribución de frecuencias de la variable CI manipulativo. En ella se puede apreciar la existencia de casos con valores fuera de la distribución normal. Esto queda además refrendado, como en el caso anterior, por la obtención de valores significativos en los estadísticos de Kolmogorov-Smirnov ($K-S=0,246$; $gl=150$; $p=0,000$) y de Shapiro-Wilk ($S-W=0,874$; $gl=150$; $p=0,000$).

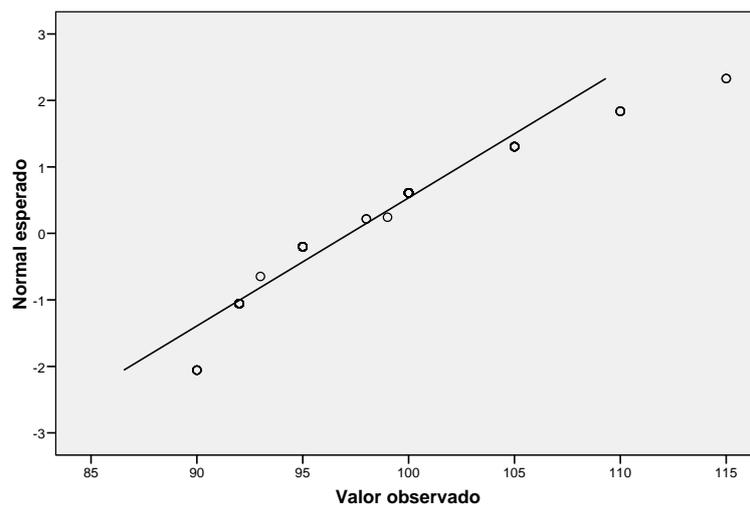


Figura 8. Gráfico Q-Q normal de la variable CI manipulativo

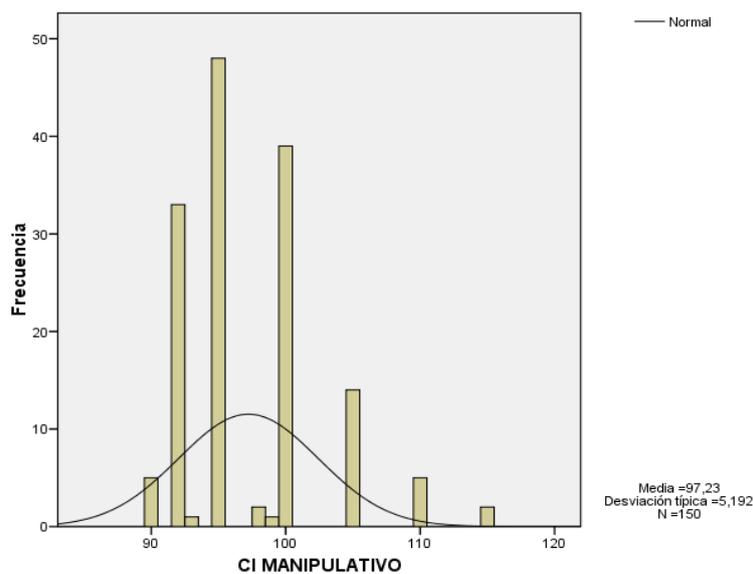


Figura 9. Histograma de la variable CI Manipulativo

Sin embargo y al igual que en el caso anterior, teniendo en cuenta los datos obtenidos en la gráfica Q-Q normal (véase Figura 8), además de los presentados en la Figura 10, podemos decir que la variable CI manipulativo cumple suficientemente con los criterios de distribución normal.

Finalmente, el mismo proceso se ha seguido para el análisis exploratorio de la variable CI Total. Así, el análisis de la variable CI total indicó un valor medio de 106,36 (DT=8,750). Además, con una confianza del 95% se puede afirmar que el CI total se encuentra entre los valores 104,95 y 107,77. El rango de este CI osciló entre 92 y 120. Como es lógico, este CI ocupa una posición intermedia en cuanto a valores y dispersión, respecto al CI manipulativo y al CI verbal.

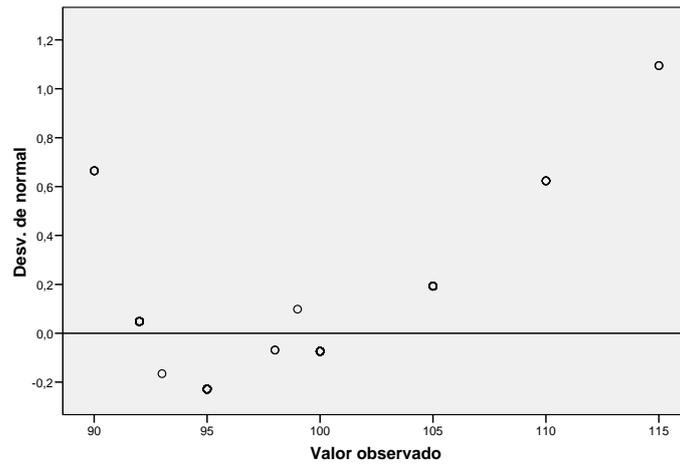


Figura 10. Gráfico Q-Q normal sin tendencias de la variable CI manipulativo

El gráfico Q-Q normal de la variable CI total permite apreciar cómo los valores se encuentran agrupados en torno a la diagonal, por lo que los datos se ajustan bastante a una distribución normal (véase Figura 11).

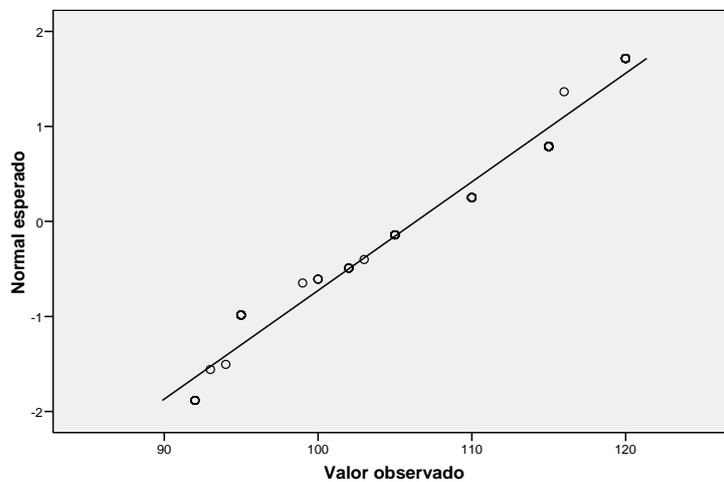


Figura 11. Gráfico Q-Q normal de la variable CI total

En la Figura 12 se observa la distribución de frecuencias de la variable CI total. En ella se puede apreciar la existencia de casos con valores fuera de la distribución

normal. También se han obtenido valores significativos en los estadísticos de Kolmogorov-Smirnov ($K-S=0,178$; $gl=150$; $p=0,000$) y de Shapiro-Wilk ($S-W=0,908$; $gl=150$; $p=0,000$). Sin embargo, teniendo en cuenta los datos obtenidos en la gráfica Q-Q normal (véase Figura 11), además de los presentados en la Figura 13, podemos decir que la variable CI total cumple suficientemente con los criterios de distribución normal. Todo ello justifica el empleo de pruebas paramétricas para el contraste de hipótesis.

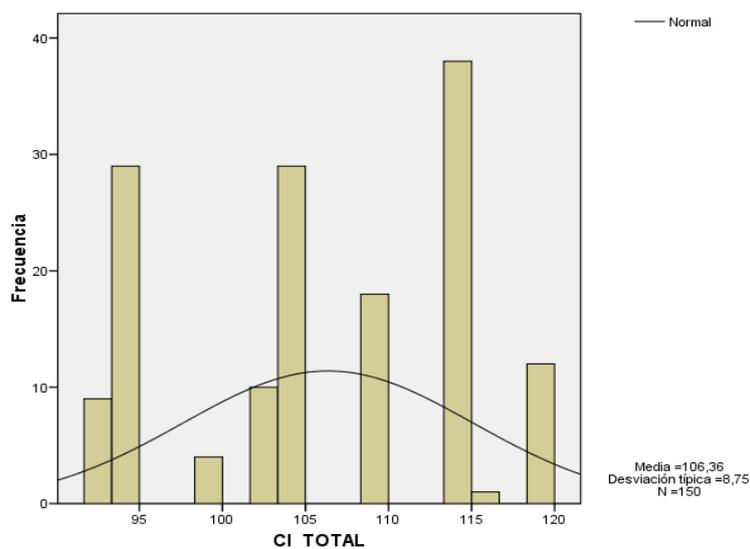


Figura 12. Histograma de la variable CI total

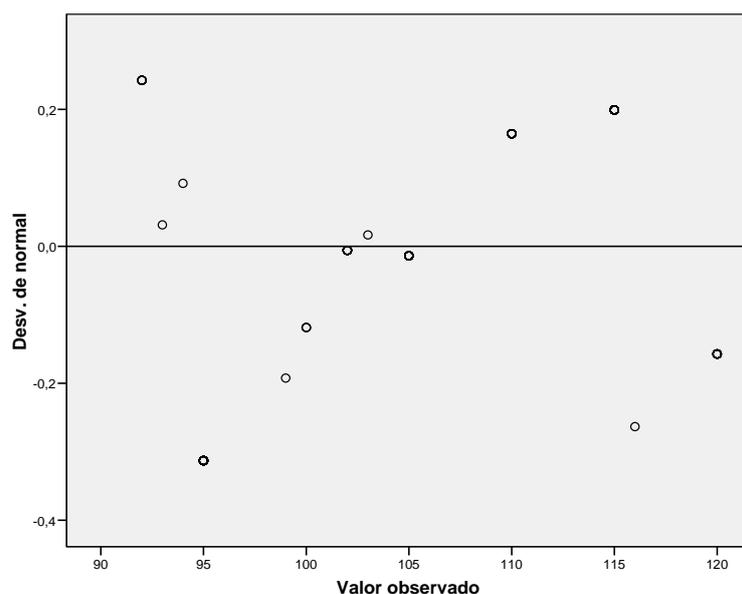


Figura 13. Gráfico Q-Q normal sin tendencias de la variable CI total

Así pues, en respuesta a nuestra segunda hipótesis, en la que se planteaba que existirían diferencias significativas en el rendimiento obtenido por los sujetos en el CI verbal frente al manipulativo, a favor del primero, en la Tabla 14 mostramos los resultados obtenidos. Se puede observar cómo la diferencia entre ambas puntuaciones promedio es de 10,79 (DT=9,03). Así pues, desde un punto de vista estadístico es posible afirmar que las puntuaciones son significativamente distintas y que el CI verbal es sustancialmente más elevado que el CI manipulativo. Como evidencia adicional, de acuerdo con los baremos incluidos en el manual de corrección y aplicación de la prueba, una diferencia superior a 10 puntos es significativa para cualquier grupo de edad analizado. Por lo tanto, la hipótesis se ha visto ampliamente confirmada.

Tabla 14. Puntuaciones promedio y significación de diferencias (prueba T para muestras relacionadas), en el CI manipulativo y verbal del WAIS-III

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	t
CI VERBAL	150	108,02	12,299	1,004	14,632**
CI MANIPULATIVO	150	97,23	5,192	,424	

**signif, con $p=0,000$

2. Rendimiento en la Luria-DNA

Como en el caso anterior, hemos procedido a obtener los histogramas y los gráficos Q-Q normal de las diferentes variables, lo que nos ha permitido valorar la suficiente adecuación de los datos a una distribución normal, si bien con desviaciones de diferente magnitud en función de la subprueba estudiada. El lector interesado puede consultar dichas gráficas en el Anexo II.

En las Tablas 15 y 16 se presentan los principales resultados relativos a las puntuaciones obtenidas por los pacientes en las diferentes subpruebas de la Luria-DNA. Se puede observar cómo respecto a las puntuaciones típicas, los valores obtenidos de mayor a menor se ordenan como sigue: Habla Expresiva, Percepción Visual, Actividad Conceptual, Orientación Espacial, Habla Receptiva, Dibujos Temáticos, Memorización Lógica, Memoria Inmediata y Control Atencional.

Tabla 15. Estadísticos descriptivos de puntuaciones directas en las subescalas de la Luria

Puntuaciones directas	Media	Límite inferior	Límite superior	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Percepción Visual	15,09	14,83	15,36	1,62	10	16
Orientación Espacial	19,35	18,99	19,70	2,19	11	30
Habla Receptiva	25,21	24,40	26,01	5,00	15	31
Habla Expresiva	19,84	19,51	20,17	2,05	15	32
Memoria Inmediata	33,23	32,08	34,37	7,11	15	42
Memorización Lógica	20,63	20,31	20,95	1,98	10	29
Dibujos Temáticos	19,44	19,05	19,83	2,45	10	23
Actividad Conceptual	22,34	21,62	23,06	4,45	10	35
Control Atencional	19,18	18,73	19,63	2,77	12	30
Total Luria	193,11	189,36	196,86	23,25	117	222

Tabla 16. Estadísticos descriptivos de puntuaciones centílicas en las subescalas de la Luria

	Media	Límite inferior	Límite superior	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Percepción Visual	72,13	70,59	73,68	9,58	40	80
Orientación Espacial	65,70	64,48	66,92	7,55	35	75
Habla Receptiva	63,30	61,08	65,52	13,73	35	80
Habla Expresiva	72,93	72,08	73,79	5,28	55	80
Memoria Inmediata	55,17	52,40	57,93	17,15	10	75
Memorización Lógica	56,50	55,06	57,94	8,89	5	80
Dibujos Temáticos	61,13	59,47	62,80	10,30	15	80
Actividad Conceptual	69,47	68,07	70,86	8,65	40	80
Control Atencional	44,63	42,65	46,61	12,26	10	60
Total Luria	68,20	66,37	70,03	11,37	25	75

Por su parte, en la Figura 14 se muestra el perfil neuropsicológico obtenido por el conjunto de los participantes. Se puede observar cómo, de acuerdo con nuestra hipótesis 1, los pacientes muestran puntuaciones más bajas que el promedio de personas sin afectación mental en la subprueba de control atencional de la Luria-DNA.

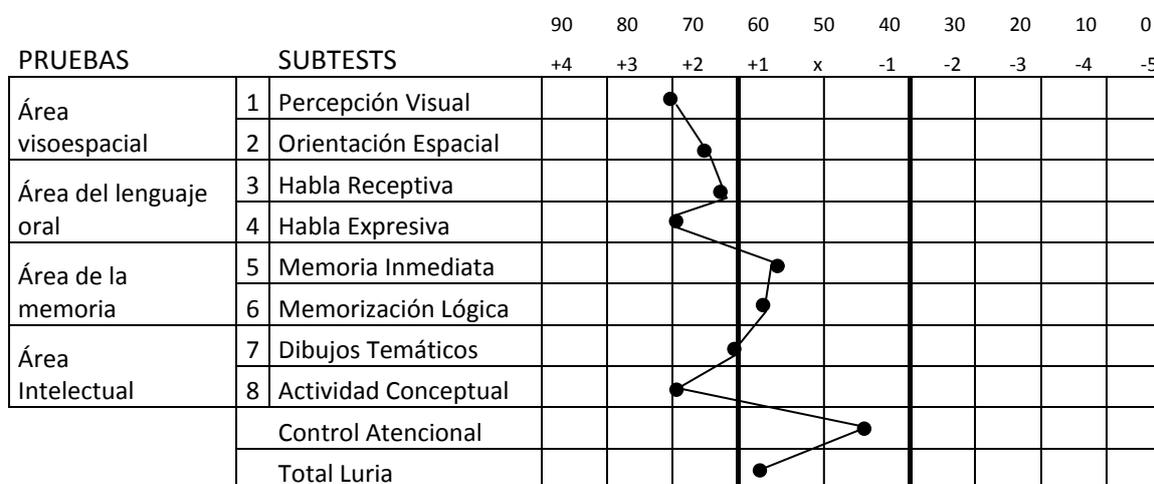


Figura 14. Perfil neuropsicológico de los participantes (Luria-DNA)

Con objeto de valorar el rendimiento de los sujetos en las diferentes pruebas, hemos procedido a recodificar las puntuaciones típicas en función de si se encontraban en la media ($\text{media} \pm 1\text{d.t.}$), por encima de 1d.t. o por debajo de 1d.t. Los resultados se presentan en la Tabla 17. De modo complementario, en la Figura 15 ofrecemos el perfil diferencial de porcentajes en las diferentes subpruebas.

En la Figura 15 se puede observar cómo la subprueba 5, de Memoria inmediata, es la que más dificultades ha supuesto para los participantes, seguida de la subprueba 6, de Memorización lógica. La siguiente prueba en orden de dificultar ha sido la número 3, relacionada con el Habla receptiva. Por su parte, la prueba de percepción visual es la que menos dificultades ha supuesto para la muestra objeto de estudio.

Tabla 17. Frecuencia y porcentaje de puntuaciones por encima o por debajo de la media, o en la media (Luria-DNA)

	Mas de menos 1 dt	Media	Mas de +1dt
subtest1	18 (12%)	132 (88%)	
subtest2	2 (1,3%)	27 (18%)	121 (80,7%)
subtest3	11 (7,3%)	39 (26%)	100 (66,7%)
subtest4		14 (9,3%)	136 (90,7%)
subtest5	34 (22,7%)	58 (38,7%)	58 (38,7%)
subtest6	7 (4,7%)	108 (72%)	35 (23,3%)
subtest7	4 (2,7%)	52 (34,7%)	94 (62,7%)
subtest8		30 (20%)	120 (80%)
Control atencional	37 (24,7%)	113 (75,3%)	
Total	4 (2,7%)	31 (20,7%)	115 (76,7%)

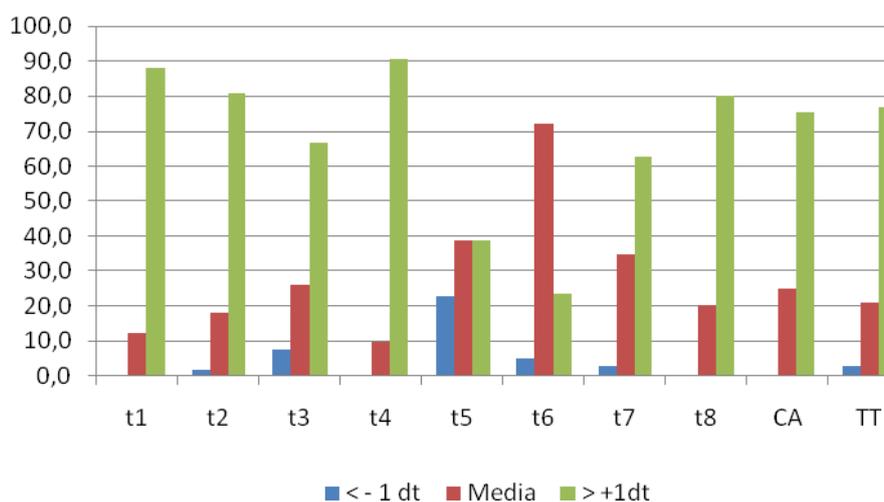


Figura 15. Distribución de frecuencias (y dispersión) en los diferentes subtest de la Luria-DNA

Análisis adicionales realizados, en los que empleamos la agrupación de participantes en función de las puntuaciones (bajas, medias o altas) obtenidas en el subtest 5, Memoria Inmediata, pusieron de manifiesto que los tres grupos difieren en los años de educación cursados, siendo quienes puntúan más elevado en memoria inmediata quienes han cursado sustancialmente más años de estudios que los otros

dos grupos. Dicho grupo puntúa además significativamente más elevado que los otros dos grupos en CI verbal y manipulativo, Habla receptiva, Actividad conceptual y Control atencional. Por su parte, el grupo con puntuaciones inferiores en Memoria inmediata difiere del grupo superior en Percepción visual, Orientación espacial, Habla expresiva, Memorización lógica y Dibujos temáticos. En la Figura 16 se representan gráficamente las diferencias entre los grupos. Para representar gráficamente los años de Educación se han multiplicado los valores obtenidos por 10, con objeto de facilitar la visualización de los datos.

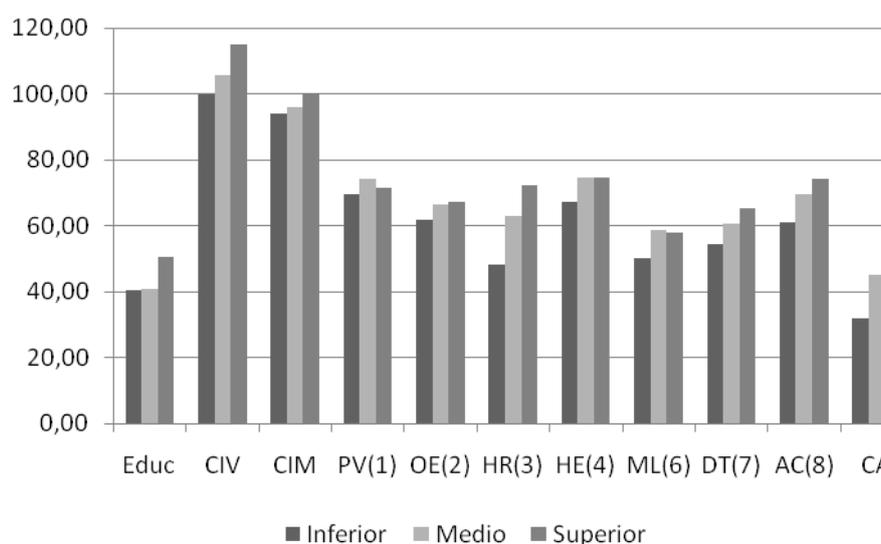


Figura 16. Puntuaciones promedio obtenidas por los grupos con inferior, medio y superior rendimiento en el Subtest 5 (Memoria Inmediata)

El mismo procedimiento hemos llevado a cabo con los grupos bajo e intermedio de Control Atencional. Como se puede apreciar en la Tabla 17, en este caso no contábamos con un grupo alto en dicha variable. Los análisis de varianza revelaron

diferencias significativas entre ambos grupos en Años de educación, número de sesiones de terapia electroconvulsiva, CI verbal y manipulativo, Habla receptiva, Habla Expresiva, Memoria Inmediata, Memorización Lógica Dibujo temáticos y Actividad Conceptual. No se obtuvieron diferencias entre ambos grupos en el Número de ingresos hospitalarios, Edad, Percepción Visual ni en Orientación Espacial. En la Figura 17 se representan gráficamente las diferencias entre los grupos. Para facilitar la representación gráfica de los años de Educación y el número de sesiones de terapia electroconvulsiva se han multiplicado los valores obtenidos por 10.

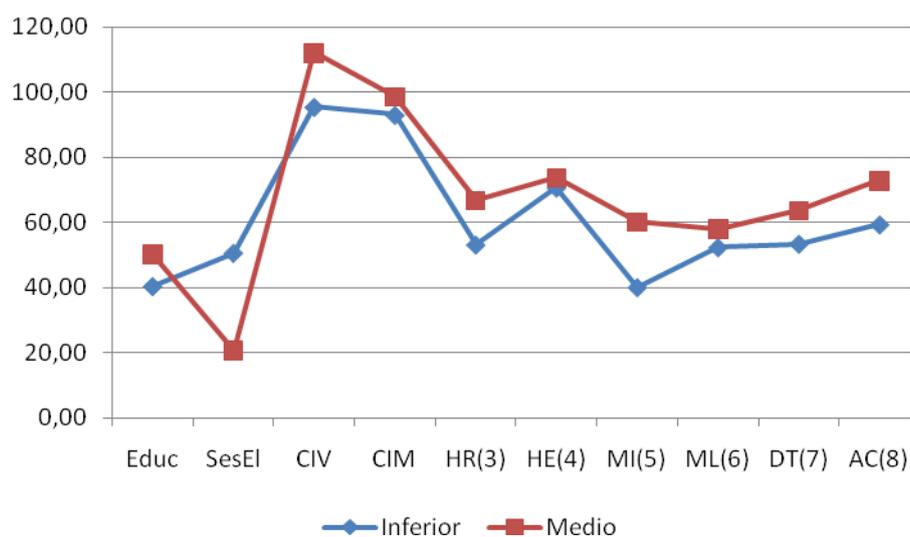


Figura 17. Puntuaciones promedio obtenidas por los grupos con rendimiento inferior y medio en la prueba de Control Atencional

Dicha Figura 17 nos permite apreciar cómo con la salvedad de la variable Número de Sesiones de terapia electroconvulsiva en la que un mayor número de sesiones está asociado con inferiores puntuaciones, en el resto de las variables, el

grupo con mayor puntuación en control atencional obtiene puntuaciones más elevadas. Las diferencias entre grupos son mayores en variables como el CI verbal, la Memoria inmediata o el Habla Receptiva. Dichas diferencias son menores, aunque significativas, en las variables CI manipulativa, Habla expresiva, o Memoria lógica.

El contraste de nuestra tercera hipótesis, que planteaba la existencia de una asociación significativa entre las puntuaciones obtenidas en la Luria-DNA y en el WAIS se llevó a cabo mediante correlaciones de Pearson, por cumplirse los supuestos paramétricos previamente expuestos.

En estudios previos en los que se combinan las escalas Wechsler, con las baterías de Halstead-Reitan y la Luria en pacientes con alteraciones neuropsicológicas se han obtenido coeficientes de correlación negativos, lo que indica que los pacientes que tienden a puntuar bajo en la escala WAIS-R, puntúan alto en la batería Luria-DNA (Bausela y Orozco, 2009; Moses, Pritchard y Adams, 1997; Tramontana, Klee y Boyd, 1984).

En el presente estudio hemos encontrado (véase Tabla 18) asociaciones negativas y significativas entre la subprueba de percepción visual y el CI verbal, fundamentalmente, lo que sugiere que quienes tienden a puntuar bajo en percepción visual puntúan alto en el CI verbal del WAIS. En el resto de las variables las asociaciones son en su mayoría significativas y positivas, de una intensidad media, tanto intra como inter baterías. Para facilitar la exposición de los resultados, las correlaciones no

significativas se han eliminado de dicha Tabla. Se puede observar así cómo para la mayoría de las subpruebas existe una asociación significativa y positiva. Excepciones a estos resultados son las asociaciones negativas entre percepción visual, CI verbal y CI total, así como con la ausencia de asociación significativa entre Orientación Espacial y CI. En la misma línea, no existe una asociación significativa entre Habla Expresiva y CI. Además, es posible apreciar cómo las asociaciones más elevadas se producen entre las puntuaciones de CI y el Control Atencional, seguido de la Actividad Conceptual. Podemos decir por tanto que nuestra tercera hipótesis ha recibido un sustancial apoyo.

Tabla 18. Correlaciones entre las subpruebas de la Luria-DNA y el WAIS

	CI Verbal	CI Manipulativo	CI Total
Percepción Visual	-0,221**		-0,195*
Orientación Espacial			
Habla Receptiva	0,342**	0,358**	0,383**
Habla Expresiva			
Memoria Inmediata	0,419**	0,444**	0,465**
Memorización Lógica	0,168*	0,206*	0,271**
Dibujos Temáticos	0,264**	0,260**	0,297**
Actividad Conceptual	0,566**	0,467**	0,560**
Control Atencional	0,634**	0,545**	0,664**
Total Luria	0,400**	0,422**	0,440**

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral); * La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

De modo complementario y con objeto de refrendar la validez (discriminante) de la escala, realizamos un análisis discriminante múltiple, en el que se tomaron como variables predictoras las puntuaciones en las diferentes subescalas. Como variable de agrupación elegimos el CI, agrupado en niveles bajo, medio y alto, correspondientes a los percentiles 25 ($CI \leq 95$), 50 (CI entre 96 y 114) y 75 ($CI \geq 115$) en el WAIS-III.

La muestra válida quedó reducida a 149 participantes, tras eliminar un caso con valores perdidos en algunas de las variables. En primer lugar se comprobó la equivalencia de las matrices de covarianza. A pesar que la prueba de Box resultó significativa ($M= 225,451$; $p=0,000$), se prosiguió con el análisis, puesto que no se encontraron valores extremos y que los logaritmos de los determinantes presentaban valores similares en todos los grupos (36, en el grupo de menor CI, 34,6 en el grupo intermedio; 31,9 en el grupo de mayor CI).

Las pruebas univariadas iniciales de igualdad de medias entre los grupos resultaron significativas, salvo en la subprueba de orientación espacial y de Habla expresiva. Se han obtenido dos funciones discriminantes. La primera, con un valor propio de 1,124 y correlación canónica $=0,728$ explica el 92% de la varianza y ha resultado significativa (Lambda de Wilks = 0,429; $p= 0,0001$). La segunda, con un valor propio de 0,098 y correlación canónica $=0,298$ explica el 8% de la varianza y no resultó significativa (Lambda de Wilks = 0,911; $p= 0,101$).

Las correlaciones intragrupo de cada variable con la primera función canónica han sido, en orden decreciente, las siguientes: 0,827 (Control Atencional); 0,632 (Actividad Conceptual); 0,492 (Memoria inmediata); 0,304 (Dibujos temáticos); -0,199 (Percepción visual); 0,129 (Habla expresiva); 0,055 (Orientación Espacial). Todas estas variables mostraron una mayor correlación absoluta con la primera función discriminante. Además, las variables Memorización Lógica y Habla Receptiva

correlacionaron en mayor medida con la segunda función discriminante (0,454 y -0,411, respectivamente).

Considerados globalmente, la función ha clasificado correctamente el 67,3% de los casos y se ha mostrado especialmente eficaz para clasificar a los participantes con una capacidad intelectual elevada (76,5%), seguidos de quienes presentan una baja capacidad (73,7% adecuadamente clasificados) y de quienes presentan una capacidad media (55,7% de los casos adecuadamente clasificados) (véase Tabla 19). El diagrama de dispersión de las puntuaciones canónicas refleja los resultados obtenidos (Figura 18).

Tabla 19. Resultados de la clasificación

CI	Grupo de pertenencia pronosticado (N y %)			
	Hasta 95	De 96 a 114	Severo	115 o más
Hasta 95	28 (73,7)	7 (18,4)	3 (7,9)	38 (100%)
De 96 a 114	11 (18,0)	34 (55,7)	16 (26,2)	61 (100%)
115 o más	0 (0,0)	12 (23,5)	39 (76,5)	51 (100%)

b Clasificados correctamente el 67,3% de los casos agrupados originales.

Por tanto, se puede decir que las puntuaciones obtenidas en la Luria-DNA muestran una adecuada capacidad para diferenciar especialmente entre los grupos con diferente capacidad intelectual medida con la escala WAIS-III.

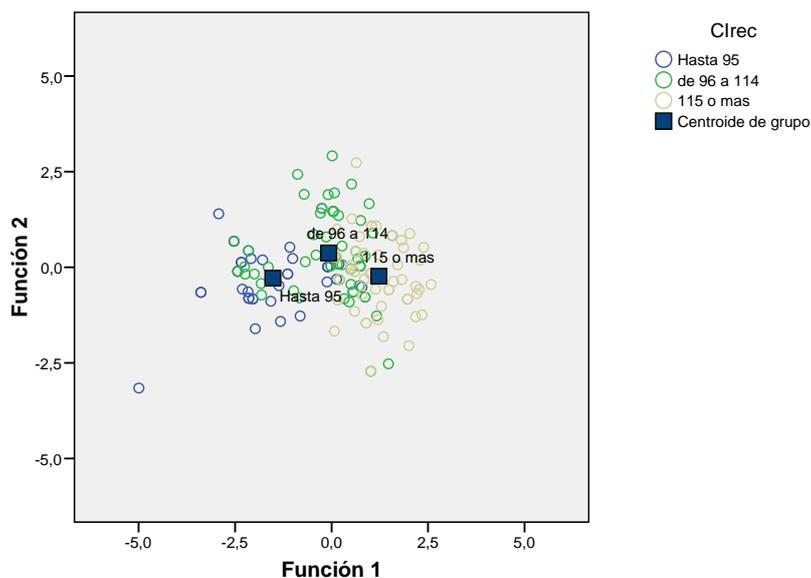


Figura 18. Diagrama de dispersión de las puntuaciones canónicas de los tres grupos

3. Diferencias en función del género

A continuación hemos procedido a analizar la posible existencia de diferencias en las puntuaciones obtenidas en el WAIS-III, en función del género. Empleamos para ello el análisis de varianza, tras comprobar los supuestos paramétricos de normalidad de la distribución y homogeneidad de varianzas. Se observa en la Tabla 20 cómo no existen diferencias significativas en el CI en función del género.

En la Tabla 21 se puede observar cómo por lo general no existen diferencias estadísticamente significativas en las subescalas de la Luria-DNA en función del género. La única salvedad se relaciona con las puntuaciones en Control Atencional, donde los hombres obtienen puntuaciones significativamente superiores a las mujeres.

Tabla 20. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función del género

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
CI Verbal								
Hombre	108,39	12,19	105,87	110,92	90	125	,216	,643
Mujer	107,43	12,55	104,13	110,73	90	125		
CI Manipulativo								
Hombre	97,28	5,17	96,21	98,35	90	115	,027	,869
Mujer	97,14	5,26	95,75	98,52	90	115		
CI Total								
Hombre	106,77	8,65	104,98	108,56	92	120	,525	,470
Mujer	105,71	8,95	103,35	108,06	92	120		

Tabla 21. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria en función del género

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
Percepción Visual								
Hombre	72,39	8,72	70,58	74,20	40	80	,172	,679
Mujer	71,72	10,86	68,87	74,58	45	80		
Orientación Espacial								
Hombre	66,14	7,08	64,68	67,61	35	75	,811	,369
Mujer	65,00	8,27	62,83	67,17	35	75		
Habla Receptiva								
Hombre	63,75	13,72	60,91	66,59	35	80	,254	,615
Mujer	62,59	13,84	58,95	66,22	35	80		
Habla Expresiva								
Hombre	73,04	5,54	71,90	74,19	55	80	,103	,749
Mujer	72,76	4,88	71,47	74,04	60	80		
Memoria Inmediata								
Hombre	54,62	17,24	51,05	58,19	15	75	,241	,624
Mujer	56,03	17,11	51,54	60,53	10	75		
Memorización Lógica								
Hombre	57,17	8,10	55,50	58,85	30	80	1,369	,244
Mujer	55,43	10,01	52,80	58,06	5	70		
Dibujos Temáticos								
Hombre	62,17	9,06	60,30	64,05	15	80	2,452	,120
Mujer	59,48	11,91	56,35	62,61	20	75		
Actividad Conceptual								
Hombre	70,11	7,70	68,51	71,70	55	80	1,312	,254
Mujer	68,45	9,97	65,83	71,07	40	80		
Control Atencional								
Hombre	46,30	11,46	43,93	48,68	20	60	4,523	,035
Mujer	41,98	13,11	38,54	45,43	10	60		
Total Luria								
Hombre	69,29	10,52	67,11	71,47	35	75	2,218	,138
Mujer	66,47	12,50	63,18	69,75	25	75		

4. Diferencias en función de la preferencia manual (lateralidad)

Los análisis de varianza realizados pusieron de manifiesto una ausencia de diferencias significativas en las puntuaciones en el WAIS-III entre el grupo de zurdos y diestros, así como una casi completa ausencia de diferencias en las subpruebas de la Luria-DNA, con la excepción de los resultados en el subtest de Habla Expresiva. En la Figura 19 se puede observar cómo los diestros, por tanto, con dominancia hemisférica izquierda, obtienen puntuaciones significativamente más elevadas ($p=0,008$) en la subprueba de Habla Expresiva.

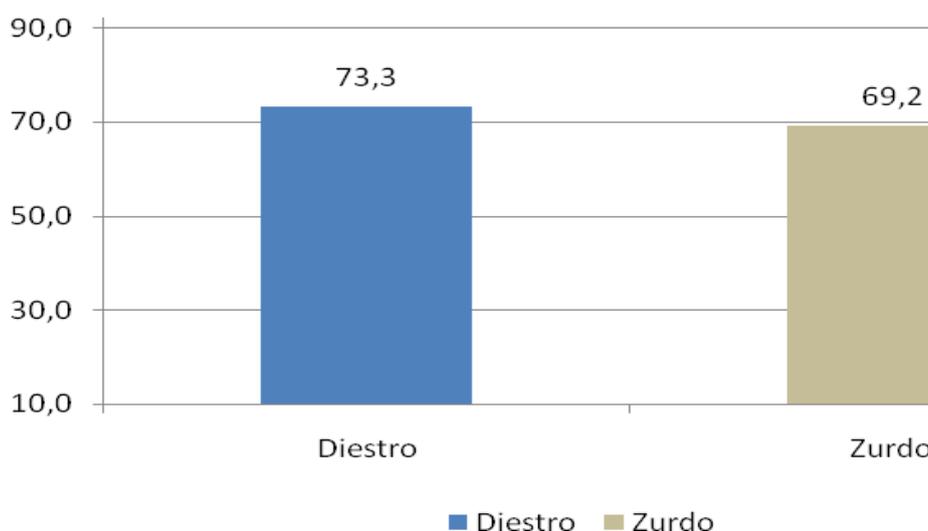


Figura 19. Rendimiento en Habla Expresiva en función de la preferencia manual (lateralidad)

5. Diferencias en función de la edad

En la Tabla 22 se aprecia cómo no existen diferencias en las puntuaciones de CI, medido por el WAIS-III en función de la edad de los pacientes. Así pues, teniendo en cuenta que ni el género ni la lateralidad ni la edad afectan significativa y

diferencialmente a las puntuaciones obtenidas en la batería WAIS-III, nuestra hipótesis cuarta se ha visto confirmada.

Tabla 22. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función de la edad

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
CI Verbal							1,202	,303
Hasta 32	108,84	11,43	105,09	112,60	90	125		
De 33 a 44	109,04	12,20	106,15	111,93	90	125		
45 o mas	105,49	13,15	101,34	109,64	90	125		
CI Manipulativo							1,197	,305
Hasta 32	97,34	5,86	95,41	99,27	90	115		
De 33 a 44	97,76	5,08	96,56	98,96	92	115		
45 o mas	96,20	4,68	94,72	97,67	90	110		
CI Total							,748	,475
Hasta 32	106,45	8,29	103,72	109,17	92	120		
De 33 a 44	107,10	8,52	105,08	109,12	92	120		
45 o mas	105,00	9,58	101,98	108,02	92	120		

En la misma línea que los anteriores resultados, no se obtienen diferencias significativas en las subpruebas de la Luria-DNA en función de la edad (véase Tabla 23).

Tabla 23. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria en función de la edad

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
Percepción Visual							1,362	,259
Hasta 32	74,34	7,81	71,77	76,91	45	80		
De 33 a 44	71,34	9,37	69,12	73,56	45	80		
45 o mas	71,46	11,19	67,93	75,00	40	80		
Orientación Espacial							1,253	,289
Hasta 32	67,37	6,12	65,36	69,38	50	75		
De 33 a 44	65,07	8,34	63,10	67,05	35	75		
45 o mas	65,24	7,24	62,96	67,53	50	75		
Habla Receptiva							1,598	,206
Hasta 32	66,71	12,70	62,54	70,88	35	80		
De 33 a 44	61,97	14,96	58,43	65,51	35	80		
45 o mas	62,44	12,10	58,62	66,26	35	80		

(Continúa)

Tabla 23 (cont.) Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria en función de la edad

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
Habla Expresiva							,244	,784
Hasta 32	73,42	5,08	71,75	75,09	60	80		
De 33 a 44	72,68	5,33	71,41	73,94	55	80		
45 o mas	72,93	5,47	71,20	74,65	55	80		
Memoria Inmediata							,599	,550
Hasta 32	57,11	18,33	51,08	63,13	10	75		
De 33 a 44	53,59	17,53	49,44	57,74	15	75		
45 o mas	56,10	15,43	51,23	60,97	25	75		
Memorización Lógica							1,292	,278
Hasta 32	58,42	10,79	54,88	61,97	5	80		
De 33 a 44	55,56	8,97	53,44	57,69	30	70		
45 o mas	56,34	6,42	54,31	58,37	30	65		
Dibujos Temáticos							,797	,452
Hasta 32	61,32	13,03	57,03	65,60	15	75		
De 33 a 44	60,14	10,03	57,77	62,52	30	75		
45 o mas	62,68	7,59	60,29	65,08	45	80		
Actividad Conceptual							,598	,551
Hasta 32	70,66	8,56	67,85	73,47	40	80		
De 33 a 44	69,37	8,41	67,38	71,36	55	80		
45 o mas	68,54	9,24	65,62	71,45	55	80		
Control Atencional							,711	,493
Hasta 32	45,39	11,11	41,74	49,05	10	60		
De 33 a 44	45,35	12,37	42,42	48,28	20	60		
45 o mas	42,68	13,14	38,54	46,83	25	60		
Total Luria							,396	,674
Hasta 32	69,61	11,47	65,83	73,38	25	75		
De 33 a 44	67,61	10,98	65,01	70,21	35	75		
45 o mas	67,93	12,09	64,11	71,74	25	75		

6. Diferencias en función del diagnóstico

En la Tabla 24 y por lo que respecta al posible impacto del diagnóstico, es posible indicar que si bien los análisis post hoc no reflejan diferencias estadísticamente significativas en el CI entre los subgrupos medido por el WAIS-III, el grupo de Esquizofrenia residual puntúa más bajo en CI verbal, a diferencia del grupo con Esquizofrenia Paranoide que obtiene las puntuaciones más elevadas.

Tabla 24. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función del diagnóstico

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
CI Verbal							2,312	,047
E. paranoide	110,04	11,52	107,73	112,35	90	125		
E. desorganizada	107,00	12,92	97,07	116,93	90	125		
E. catatónica	102,00	16,43	81,60	122,40	90	120		
E. indiferenciada	105,50	9,89	97,24	113,76	95	120		
E. residual	100,44	12,72	94,12	106,77	90	125		
E. con depresión	107,83	13,95	98,97	116,69	90	125		
CI Manipulativo							1,240	,294
E. paranoide	97,65	4,93	96,66	98,64	90	115		
E. desorganizada	97,67	7,11	92,20	103,13	92	115		
E. catatónica	95,40	4,56	89,74	101,06	90	100		
E. indiferenciada	93,88	3,48	90,96	96,79	90	100		
E. residual	96,00	5,06	93,48	98,52	92	110		
E. con depresión	98,25	6,63	94,03	102,47	90	110		
CI Total							1,198	,313
E. paranoide	107,24	8,36	105,57	108,92	92	120		
E. desorganizada	105,56	9,17	98,51	112,60	95	120		
E. catatónica	102,60	11,35	88,51	116,69	93	115		
E. indiferenciada	104,25	7,69	97,82	110,68	95	115		
E. residual	102,78	9,33	98,14	107,42	92	120		
E. con depresión	108,08	9,98	101,74	114,42	95	120		

En cuanto a la batería Luria-DNA (Tabla 25), existen diferencias significativas en la variable Percepción visual y los análisis post-hoc (HSD de Tukey) indicaron que las personas con un diagnóstico de esquizofrenia con depresión puntuaron significativamente más bajo en Percepción visual que los otros grupos de pacientes.

Tabla 25. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria en función del diagnóstico

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
Percepción Visual							2,838	,018
E. paranoide	71,79	9,61	69,86	73,71	40	80		
E. desorganizada	77,78	4,41	74,39	81,17	70	80		
E. catatónica	68,00	13,04	51,81	84,19	45	75		
E. indiferenciada	76,88	5,30	72,44	81,31	65	80		
E. residual	74,72	6,52	71,48	77,97	55	80		
E. con depresión	65,42	12,52	57,46	73,37	45	80		
Orientación Espacial							,980	,432
E. paranoide	65,61	7,26	64,16	67,07	35	75		
E. desorganizada	69,44	1,67	68,16	70,73	65	70		
E. catatónica	61,00	10,25	48,28	73,72	50	70		
E. indiferenciada	66,88	7,04	60,99	72,76	50	70		
E. residual	66,11	9,48	61,40	70,83	35	75		
E. con depresión	64,17	8,48	58,78	69,56	50	75		
Habla Receptiva							1,083	,372
E. paranoide	63,01	13,90	60,22	65,80	35	80		
E. desorganizada	70,56	4,64	66,99	74,12	65	75		
E. catatónica	57,00	16,05	37,08	76,92	35	75		
E. indiferenciada	63,75	17,47	49,14	78,36	35	80		
E. residual	60,28	14,60	53,02	67,54	35	80		
E. con depresión	67,08	11,17	59,99	74,18	35	80		
Habla Expresiva							,782	,564
E. paranoide	72,81	5,33	71,74	73,87	55	80		
E. desorganizada	74,44	3,00	72,13	76,75	70	80		
E. catatónica	69,00	8,22	58,80	79,20	60	75		
E. indiferenciada	73,13	7,04	67,24	79,01	60	80		
E. residual	73,61	4,47	71,39	75,84	60	80		
E. con depresión	73,33	4,92	70,20	76,46	60	80		
Memoria Inmediata							,743	,592
E. paranoide	55,51	16,25	52,25	58,77	15	75		
E. desorganizada	59,44	19,44	44,50	74,38	25	75		
E. catatónica	55,00	23,18	26,21	83,79	25	75		
E. indiferenciada	50,63	23,37	31,09	70,16	10	75		
E. residual	50,00	16,72	41,69	58,31	20	75		
E. con depresión	60,00	17,45	48,91	71,09	25	75		
Memorización Lógica							1,709	,136
E. paranoide	55,77	7,61	54,24	57,29	30	70		
E. desorganizada	62,78	4,41	59,39	66,17	55	65		
E. catatónica	51,00	11,94	36,18	65,82	30	60		
E. indiferenciada	58,75	22,80	39,69	77,81	5	80		
E. residual	56,39	7,63	52,59	60,18	30	65		
E. con depresión	58,75	3,77	56,36	61,14	55	65		

(Continúa)

Tabla 25. (cont.). Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria en función del diagnóstico

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
Dibujos Temáticos							,664	,651
E. paranoide	61,53	10,26	59,47	63,59	15	80		
E. desorganizada	65,00	3,54	62,28	67,72	60	70		
E. catatónica	57,00	11,51	42,71	71,29	45	70		
E. indiferenciada	61,25	17,06	46,99	75,51	20	75		
E. residual	58,61	10,26	53,51	63,71	30	65		
E. con depresión	60,42	8,38	55,09	65,74	45	75		
Actividad Conceptual							1,556	,176
E. paranoide	69,95	8,48	68,25	71,65	55	80		
E. desorganizada	73,89	2,20	72,19	75,58	70	75		
E. catatónica	68,00	7,58	58,58	77,42	60	80		
E. indiferenciada	70,00	12,82	59,28	80,72	40	80		
E. residual	65,00	8,91	60,57	69,43	55	80		
E. con depresión	69,17	8,75	63,61	74,72	55	80		
Control Atencional							,793	,556
E. paranoide	45,10	11,75	42,75	47,46	20	60		
E. desorganizada	48,89	8,21	42,58	55,20	35	60		
E. catatónica	39,00	14,75	20,69	57,31	25	60		
E. indiferenciada	42,50	14,14	30,68	54,32	10	50		
E. residual	41,39	14,12	34,37	48,41	25	60		
E. con depresión	46,25	14,16	37,25	55,25	25	60		
Total Luria							,667	,649
E. paranoide	68,27	11,19	66,02	70,51	25	75		
E. desorganizada	73,89	3,33	71,33	76,45	65	75		
E. catatónica	65,00	14,14	47,44	82,56	45	75		
E. indiferenciada	66,25	18,08	51,14	81,36	25	75		
E. residual	66,39	11,73	60,55	72,22	35	75		
E. con depresión	68,75	10,25	62,24	75,26	45	75		

7. Diferencias en función de la edad de inicio del trastorno

En la Tabla 26 se puede observar cómo existen diferencias significativas en todas las puntuaciones de CI (WAIS-III) en función de la edad de inicio del trastorno. Los análisis post hoc revelaron que aquellos pacientes cuyo trastorno comienza a edades más tardías puntúan significativamente más alto en CI verbal, CI manipulativo, y CI total.

Tabla 26. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función de la edad de inicio del trastorno

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
CI Verbal							8,648	,000
hasta 20	105,41	11,63	101,96	108,87	90	125		
21 a 24	105,34	12,37	102,09	108,60	90	125		
25 o mas	114,00	10,91	110,76	117,24	90	125		
CI Manipulativo							6,439	,002
hasta 20	96,24	4,41	94,93	97,55	90	110		
21 a 24	96,26	5,18	94,90	97,62	90	115		
25 o mas	99,43	5,35	97,85	101,02	90	110		
CI Total							9,759	,000
hasta 20	104,28	7,93	101,93	106,64	92	120		
21 a 24	104,45	8,73	102,15	106,74	92	120		
25 o mas	110,85	8,02	108,47	113,23	92	120		

En la Tabla 27 se aprecia cómo existen diferencias entre los participantes en función de la edad de inicio del trastorno en Percepción visual, siendo quienes tienen un inicio más tardío los que obtienen puntuaciones significativamente inferiores, y en Dibujos temáticos, siendo los de un comienzo más temprano de la enfermedad quienes obtienen las puntuaciones más bajas.

Tabla 27. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria-DNA en función de la edad de inicio del trastorno

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
Percepción Visual							6,414	,002
hasta 20	73,15	8,72	70,56	75,74	45	80		
21 a 24	74,48	8,04	72,37	76,60	40	80		
25 o mas	68,15	11,02	64,88	71,43	45	80		
Orientación Espacial							2,241	,110
hasta 20	64,78	8,30	62,32	67,25	35	70		
21 a 24	67,33	6,70	65,57	69,09	35	75		
25 o mas	64,57	7,59	62,31	66,82	50	75		
Habla Receptiva							1,519	,222
hasta 20	60,43	15,31	55,89	64,98	35	80		
21 a 24	64,14	12,91	60,74	67,53	35	80		
25 o mas	65,11	12,89	61,28	68,94	35	80		
Habla Expresiva							2,279	,106
hasta 20	71,96	6,01	70,17	73,74	55	80		
21 a 24	74,05	4,13	72,97	75,14	60	80		
25 o mas	72,50	5,65	70,82	74,18	55	80		
Memoria Inmediata							,766	,467
hasta 20	53,26	15,68	48,61	57,92	10	75		
21 a 24	54,74	17,85	50,05	59,44	20	75		
25 o mas	57,61	17,72	52,35	62,87	25	75		
Memorización Lógica							1,787	,171
hasta 20	56,74	9,32	53,97	59,51	5	70		
21 a 24	57,84	8,84	55,52	60,17	30	80		
25 o mas	54,57	8,36	52,08	57,05	30	65		
Dibujos Temáticos							4,618	,011
hasta 20	57,39	13,69	53,33	61,46	15	75		
21 a 24	62,59	8,44	60,37	64,81	30	80		
25 o mas	63,04	7,26	60,89	65,20	45	75		
Actividad Conceptual							2,842	,062
hasta 20	68,59	9,53	65,76	71,42	40	80		
21 a 24	68,19	8,26	66,02	70,36	55	80		
25 o mas	71,96	7,85	69,62	74,29	55	80		
Control Atencional							3,036	,051
hasta 20	42,17	13,24	38,24	46,10	10	60		
21 a 24	43,79	11,78	40,69	46,89	25	60		
25 o mas	48,15	11,27	44,80	51,50	25	60		
Total Luria							,845	,432
hasta 20	66,52	12,60	62,78	70,26	25	75		
21 a 24	68,45	11,25	65,49	71,41	25	75		
25 o mas	69,57	10,21	66,53	72,60	40	75		

8. Diferencias en función del número de ingresos

En la Tabla 28 se puede observar cómo existen diferencias significativas en el CI verbal, manipulativo y total, siendo las personas con más ingresos las que obtienen inferiores resultados.

Tabla 28. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función del número de ingresos

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
CI Verbal								
Hasta 3	110,14	11,63	107,53	112,75	90	125	5,091	,026
Cuatro o mas	105,66	12,67	102,66	108,66	90	125		
CI Manipulativo							4,434	,037
Hasta 3	98,06	5,21	96,90	99,23	90	115		
Cuatro o mas	96,30	5,05	95,10	97,49	90	115		
CI Total							6,767	,010
Hasta 3	108,09	8,06	106,28	109,89	92	120		
Cuatro o mas	104,44	9,14	102,27	106,60	92	120		

En la Tabla 29 se observa cómo, en relación con las subpruebas de la Luria-DNA, los pacientes con un mayor número de ingresos puntúan significativamente más bajo en Habla receptiva.

De modo complementario hemos procedido a analizar las asociaciones entre variables de interés y número de ingresos hospitalarios. Hemos obtenido asociaciones significativas y negativas entre el número de ingresos hospitalarios y los años de educación ($r_{xy}=-0,265$; $p<0,01$), el CI verbal ($r_{xy}=-0,233$; $p<0,01$), el CI manipulativo ($r_{xy}=-0,213$; $p<0,01$), y las puntuaciones en el subtest de control atencional ($r_{xy}=-0,1$; $p<0,05$). Las asociaciones han sido positivas y significativas con las variables número de

sesiones electroconvulsivas ($r_{xy}=0,425$; $p<0,01$) y edad ($r_{xy}=0,288$; $p<0,01$). Todo ello ofrece apoyo adicional al mayor deterioro experimentado por quienes cuentan con numerosos reingresos, y las interferencias que ello tiene no sólo a nivel cognitivo sino también con el desempeño de actividades de la vida diaria (p.e. estudiar).

Tabla 29. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria-DNA en función del número de ingresos

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
Percepción Visual								
Hasta 3	71,96	9,49	69,84	74,09	45	80	,053	,818
Cuatro o mas	72,32	9,74	70,02	74,63	40	80		
Orientación Espacial								
Hasta 3	65,70	7,67	63,98	67,41	35	75	,000	,995
Cuatro o mas	65,70	7,48	63,93	67,47	35	75		
Habla Receptiva								
Hasta 3	65,89	13,08	62,96	68,82	35	80	6,124	,014
Cuatro o mas	60,42	13,96	57,12	63,73	35	80		
Habla Expresiva								
Hasta 3	73,23	5,00	72,11	74,35	55	80	,517	,473
Cuatro o mas	72,61	5,60	71,28	73,93	55	80		
Memoria Inmediata								
Hasta 3	56,33	18,02	52,29	60,37	10	75	,766	,383
Cuatro o mas	53,87	16,15	50,05	57,70	25	75		
Memorización Lógica								
Hasta 3	56,71	10,47	54,36	59,05	5	70	,091	,763
Cuatro o mas	56,27	6,80	54,66	57,88	30	80		
Dibujos Temáticos								
Hasta 3	62,22	10,37	59,89	64,54	15	75	1,852	,176
Cuatro o mas	59,93	10,16	57,52	62,33	30	80		
Actividad Conceptual								
Hasta 3	70,76	9,03	68,74	72,78	40	80	3,795	,053
Cuatro o mas	68,03	8,04	66,13	69,93	55	80		
Control Atencional								
Hasta 3	45,95	11,98	43,26	48,63	10	60	1,934	,166
Cuatro o mas	43,17	12,49	40,21	46,12	25	60		
Total Luria								
Hasta 3	69,43	11,29	66,90	71,96	25	75	1,967	,163
Cuatro o mas	66,83	11,38	64,14	69,52	25	75		

9. Diferencias en función de la polifarmacología

En la Tabla 30 se exponen los resultados relativos al posible impacto del número de medicamentos antipsicóticos prescritos. Se puede observar cómo existen diferencias significativas en el CI verbal, siendo las personas con mayor número de fármacos prescritos los que obtienen puntuaciones más bajas.

Tabla 30. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en el CI en función del número de medicamentos antipsicóticos prescritos

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
CI Verbal							5,190	,007
Uno	106,83	13,15	103,25	110,42	90	125		
Dos	110,59	11,26	108,05	113,13	90	125		
Tres o mas	100,76	11,09	95,06	106,47	90	125		
CI Manipulativo							1,848	,161
Uno	96,78	4,93	95,43	98,12	90	110		
Dos	97,94	5,34	96,73	99,14	90	115		
Tres o mas	95,53	5,16	92,88	98,18	90	110		
CI Total							2,249	,109
Uno	105,48	9,70	102,83	108,13	92	120		
Dos	107,67	8,14	105,83	109,50	92	120		
Tres o mas	103,24	7,81	99,22	107,25	93	120		

Existen diferencias en el rendimiento en algunas subpruebas de la Luria-DNA, en función del número de medicamentos antipsicóticos prescritos a los pacientes. Así, como se observa en la Tabla 31, existen diferencias en Habla Receptiva, Habla Expresiva, Dibujos Temáticos, Actividad Conceptual, Control Atencional y Total Luria-DNA. Los análisis post hoc pusieron de manifiesto que quienes toman tres o más medicamentos antipsicóticos tienen un rendimiento inferior en todas las subpruebas mencionadas.

Tabla 31. Estadísticos descriptivos y significación de las diferencias de las puntuaciones en las subescalas de la Luria-DNA en función del número de medicamentos antipsicóticos prescritos

	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	F	Sig.
			Límite inferior	Límite superior				
Percepción Visual							,597	,552
Uno	71,02	9,34	68,47	73,57	40	80		
Dos	72,50	10,22	70,20	74,80	45	80		
Tres o mas	73,53	7,24	69,81	77,25	55	80		
Orientación Espacial							,776	,462
Uno	65,83	6,99	63,93	67,74	35	70		
Dos	66,03	7,53	64,33	67,72	35	75		
Tres o mas	63,53	9,48	58,65	68,40	50	75		
Habla Receptiva							3,028	,041
Uno	61,85	13,22	58,24	65,46	35	80		
Dos	65,58	13,07	62,63	68,52	35	80		
Tres o mas	57,35	16,87	48,68	66,03	35	80		
Habla Expresiva							4,488	,013
Uno	73,15	5,17	71,74	74,56	55	80		
Dos	73,53	4,35	72,55	74,51	60	80		
Tres o mas	69,41	8,08	65,26	73,57	55	80		
Memoria Inmediata							1,026	,361
Uno	54,44	16,33	49,99	58,90	20	75		
Dos	56,67	16,43	52,96	60,37	25	75		
Tres o mas	50,29	22,74	38,60	61,99	10	75		
Memorización Lógica							1,064	,348
Uno	56,57	7,13	54,63	58,52	30	70		
Dos	56,99	8,84	54,99	58,98	30	80		
Tres o mas	53,53	13,32	46,68	60,38	5	65		
Dibujos Temáticos							7,654	,001
Uno	60,00	9,32	57,46	62,54	30	80		
Dos	63,53	8,26	61,66	65,39	30	75		
Tres o mas	53,53	16,66	44,97	62,09	15	75		
Actividad Conceptual							3,050	,038
Uno	68,70	8,91	66,27	71,14	55	80		
Dos	70,90	7,80	69,14	72,66	55	80		
Tres o mas	65,59	10,59	60,14	71,03	40	80		
Control Atencional							3,128	,047
Uno	44,17	13,20	40,56	47,77	25	60		
Dos	46,28	10,52	43,91	48,65	25	60		
Tres o mas	38,24	15,20	30,42	46,05	10	60		
Total Luria							3,935	,022
Uno	67,50	10,72	64,57	70,43	25	75		
Dos	70,00	9,64	67,83	72,17	35	75		
Tres o mas	61,76	17,67	52,68	70,85	25	75		

F. DISCUSIÓN

Con el presente estudio ha sido nuestra intención contribuir a ofrecer información sobre la utilidad de la batería Luria-DNA como herramienta de exploración psicológica de personas con esquizofrenia. Varios datos apoyan su utilidad. En primer lugar, el hecho de que todos los pacientes objeto de estudio hayan sido susceptibles de ser evaluados con esta prueba. En segundo lugar, la obtención de correlaciones significativas y positivas entre las subpruebas de la batería, en la línea de lo obtenido con población general. En tercer lugar, en la obtención de asociaciones significativas entre la Luria-DNA y el WAIS-R, en coincidencia con estudios previos (Bausela y Orozco, 2009; Moses, Pritchard y Adams, 1997; Tramontana, Klee y Boyd, 1984), lo que además avala su validez concurrente. En cuarto lugar, en la obtención de una consistencia interna del instrumento (Alfa de Cronbach= 0,85), con niveles de homogeneidad corregida entre las pruebas y el total de la escala aceptables en todos los casos. En quinto lugar, la obtención de diferencias en las puntuaciones en la batería, en función de variables clínicas y la amplia ausencia de diferencias en función de variables sociodemográficas otorgan evidencias de su validez discriminante. Es también un indicador de la adecuada sensibilidad de la prueba. En sexto lugar, el análisis discriminante realizado ha permitido verificar que las subpruebas de la Luria-

DNA permiten distinguir adecuadamente entre grupos con diferentes niveles de capacidad intelectual.

Pretendíamos también analizar el impacto de variables sociodemográficas y clínicas en el rendimiento psicológico diferencial de estos pacientes. Más concretamente y de acuerdo con nuestras predicciones, hemos encontrado que las personas con esquizofrenia obtienen puntuaciones relativamente más bajas en la subprueba de control atencional de la Luria-DNA. También, de acuerdo con nuestras predicciones, hemos encontrado que estos pacientes muestran un CI manipulativo inferior al verbal, medido por el WAIS-III.

Nuestra cuarta hipótesis planteaba la ausencia de diferencias significativas en las puntuaciones en capacidad intelectual, medido por el WAIS-III, en función del género, la edad o la lateralidad. Pues bien, tal y como predecíamos, ni el género ni la lateralidad ni la edad afectan diferencialmente a los resultados en el WAIS-III.

Respecto al impacto de variables sociodemográficas, en contra de lo planteado en nuestra quinta predicción en relación con el rendimiento en la batería Luria-DNA, hemos encontrado varias diferencias significativas. Concretamente, el género afecta diferencialmente a los resultados obtenidos por los participantes en Control atencional, donde los hombres puntuaciones significativamente superiores a las mujeres. En la misma línea, los diestros obtienen puntuaciones significativamente más elevadas en la subprueba de Habla Expresiva. Finalmente y de acuerdo con nuestras

predicciones, la edad no afecta diferencialmente a los resultados. Podemos decir entonces que nuestra quinta hipótesis ha recibido un apoyo parcial.

Nuestra sexta hipótesis planteaba la existencia de diferencias en el rendimiento de los participantes en función de variables clínicas como el diagnóstico concreto de esquizofrenia, el momento de inicio de la enfermedad (cronicidad), el número de ingresos y el número de fármacos prescritos. En este sentido es posible afirmar que, por lo que se refiere a los resultados en el WAIS-III, el grupo de Esquizofrenia residual puntúa más bajo en CI verbal, a diferencia del grupo con Esquizofrenia Paranoide que obtiene las puntuaciones más elevadas. Por su parte, aquellos pacientes cuyo trastorno comienza a edades más tardías puntúan significativamente más alto en CI verbal, CI manipulativo, y CI total. Por el contrario, las personas con más ingresos hospitalarios obtienen inferiores resultados en el CI verbal, manipulativo y total. Finalmente, las personas con mayor número de fármacos prescritos los que obtienen puntuaciones significativamente más bajas en el CI verbal. Así pues, por lo que se refiere al rendimiento en el WAIS-III, la sexta hipótesis ha recibido un sustancial apoyo.

Continuando con el contraste de nuestra sexta hipótesis, centrándonos en este caso en el impacto de las variables clínicas antes mencionadas en la batería Luria-DNA, los datos indican que los pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia con depresión puntúan más bajo en percepción visual que los otros subtipos de participantes con esquizofrenia. Del mismo modo, los pacientes con un inicio más tardío obtienen inferiores puntuaciones en Percepción Visual. Por el contrario, los pacientes con un

inicio más temprano obtienen puntuaciones significativamente más bajas en Dibujos Temáticos. Por su parte, los pacientes con mayor número de ingresos puntúan significativamente más bajo en Habla Receptiva. También los datos ponen de manifiesto que quienes tienen prescrito un mayor número de medicamentos antipsicóticos tienen un inferior rendimiento en varias de las pruebas de la Luria-DNA (Habla Receptiva, Habla Expresiva, Dibujos Temáticos, Actividad Conceptual, Control Atencional y Total Luria-DNA). En definitiva, también en este caso la sexta hipótesis ha recibido un sustancial apoyo.

Una vez expuestos los principales resultados en respuesta a nuestros objetivos e hipótesis, procedemos en el apartado final de la presente Tesis doctoral a exponer los principales hallazgos de este trabajo.

G. CONCLUSIONES

En el presente estudio hemos empleado los resultados de 150 pacientes con esquizofrenia, para evaluar su perfil neuropsicológico mediante la batería Lura-DNA, empleando además como instrumento auxiliar la escala WAIS-III. En la muestra estudiada predominan los hombres frente a las mujeres y los niveles educativos medios-altos frente a los bajos. Tan sólo un 33,3% tiene estudios de secundaria o inferior. La edad promedio es de 38,5 años (DT=7,7; rango: 24 a 59). Respecto al trabajo, en un 54% de los casos son trabajadores por cuenta ajena ya sea en la administración pública o en la empresa privada, aunque un 22,7% no desempeña

profesión alguna. En su mayoría viven con los padres (69,3%). El número de ingresos hospitalarios, que fluctúa de 1 a 20 veces, con un número promedio de 4,68 (DT=3,04). Estos datos sociodemográficos muestran una amplia coincidencia con los datos de recientes estudios realizados en otras comunidades autónomas (p.e. Mata, Beperet, Madoz y grupo Psicost, 2000) o con el perfil del paciente con esquizofrenia en España, presentado en mayo de 2005 (estudio ACE, 2005, patrocinado por Bristol-Myers Squibb y Otsuka Pharmaceuticals). Así pues, y pese a que la muestra no es excesivamente amplia, creemos que es bastante representativa. Es además una muestra compuesta exclusivamente por personas con esquizofrenia, lo que no es usual en los estudios, por las dificultades de acceso a dicha población.

Cabe también indicar que en el estudio ACE (2005) se alude al perfil típico compuesto por las siguientes características: varón, de alrededor de 37 años, soltero, con bajo nivel de estudios, que vive con sus familiares, inactivo debido a su enfermedad y con un seguimiento psiquiátrico exclusivamente. En nuestro estudio podríamos decir que los pacientes se encuentran en una mejor situación laboral, quizá asociada también al hecho de tener más estudios. En suma y como antes indicáramos, la amplia coincidencia encontrada entre el perfil de la esquizofrenia recogida en los dos trabajos anteriormente mencionados y el obtenido en nuestro estudio, con una muestra incidental, nos permite ser optimistas en cuanto a la representatividad de la muestra.

Como evidencia adicional de la presentatividad de la muestra, pese a que el sistema de selección no fuera aleatorio, apuntamos el hecho de que el diagnóstico más frecuente es el de esquizofrenia paranoide (65,3%), que es encontrado también con mayor frecuencia en los diferentes estudios nacionales e internacionales (p.e. Mata, Beperet, Madoz y grupo Psicost, 2000).

La disfunción en la lateralización cerebral ha sido considerada como un factor de riesgo de la esquizofrenia (Crow, Done, y Sacker, 1996; Satz y Green, 1999). Si bien en nuestro caso tan sólo hemos contado con población diestra o zurda, creemos interesante destacar el hecho de que hemos obtenido diferencias significativas en el rendimiento de los participantes con esquizofrenia diestros o zurdos, concretamente en la subprueba de Habla Expresiva. Dicho de otro modo, aquellos pacientes con una preferencia manual natural por la mano derecha se encontrarían libres de lesiones en el hemisferio izquierdo y concretamente en las áreas de lenguaje. Por el contrario, los pacientes con predominancia hemisférica derecha y por tanto, zurdos, podrían tener afectaciones de distinto tipo en las áreas verbales del cerebro. No obstante, esta hipótesis requiere de una indagación más detallada y con procedimientos más controlados pues, en algunos de los estudios existen problemas metodológicos en la evaluación de la preferencia manual (Llebaria, Prats, Vicens-Vilanova y Obiols, 2003), por tanto sería apropiado que en futuros estudios dicha evaluación se estandarizara, por ejemplo mediante el Cuestionario de Preferencia Manual de Annett (Annett, 1970)

Un 50,7% de nuestra muestra presenta antecedentes familiares de enfermedad mental. Estos datos podrían respaldar las teorías de la susceptibilidad genética en la esquizofrenia (Bertisch, Mesen-Fainardi, Martin, Pérez-Vargas, et al., 2009; Kremen, Faraone, Seidman, Pepple y Tsuang, 1998), si bien, aún se requieren más esfuerzos por identificar marcadores biológicos con utilidad diagnóstica (Jeon y Polich, 2003).

Por lo que se refiere a la intervención farmacológica y centrándonos en los neurolépticos, un elevado porcentaje toman risperidona (28,93%), ziprasidona (28,10%) u olanzapina (19,83%), entre otros. Si bien todos estos fármacos forman parte de los denominados antipsicóticos atípicos o de segunda generación, es necesario seguir investigando sobre su supuesta eficacia diferencial (Bagnall et al., 2003; Leucht, Wahlbeck, Hamann y Kissling, 2003; Geddes, Freemantle, Harrison y Bebbington, 2000; González-Pardo, 2007; Stip, 2001).

Además, casi un 50% recibe medicación ansiolítica, siendo también frecuente la medicación antidepresiva (29,55%). Más de la mitad de los participantes reciben simultáneamente dos prescripciones farmacológicas. La prescripción de fármacos antidepresivos está presente en 49 casos (32,67%). Por otro lado, no se ha prescrito en la actualidad a los participantes medicación psicoestimulante y psicotrópica, ni medicación hipnótica o sedante. Por lo general el Haloperidol se suele administrar junto con antiparkinsonianos anticolinérgicos, como el trihexifenidilo o el biperideno. También con fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Estos pueden ser benzodiazepínicos o neurolépticos, por ejemplo: diazepam, lorazepam, clonazepam o clorpromazina,

clotiapina, levomepromazina (Monchablon, 2004). En la actualidad, el grupo Cochrane sobre Esquizofrenia se encuentra desarrollando un protocolo para analizar la utilidad del empleo conjunto de distinta medicación antipsicótica (Maayan, Soares-Weiser, Xia y Adams, 2011).

Es importante además indicar que casi un 23% de pacientes ha recibido terapia electroconvulsiva (TEC). En este sentido, rigurosos estudios de revisión han concluido que la TEC, combinada con el tratamiento con fármacos antipsicóticos puede considerarse una opción para las personas con esquizofrenia, en particular cuando se desea una rápida mejoría global y reducción de los síntomas. También para pacientes con esquizofrenia que muestran una respuesta limitada a la medicación sola. No obstante, es necesario seguir investigando sobre esta terapia, pues tras más de cinco décadas de uso clínico existen muchas preguntas sin respuesta con respecto a su función en el tratamiento de las personas con esquizofrenia (Tharyan y Adams, 2005).

Por otro lado, teniendo en cuenta que en 121 casos (80%) no se ha empleado esta terapia y que las pruebas médicas realizadas indicaron normalidad en el TAC, ECG y RMG, podemos decir que la muestra de nuestro estudio está compuesta por pacientes con esquizofrenia pero con niveles de ajuste bastante satisfactorios, así como con ausencia de indicadores físicos de morbilidad. En suma, la severidad del trastorno esquizofrénico parece menor en la muestra objeto de estudio que en otros trabajos donde se encuentran claras evidencias de patología médica subyacente en diferentes regiones cerebrales (Digiacomo, Gómez, Gómez y Camacho, 2006; Nestor,

Kubicki, Gurrera, Niznikiewicz, Frumin, McCarley y Shenton, 2004; Posada, 2006) como el lóbulo temporal (Ragland, Censits, Gur, Glahn et al., 1996; Reichenberg y Harvey, 2008; Sanz de la Torre, Barrios y Junque, 2005), frontal (Laws, 1999; Reichenberg y Harvey, 2008), entre otro gran número de alteraciones (Giordano, Fasullo, Rubino y Cordovana, 1989; Goldberg, Bigelow, Weinberger, Daniel, et al., 1991; Katsanis y Iacono, 1989, 1991; Kemali, et al. (1985; Yates, Swayze y Andreasen, 1990), relacionadas incluso con el flujo de sangre cerebral (Paulman et al., 1990).

El grupo de Esquizofrenia residual puntúa más bajo en CI verbal, a diferencia del grupo con Esquizofrenia Paranoide que obtiene las puntuaciones más elevadas. En este sentido, como indicáramos en la parte teórica, la esquizofrenia paranoide tiene un comienzo más tardío (20-25 años), y por lo tanto permite al paciente estar mejor instalado socio-laboralmente cuando empieza la enfermedad (Soni, Gaskell y Reed, 1994). En apoyo de esta explicación tentativa se encuentra el hallazgo de que aquellos pacientes cuyo trastorno comienza a edades más tardías puntúan significativamente más alto en CI verbal, CI manipulativo, y CI total. Por su parte, el propio DSM-IV señala que en este subgrupo de pacientes con esquizofrenia paranoide, Desde el punto de vista cognitivo, hay deterioro mínimo o no evidenciable con baterías neuropsicológicas. Estos resultados irían en la línea de los trabajos de Holthausen et al., (2002), quienes indican que algunos pacientes con esquizofrenia no muestran déficits cognitivos clínicamente relevantes y la diferencia más importante en dichos pacientes es su funcionamiento social. Estos pacientes puntúan también

significativamente más elevado que sus iguales en pruebas de inteligencia y tienen un mayor nivel educativo. Estos resultados llevan a los autores a plantear la posible existencia de diferencias en la capacidad de compensación cognitiva en estos pacientes (Holthausen, Wiersma, Sitskoorn, Hijman, Dingemans, Schene, et al., 2002).

En nuestro estudio hemos también encontrado que las personas con un diagnóstico de esquizofrenia con depresión puntuaron significativamente más bajo en Percepción visual que los otros grupos de pacientes. Desde el punto de vista estructural, el bajo rendimiento de estos pacientes en pruebas como el WCST se atribuye a una disfunción frontal. Desde un punto de vista funcional, las disfunciones se atribuyen a la memoria de trabajo. Una disfunción inespecífica del lóbulo frontal pudiera encontrarse en la base de estas limitaciones. En este sentido, cabe destacar el reciente hallazgo de científicos de la Unidad de Psicosis e Investigación del Centro Benito Menni de Sant Boi de Llobregat, que forma parte del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Dichos investigadores han identificado la corteza frontal media como la zona del cerebro donde se localiza la esquizofrenia (Pomarol, Canales, Salvador, et al., 2010). Como varios trabajos han puesto de manifiesto, puede existir una disfunción del componente central ejecutivo de la memoria de trabajo (Grön, 1998). Por otro lado, desde un punto de vista clínico, los pacientes con esquizofrenia y depresión concomitante tienen mayor riesgo de suicidio y más desfavorable curso de la enfermedad, de ahí la importancia de un adecuado tratamiento psicológico y psicofarmacológico. En este sentido, los modernos

neurolépticos se han mostrado también más eficaces para el tratamiento de esta sintomatología que los antipsicóticos clásicos (Möller, 2005).

Continuando con la exposición de los principales resultados obtenidos, otro hallazgo relevante es el hecho de que en la prueba de Percepción visual de la batería Luria-DNA (Manga y Ramos, 2000), quienes tienen un inicio más tardío de la enfermedad obtienen puntuaciones significativamente inferiores. Por otra parte, en Dibujos temáticos, los pacientes con un comienzo más temprano de la enfermedad obtienen las puntuaciones más bajas. Al respecto es posible aducir que la habilidad de percepción visual figura-fondo se ha encontrado inversamente relacionada con los síntomas negativos (Malaspina, Simon, Gotees, Corcoran, Coleman, Printz, Mujica-Parodi y Wolizky, 2004), lo que podría explicar por qué el subgrupo de esquizofrenia con mejor pronóstico relativo, puntúa más elevado en esta tarea que otros subgrupos de esquizofrenia. No obstante, es necesario profundizar en este tema, pues existen relativamente pocos estudios sobre rendimiento de personas con esquizofrenia en pruebas de percepción visual (Malaspina, Simon, Gotees, Corcoran, Coleman, Printz, Mujica-Parodi y Wolizky, 2004), si bien, trabajos recientes permiten ir acumulando evidencias relativas los problemas en la integración de la información visual que caracteriza a esta población (Riečanský, Kašpárek, Rehulová, Katina y Příklad, 2010). Por lo que se refiere a explicaciones tentativas de los resultados en el subtest 7 de Dibujos temáticos y textos que evalúa la comprensión pictórica y verbal, la capacidad de análisis-síntesis o la comprensión de metáforas, entre otros aspectos. (Manga y

Ramos, 2000), podríamos decir que es un indicador de severidad del deterioro o incluso de la baja conciencia del trastorno (Lelekov, Franck, Dominey y Georgieff, 2000; Lysaker, Lancaster, Davis y Clements, 2003; Smith, Hull y otros (1999). Dicho de otro modo, las personas con un inicio temprano se encontrarían expuestas a mayor severidad de la enfermedad y, en consecuencia, a mayores déficits (Asarnow, 1999; Biswas, Malhortra, Malhotra y Gupta, 2006; Karp, Garvey, Jacobsen, Frazier, Hamburger, Bedwell y Rapoport, 2001). Incluso estudios con niños con esquizofrenia muestran que éstos presentan limitaciones en la capacidad de procesamiento cognitivo y alteraciones en la memoria de trabajo (Asarnow, 1999).

Los ingresos repetidos afectan al rendimiento de los participantes. Ello ha quedado confirmado en nuestro estudio donde las personas con más ingresos obtienen inferiores resultados en CI verbal, manipulativo y total, así como en Habla receptiva. En la línea de los resultados previamente expuestos, y como comentáramos en páginas previas, un 25% de los pacientes con esquizofrenia experimentan numerosas recaídas que requieren largos períodos de hospitalización y grandes interferencias en su vida. Por lo tanto, no es de extrañar que el número de recaídas esté asociado con un peor pronóstico (Siegel, Irani, Brensinger, Kohler, et al., 2006; Wiersma, Nienhuis, Slooff, Giel, 1998; Verdoux, Liraud, Bergey, Assens, Abalan F y van Oj, 2001). Estos datos son importantes también de cara a la intervención pues como Tansella et al. (1995) indican, las personas con esquizofrenia son los pacientes que más servicios consumen y que más recaídas tienen. El uso de servicios de salud conduce a

un buen funcionamiento social tras la hospitalización para el 60% de estos pacientes (González et al., 1999; Harding, 1987).

También en relación con la severidad de la afectación, nuestro estudio pone de manifiesto que los pacientes con mayor número de fármacos prescritos obtienen puntuaciones más bajas en CI verbal. Además en la Luria-DNA, quienes toman tres o más medicamentos antipsicóticos tienen un rendimiento inferior en Habla Receptiva, Habla Expresiva, Dibujos Temáticos, Actividad Conceptual, Control Atencional y Total Luria-DNA. Estos resultados apoyan lo expuesto previamente, al tiempo que se sigue investigando en terapias farmacológicas con menos efectos secundarios y mayor eficacia (González-Pardo, 2007; Oades, Rao, Bender, Sartory y Muller, 2000; Stip, 2000).

No quisiéramos terminar la presente Tesis Doctoral si mencionar algunas limitaciones del presente trabajo. En primer lugar y en lo que respecta a la muestra objeto de estudio, como hemos comentado, se trata de una muestra de conveniencia, lo que limita las posibilidades de generalizar las conclusiones más allá de la presente población objeto de estudio. Y ello pese a que creamos que los datos apoyan la representatividad de la muestra, como señaláramos al principio de estas conclusiones.

En segundo lugar, en futuros estudios sería interesante recoger más información sobre el tipo y severidad de discapacidad, dependencia, dominancia de mano, con otros instrumentos y cuestionarios, para así obtener evidencias que nos

servan para corroborar en su caso, los presentes hallazgos. Igualmente y en tercer lugar, sería necesario emplear más de una evaluación y más de una evaluación para poder analizar la consistencia de las evaluaciones (concordancia entre jueces, estabilidad test- retest de los resultados). Por ejemplo, creemos interesante combinar los resultados de pruebas como la Luria-DNA con recientes desarrollos como el NEUROPSI, aplicado con población española (Hilda, Ostroski y Nicolini, 2005).

En cuarto lugar, creemos importante en futuros esfuerzos investigadores obtener información de la familia, sobre variables como: carga experimentada, sentido del cuidado, ayudas recibidas, servicios requeridos. El análisis de las mencionadas variables a la luz de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes nos permitirá enriquecer sin duda el trabajo y sus conclusiones.

En quinto lugar, es nuestra intención seguir trabajando en esta línea y acometer así el fin último de este trabajo, como es poner en marcha estrategias de intervención centradas en el individuo con enfermedad mental y en su medio (familia, contexto, etc.) para paliar las limitaciones a las que este colectivo ha de hacer frente y para mejorar, en última instancia, su calidad de vida y la de quienes les rodean. En este sentido, numerosos manuales existentes en nuestro país nos pueden facilitar en gran medida este objetivo (Aznar, y Berlanga, 2004; Gallach, 2004; García-Merita, 2005; Kuipers, Leff, y Lam, 2004; López, 2008; Perona, 2004; Rebolledo y Lobato, 2005).

Como reflexión final, quisiéramos indicar que si bien, el empleo de una batería de exploración neuropsicológica como la Luria-DNA, ha permitido identificar con fiabilidad y validez el perfil de áreas cognitivas más o menos deterioradas en estos pacientes, es preciso combinar el empleo de estas pruebas con la cada vez más abundante y precisa instrumentación objetiva disponible. Al respecto, quisiéramos acabar con una reflexión sobre el estado de la cuestión realizada por Shenton et al., (2010), que compartimos plenamente. La autora y sus colegas realizan una revisión de los estudios de neuroimagen estructural en la esquizofrenia, en la que se hace patente que la esquizofrenia es un trastorno cerebral que muestra marcadas aunque sutiles, anomalías neuroanatómicas multifocales y que según la mencionada autora, probablemente involucran circuitos y redes cerebrales que subyacen a la cognición y a la conducta. La evidencia también sugiere que la esquizofrenia consiste en un trastorno de la integración neuronal y cognitiva (Andreasen et al, 1998; Bartzokis, 2002; Friston, 1999; Gruzelier et al, 1987).

Sin embargo y según Shenton et al., (2010), a pesar de los resultados prometedores, estamos todavía lejos de entender la neuropatología de la esquizofrenia. Algunas de las cuestiones pendientes que quedan por resolver si queremos comprender la etiología de la esquizofrenia son: ¿Cuándo tienen lugar por primera vez las anomalías estructurales del cerebro? ¿Cuáles son los fundamentos microestructurales de dichas anomalías? ¿Existe una relación causal entre las anomalías observadas en la materia gris con la RMI y las anomalías en la sustancia

blanca observadas con DTI? ¿Todas las anomalías estructurales del cerebro progresan con la enfermedad, o algunas son estables en el tiempo? ¿Es posible detener estos cambios neuroanatómicos progresivos una vez que han empezado? Dado que se ha encontrado una asociación entre las anomalías cerebrales en pacientes con esquizofrenia y los síntomas cognitivos y clínicos, ¿cómo es posible que se produzca una mejora en los síntomas cognitivos y clínicos a menudo concomitantes con la reducción progresiva del volumen tras un primer episodio de la enfermedad? ¿Qué relación existe entre las anomalías cerebrales estructurales características de la esquizofrenia y las alteraciones funcionales igualmente bien documentado del cerebro (por ejemplo, las identificadas con PET, fMRI, etc)? Puede los fenotipos neuroanatómicos, neuropsicológicos, o clínicos predecir quién llegará a desarrollar esquizofrenia y quién no?

Coincidimos con Shenton et al., (2010), en que estas son algunas de las preguntas que tenemos que abordar en futuros estudios. Si bien estas cuestiones son de enormes proporciones, hay razones para el optimismo. Los continuos avances tecnológicos en neuroimagen seguirán dando lugar a nuevos descubrimientos sobre el cerebro y su papel en la esquizofrenia. Además, los estudios futuros que probablemente incluirán la combinación de varias de las metodologías in vivo (es decir, resonancia magnética estructural, MTR, DTI, por una parte, y la resonancia magnética funcional, PET y la espectroscopia por el otro) con el fin de investigar los sistemas y redes cerebrales en la esquizofrenia, y su función y la disfunción. Estos estudios ya

están empezando a surgir, y es probable que reemplacen los enfoques de una sola modalidad en los próximos años. Como se ha señalado recientemente, este cambio, de imagen individual a multimodal aumentará significativamente nuestra comprensión de la relación entre las anomalías cerebrales estructurales y funcionales en la esquizofrenia, y sentará las bases para vincular dichos hallazgos con determinados impedimentos cognitivos y genes de susceptibilidad (Shenton y Kubicki, 2009).

En la próxima década, las nuevas tecnologías actualmente en desarrollo se utilizarán de manera multimodal a lo largo de la vida de los pacientes (es decir, desde el prodromo al primer episodio y a la fase crónica), lo que conducirá a una mejor comprensión de los sistemas y redes cerebrales anómalos en la esquizofrenia, y a la identificación del momento en que se producen dichas anomalías. Dicho conocimiento, a su vez, permitirá conocer mejor por qué se producen estas anomalías y cómo pueden ser mejor tratadas. Esperamos que ello conduzca a una mayor comprensión de problemas cognitivos, los síntomas clínicos, y sus fundamentos genéticos de la esquizofrenia, lo que en última instancia favorecerá la puesta en marcha de estrategias de tratamiento más racionales y eficaces de las que están disponibles hoy en día.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbruzzese, M., Ferri, S. y Scarone, S. (1996). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: Perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research*, 64(1): 27-33.
- Akil, H., Brenner, S., Kandel, E. et al. (2010). The future of psychiatric research: genomes and neural circuits. *Science*, 327: 1580-1581.
- Allen, D.N., Goldstein, G. y Aldarondo, F. (1999) Neurocognitive dysfunction in patients diagnosed with schizophrenia and alcoholism. *Neuropsychology*, 13(1): 62-68.
- Almasy, L. y Blangero, J. (2001). Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 105: 42-44.
- Almeida, O.P. (1998). Early- vs. late-onset schizophrenia: Is it time to define the difference? *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(4): 345-346.
- Al-Mousawi, A.H., Evans N., Ebmeier, K.P., Roeda, D., Chaloner, F. y Ashcroft, G.W. (1996). Limbic dysfunction in schizophrenia and mania: A study using 18F-labelled fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, 169, 509-516.
- Alselmetti, S., Poletti, S., Ermoli, E., Bechi, M., Cappa, S., Venneri, A., Smeraldi, E. y Cavallaro, R., (2008): The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia. Normative data for the Italian population. *Neurological Sciences* 29 (2): 85-92.
- Amenson, C. y R. Liberman (2001). Dissemination of educational classes for families of adults with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 52(5): 589-592.
- Anderson J, Fawdry R, Gordon E, et al. (1991). SPECT asymmetry of left temporal lobe in hallucinated schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 14: 471-84.
- Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, et al. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia: Assessment with Xenon-133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Archives of General Psychiatry*, 49: 943-958.
- Andreasen, N.C. y Flaum, M. (1991). Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1):27-49.
- Andreasen, N.C. y Olsen, S. (1982). Negative vs. positive schizophrenia: definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39: 789-794.
- Andreasen, N.C., Paradiso, S., O'Leary, D.S. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24: 203-218.

-
- Annett, M. (1970). A classification of hand preference by association analysis. *British Journal of Psychology*, 67: 587-592.
- Anselmetti, S., Cavallaro, R., Bechi, M., Angelote, S. M., Ermoli, E., Cocchi, F. y Smeraldi, E. (2007). Psychopathological and neuropsychological correlates of source monitoring impairment in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 150 (1): 51-59.
- Arango, C. y González, T.(1999). Signos neurológicos en esquizofrenia: marcadores de riesgo para la enfermedad. *Psiquiatría.com*, 3 (2): 1-9.
- Ardekani BA, Nierenberg J, Hoptman MJ, Javitt DC y Lim KO. (2003). MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia. *Neuroreport*, 14: 2025-2029.
- Ardila, A. (1999). Spanish applications of Luria's assessment methods. *Neuropsychology Review*, 9(2): 63-69.
- Arduini, L., Kalyvoka, A., Stratta, P., Rinaldi, O., Daneluzzo, E., Rossi, A. (2003). Insight and neuropsychological function in patients with schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 48(5): 338-341.
- Asarnow, R.F. (1999). Neurocognitive impairments in schizophrenia: A piece of the epigenetic puzzle. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 8(Suppl 1): 5-8.
- Asarnow, R.F. y MacCrimmon, D. J. (1985). Attention/information processing, neuropsychological functioning, and thought disorder during the acute and partial recovery phases of schizophrenia: A longitudinal study. *Psychiatry Research*, 7(3): 309-319.
- Axelrod, B.N., Goldman, R.S., Tompkins, L.M. y Jiron, C.C. (1994). Poor differential performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia, mood disorder, and traumatic brain injury. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 7(1): 20-24.
- Aznar, E. y Berlanga, A. (2004). *Guía práctica para el manejo de la esquizofrenia : manual para la familia y el cuidador*. Madrid: Pirámide.
- Baas, D., Van't Wout, M., Aleman, A. y Kahn R.S. (2008). Social judgement in clinically stable patients with schizophrenia and healthy relatives: Behavioural evidence of social brain dysfunction. *Psychological Medicine*, 38 (5):747-754.
- Baeder DH. (2001). An examination of the neuropsychological utility of the WAIS-III. *Dissertation Abstracts International: The Sciences and Engineering*, 61(8-B):: 4469.
- Bagnall, A.M., Jones, L., Ginnelly, L., Lewis, R., Glanville, J., Gilbody, S., Davies, L., Torgerson, D. y Kleijnen, J. (2003). A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technology Assessment*, 7(1): 1-193.
- Baker A, Lewin T, Reichler H, Clancy R, Carr V, Garrett R, Sly K., Devir H., Terry M. (2002). Evaluation of a motivational interview for substance use within psychiatric in-patient services. *Addiction*, 97(10):1329- 1337.
- Barak, Y., Savorai, O., Mavashev, S. y Beni, A. (2001). Animal-assisted therapy for elderly schizophrenic patients: a one-year controlled trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 439-442

-
- Barbarotto, R., Castignoli, G., Pasettti, C. y Laiacona, M. (2001). Global cognitive decline in schizophrenia with remission of symptoms? *Brain and Cognition*, 46(1-2): 29-34.
- Barnes, T.R., Hutton, S.B., Chapman, M.J., Mutsatsa, S., Puri, B.K. y Joyce, E.M. (2000). West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 177:207-11.
- Barrett, K., McCallum, WC. y Pocock, PV. (1986). Brain indicators of altered attention and information processing in schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry*, 148, 414-420.
- Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R et al. (2001). Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158(10): 1706-1713.
- Bartzokis, G. (2002). Schizophrenia: breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation. *Neuropsychopharmacology*, 27: 672-683.
- Bausela E. (2005). *Estudio de validación de la batería neuropsicológica de adultos Luria-DNA frente a las escalas de Wechsler (WAIS-III) en estudiantes universitarios*. Tesis doctoral inédita. León: Universidad de León.
- Bausela, E. y Orozco, C.I. (2009). Estudio piloto de validación de la batería neuropsicológica luria-inicial con el subtest de matrices del WISC-IV y el test de matrices progresivas de Raven. *Boletín Electrónico de Investigación de la Asociación Oaxaqueña de Psicología*, 5(1): 57-66.
- Bausela, E. (2007a). Análisis de la estructura factorial de la batería Luria-DNA en estudiantes universitarios. *Revista de Psicodidáctica*, 22: 143-152.
- Bausela, E. (2007b). Estudio de caso: alteraciones en la función ejecutiva y trastornos de personalidad. *Revista de Psiquiatría y Psicología del Niño y del Adolescente*, 7 (1): 69.
- Bausela, E. (2008). Neuropsychological assessment to adult population; assessment instruments. *Cuadernos de NeuroPsicología*, 2(2): 136-149.
- Bausela, E. (2010). Validación concurrente de la batería Luria-DNA frente a las escalas de inteligencia Wechsler (WAIS-III). *Archivos de Neurociencias*, 15 (1): 17-24; 2010.
- Becker, H. J. (1991). *Consequences of closed head injury as measured by the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery, Form II*. Becker, H John: Pacific Graduate School of Psychology, CA, US.
- Belger, A., McNulty, A.M., y Cristal, J.H. (1997). Behavioural assessment of frontal / cingulate attention deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 24 (1 – 2), 129.
- Bell, M.D., Greig, T., Kaplan, E. y Bryson, G. (1997). Wisconsin Card Sorting Test dimensions in schizophrenia: Factorial, predictive, and divergent validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(6): 933-941.
- Bell, M.D., Lysaker, P.H., Milstein, R.M. y Beam-Goulet, J.L. (1994). Concurrent validity of the Cognitive component of schizophrenia: Relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. *Psychiatry Research*, 54(1): 51-58.

-
- Bellack AS y Diclemente CC. (1999). Treating substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services, 50*(1): 75-80.
- Bellack, A. S., y Mueser, K. T. (1993). Psychosocial treatment for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 19*, 317-336.
- Belloch, A. y Ramos, F. (2008). *Manual de Psicopatología Volumen 1*. Madrid: McGraw- Hill.
- Belloch, A. y Ramos, F. (2008). *Manual de Psicopatología Volumen 2*. Madrid: McGraw- Hill.
- Benítez, C.E., Chávez, L.E. y Ontiveros, U.M.P.(2005). Crianza y esquizofrenia. *Salud Mental, 28* (2): 59-72.
- Bentall ,R.P., Jackson, H.F. y Pilgrim, D. (1988). Abandoning the concept of 'schizophrenia': some implications of validity arguments for psychological research into psychotic phenomena. *British Journal of Clinical Psychology, 27*: 303- 324.
- Berman KF, Weinber DR. (1991). Functional localization in the brain in schizophrenia. *Review of Psychiatry,10*: 24–59.
- Berman, I., Merson, A., Viegner, B., Losonczy, M.F., Pappas, D. y Green, A.I. (1998). Obsessions and compulsions as a distinct cluster of symptoms in schizophrenia: A neuropsychological study. *Journal of Nervous and Mental Disease, 186*(3): 150-156.
- Berrios, G.E., Luque, R. y Villagrán, J.M. (2003). Schizophrenia: A conceptual history. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy, 3* (2): 111-140.
- Bertisch, H., Mesen-Fainardi, A., Martin, M.V., Pérez-Vargas, V., Vargas-Rodriguez, T., Delgado, G., Delgado, C., Llach, M., LaPrade, B., Byerkey, W., Bunney, W.E., Vawter, M.P. y DeLisi, L.E. (2009): Neuropsychological performance as endophenotypes in extended schizophrenia families from the Central Valley of Costa Rica. *Psychiatric Genetics, 19* (1): 45-52.
- Bilder, R.M. (2009). The neuropsychology of schizophrenia. *Neuropsychology Review, 19* (3): 277-279.
- Bilder, R.M., Volavka, J., Czobor, P., Kennedy, J.L., Goldman, R.S., Sheitman, B., Citrome, L., Kunz, M., Cooper, T.B., Lieberman, J.A., Chakos, M., McEvoy, J.P., Lindenmayer, J., Hoptman, M.J., Ni, X. y Malhotra, A.K. (2002). Neurocognitive correlates of the COMT Valsuperscript 158 met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry, 52*(7): 701-707.
- Binks, S. y Gold, J.M. (1998). Differential cognitive deficits in the neuropsychology of schizophrenia. *Clinical Neuropsychologist, 12*(1): 8-20.
- Birchwood, M., Hallet, S., y Preston, M. (1989). *Schizophrenia: An integrated approach to research and treatment*. New York: NY University Press.
- Birchwood, M., Todd, P. y Jackson, C. (1998). Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *British Journal of Psychiatry, 172*(33):53-59.
- Birchwood, M., y Cochrane, R. (1990). Families coping with schizophrenia: Coping styles, their origins and correlates. *Psychological Medicine, 20*, 857-865.

-
- Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A. y Gupta, N. (2006). Comparative study of neuropsychological correlatos inschizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *European Chile & Adolescent Psychiatry*, 15 (6): 360-366.
- Black, K., Peters, L., Rui, Q., Milliken, H., Whitehorn, D. y Kopala LC. (2001). Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program. *Schizophrenia Research*, 47(2-3):215-222.
- Blanchard, J.J. y Neale, J. M. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: Generalized or differential deficit? *The American Journal of Psychiatry*, 151(1): 40-48.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox of the group of schizophrenias*. New York: International University Press.
- Blyler, C. R., Gold, J. M., Iannone, V. N., y Buchanan, R. W. (2000). Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 46(2-3), 209-215.
- Boeker, H., Kleiser, M., Lehman, D., Jaenke, L., Bogerts, B. y Northoff, G. (2006). Executive dysfunction, self, and ego pathology in schizophrenia: An exploratory study of neuropsychology and personality. *Comprehensive Psychiatry*, 47 (1): 7-19.
- Boget, T., Hernandez, E. y Humbert, M. (1988). Neuropsychological efficiency and symptomatology in schizophrenia. *Annales Medico-Psychologiques*, 146(1-2): 130-133.
- Bogner, J. A. (1990). *Neuropsychological assessment: Application to mental retardation*. Bogner, Jennifer A : Ohio State U, US.
- Borkowska, A., Araszkiwicz, A., Rajewski, A. y Rybakowski, J. (2002). Risperidone treatment of schizophrenia: Improvement in psychopathology and neuropsychological tests. *Neuropsychobiology*, 46(2): 85-89.
- Bornstein, R. A; Schwarzkopf, S. B; Olson, S. C; Nasrallah, H. A. (1992). Third-ventricle enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 31(9): 954-961.
- Boroojerdi, B., Topper, R., Foltys, H. y Meincke, U. (1999). Transcallosal inhibition and motor conduction studies in patients with schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *The British Journal of Psychiatry*, 175: 375 - 379.
- Bowers, T. G. (1993). Evaluation of learning disorders with neuropsychological tests *Innovations in clinical practice: A source book, Vol 12* (pp. 227-238). Sarasota, FL: Professional Resource Press/Professional Resource Exchange; US.
- Bowie, C.R., Leung, W.W., Reichenberg, A., McClure, M.M., Patterson, T.L., Heaton, R.K. y Harvey, P.D. (2008). Predicting schizophrenia patients' real -world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biological Psychiatry*, 63 (5): 505-511.
- Bozikas, V., Kosmidis, M., Gamvrula, K., Hatzigeorgiadou, M., Kourtis, A. y Karavatos, A. (2004). Clock Drawing Test in patients with schizophrenia. Peer Reviewed Journal. *Psychiatry Research*, 121(3): 229-238.

-
- Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Kiosseoglou, G. y Karavatos, A. (2006). Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 47 (2): 136-143.
- Bradley, J. D., Teichner, G., Crum, T. A., y Golden, C. J. (2000). Concurrent validity and analysis of learning curves on the memory scales of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery-third edition. *International Journal of Neuroscience*, 103(1-4): 115-126.
- Bradshaw, J.L. (1998). Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language: Commentary. *Trends in Neurosciences*, 21(4): 145-146
- Braff DL. (1993) Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19: 233-259.
- Braff, D., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I. y Bali L. (1978). Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15: 339-343.
- Braff, D.L., Heaton, R.K., Kuck, J. y Cullum, M. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry*, 48(10): 891-898.
- Braff, DL. y Light, G.A. (2004). Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology*, 174(1): 75-85.
- Brekke, J., Raine, A. y Thomson, C.(1995). Cognitive and psychophysiological correlates of positive, negative, and disorganized symptoms in the schizophrenia spectrum. *Psychiatry Research*, 57(3): 241-250.
- Brenner, H. y Pfammatter, M. (2000). Psychological therapy in schizophrenia: what is the evidence? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102(sup 407): 74-77.
- Brewer, W., Edwards, J., Anderson, V. y Robinson, R. (1996). Neuropsychological, olfactory, and hygiene deficits in men with negative symptom schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40(10): 1021-1031.
- Brown RA, Ramsey SE, Strong DR, Myers MG, Kahler CW, Lejuez CW et al. (2003). Effects of motivational interviewing on smoking cessation in adolescents with psychiatric disorders. *Tobacco Control*, 12 (Suppl 4):IV3-IV10.
- Browne, S., Clarke, M., Gervin, M., Lane, A., Waddington, J.L., Larkin, C. y O'Callaghan, E (2000). Determinants of neurological dysfunction in first episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 30(6): 1433-1441.
- Bryson, G. J., Silverstein, M. L., Nathan, A., y Stephen, L. (1993). Differential rate of neuropsychological dysfunction in psychiatric disorders: Comparison between the Halstead-Reitan and Luria-Nebraska batteries. *Perceptual and Motor Skills*, 76(1): 305-306.
- Buchsbaum, M.S., Tang, C.Y., Peled, S. et al. (1998). MRI white matter diffusion and PET metabolic rate in schizophrenia. *NeuroReport*, 9: 425-430.
- Bustini, M., Stratta, P., Daneluzzo, E., Pollice, R., Prosperini, P. y Rossi, A. (1999). Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: Problem-solving capacity and clinical correlates. *Journal of Psychiatric Research*, 33(3): 285-290.

-
- Caldwell, C.B. y Gottesman, I.I. (1990). Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophrenia Bulletin*, 16(4):571-589.
- Cano, J.F., Fierro-Urresta, M., Vanegas, C.R., Alzate, M., Olarte, A., Cendales, R. y Córdoba, R.N. (2007). Factores pronósticos de esquizofrenia en primer episodio psicótico. *Revista de Salud Pública*, 9 (3): 455-464.
- Carpenter, W.T., Heinrichs, D.W. y Wagman, A.M.I. (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *American Journal of Psychiatry*, 145: 578-583.
- Cascella, N.G., Testa, S.M., Meyer, S.M., Rao, V.A., Dias-Asper, C.M., Pearlson, G.D. y Schretlen, D.J., (2008): Neuropsychological impairment in déficit vs. Non-deficit schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 42 (11): 930-937.
- Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lonngvist J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, 106 (1-2):1-27.
- Catafau AM, Parellada E, Lomeña FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D, et al. (1994). Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 35(6): 935-41.
- Caudill, M. y Butler, Ch. (1992). *Understanding neural networks: Computer explorations*. (2 vols.). A Bradford Book / MIT Press. Cambridge, Mass
- Ceballos, C., Pelegrín, C., Ventura, T. y Lobo, A. (1997). Diferencias de flujo sanguíneo cerebral regional (FSCR) medido mediante SPECT con 99mTc-HMPAO en la esquizofrenia crónica: defectural versus no defectural. *Revista Electrónica de Psiquiatría*, 1 (3): Disponible en: http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/vol1num3/art_3.htm
- Chapman, L. J., Edell, E. W., y Chapman, J. P. (1980). Physical anhedonia, perceptual aberration and psychosis proneness. *Schizophrenia Bulletin*, 6: 639-653.
- Chelune GJ. (1982). A reexamination of the relationship between the Luria-Nebraska and Halstead-Reitan Batteries: Overlap with the WAIS. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 50:578-80.
- Chelune, G. J. (1983). Effects of partialing out postmorbid WAIS scores in a heterogenous sample: Comment on Golden et al. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51(6): 932-933.
- Chen, E., Lam, L., Chen, R. y Nguyen, D. (1996). Blink rate, neurocognitive impairments, and symptoms in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40(7): 597-603.
- Chen, H., y Yao, S.Q. (2009). A comparison between nonclinical and schizophrenia sample on the results measured by WAIS-III Chinese version. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 17(2), 157-160.
- Chen, H., Yao, S.Q., Jiang, L., y Huang, Y.K. (2007). Factor structure of WAIS-III Chinese version in nonclinical and schizophrenia sample of China. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 15(4), 342-345.

-
- Christensen, A.L. (1979). A practical application of the Luria methodology. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 1, 241-247.
- Christensen, A.L. (1987). *El diagnóstico neuropsicológico de Luria*. Madrid: Visor.
- Christensen, K.M., Mateer, C.A., Williams, R. y Woodward, T.S. (2005). Neuropsychological deficits syndromes and cognitive competency in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10(5): 361-378.
- Claridge, G. (1997). *Schizotypy: Implications for illness and health*. Oxford: Oxford University Press.
- Cohen, A.S., Brown, L.A. y Minor, K. S. (2010). The psychiatric symptomatology of deficit schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 118 (1): 122-127.
- Cohen, E., Bernardo, M., Masana, J., Arrufat, F.J., Navarro, V., Valls-Sole, J., Boget, T., Barrantes, N., Catarineu, S., Font, M. y Lomena, F. J. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: A pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(1): 129-130.
- Condray, R., Steinhauer, S.R., Van Kammen, D.P. y Zubin, J. (1992). Dissociation of neurocognitive deficits in a monozygotic twin pair concordant for schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4(4): 449-453.
- Cormac, I., C. Jones, et al. (2002). *Cognitive behaviour therapy for schizophrenia (Cochrane Review)*. Oxford, Update Software.
- Cosway, R., Byrne, M., Clafferty, R., Hodges, A., Grant, E., Abukmeil, S.S., Lawrie, S.M., Miller, P. y Johnstone, E.C. (2000). Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: Results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychological Medicine*, 30(5): 1111-1121.
- Craddock, N. y Owen, M.J. (2005). The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 186:364-366.
- Crow, T.J. (1980) Molecular pathology of schizophrenia: more than a disease process? *British Medical Journal*, 280: 66-68.
- Crow, T.J. (1985) The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 11: 471-486.
- Crow, T.J. (1997). Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends in Neurosciences*, 20(8): 339-343.
- Crow, T.J., Done, D.J., y Sacker, S.A. (1996). Cerebral lateralization is delayed in children who develop schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22: 181-185.
- Cruz, C., Jenaro, C., Pérez, M.C. y Flores, N. (2010). Aplicabilidad de la escala de intensidad de apoyos (SIS), en población mexicana con enfermedad mental grave. *Revista Latino -Americana de Enfermagem*, 18, (en prensa).

-
- Cruz, M. (2010). *Necesidades de apoyo en personas con enfermedad mental grave y carga familiar en cuidadores primarios de México*. (Tesis Doctoral no publicada) Salamanca: Universidad de Salamanca.
- Csernansky, JG., King, RJ., Faustman, WO., Moses, JA., Poscher, ME. y Faull, KF. (1990). 5-HIAA in cerebrospinal fluid and deficit schizophrenic characteristics. *The British Journal of Psychiatry*, 156: 501 - 507.
- Cuesta, M.J. y Peralta, V. (2001). Integrating psychopathological dimensions in functional psychoses: A hierarchical approach. *Schizophrenia Research*, 52: 215-229.
- Cuesta, M.J., Peralta, V. y Juan, J.A. (1996). Abnormal subjective experiences in schizophrenia: Its relationships with neuropsychological disturbances and frontal signs. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246(2): 101-105.
- Cyharlova, E., y Claridge, G. (2005). Development of a version of the Schizotypy Traits Questionnaire (STA) for screening children. *Schizophrenia Research*, 80, 253-261.
- Czobor, P., Jaeger, J., Berns, S.M., Gonzalez, C. y Loftus, S. (2007): Neuropsychological symptom dimensions in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorder*, 9 (1-2): 71-92.
- Dachesky, D. (2009). El grito silencioso de la esquizofrenia: la apatía. Alcmeon, *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, 15 (3): 182 – 185.
- Dalzell , TG. (2007). Eugen Bleuler 150: Bleuler's reception of Freud. *History Of Psychiatry*, 18 (72): 471-482.
- Davidson, L., Lambert, S., y McGlashan, T. H. (1998). Psychotherapeutic and cognitive-behavioral treatments for schizophrenia: Developing a disorder-specific form of psychotherapy for persons with psychosis. En C. Perris y P. D. McGorry (Eds.): *Cognitive psychotherapy of psychotic and personality disorders: Handbook of theory and practice* (pp. 1- 20). New York: Wiley.
- Davidson, M., Harvey, P., Welsh, K.A. y Powchik, P. (1996). Cognitive functioning in late-life schizophrenia: A comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 153(10): 1274-1279.
- Davis, J.M., Kane, J.M., Marder, S.R., Brauder, B., Gierl, B., Schooler, N., Casey, D.E. y Hassan, M. (1993). Dose response of prophylactic antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 24-30.
- Day, R. (1981). Live events and schizophrenia: The “triggeing” hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 64: 97-122.
- Dazzan , P. y Murray, R.M. (2002). Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 181: 50 - 57.
- Delahunty, A. y Morice, R. (1993). *A training programme for the remediation of cognitive deficits in schizophrenia*. Albury, NSW: New South Wales Department of Health of Australia.
- Delahunty, A., Reeder, C., Wykes, T., et al (2002) *Revised cognitive remediation therapy manual*. London: Institute of Psychiatry,.

-
- Devaraju S, Espe P, Mahrou ML, Golden CJ. (2001). Correlation of the LNNBS-III with the WAIS-III in a mixed psychiatric and brain-injured population. *International Journal of Neuroscience*, 111 (3-4):235-40.
- Devaraju-Backhaus, S., Espe-Pfeifer, P., Mahrou, M., y Golden, C. (2001). Correlation of the LNNB-III with the WAIS-III in a mixed psychiatric and brain-injured population. *International Journal of Neuroscience*, 111(3-4): 235-240.
- Dichter, G.S., Van der Stelt, O., Boch, J.L. y Belger, A. (2006): Relations among intelligence, executive function, and P300 event related potentials in schizophrenia., *Journal of Nervous and Mental Disease*, 194 (3): 179-187.
- Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. (2004) General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55: 826–833
- Dickinson, D. (2001). *Exploring WAIS-III variables and everyday functioning among individuals with schizophrenia spectrum disorders*. Dickinson, Dwight: U Maryland Coll Park, US.
- Dickinson, D., Tenhula, W., Morris, S., Brown, C., Peer, J., Spencer, K., Li, L., Gold, J. M. y Bellack, A. S.(2010). A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 167(2): 170 - 180.
- Digiacomio, M.R., Gómez, C.M., Gómez, J., Camacho, M. (2006). Contribuciones desde el EEG para la comprensión de la esquizofrenia. *Psiquiatría biológica*, 13(4): 136-144.
- Dikerson, F.B., Ringel, N.B., y Boronow, J.J. (1991). Neuropsychological deficits in chronic schizophrenics: Relationship with symptoms and behavior. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(12), 744-749.
- Dixon, L., Adams, C., y Lucksted, A. (2000). Update on family psychoeducation for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26(1): 5-20.
- Dohrenwend, B.P. y Egri, G. (1981). Recent stressful life events and episodes of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 7: 12-23.
- Dolfus, S., Lombardo, C., Benali, K., Halbecq, I., Abadie, P., Marie, R.M. y Brazo, P. (2002). Executive / attentional cognitive functions in schizophrenia patient and their patients: A preliminary study. *Schizophrenia Research*, 53 (1 – 2), 93 – 99.
- Donnoli, V.F., Santos, L.G., Almeida, T.S. y Ferreyra, P. (2007). Aplanamiento afectivo en la esquizofrenia: estudio cualitativo. *Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, 14 (2): 26 – 36.
- Donohoe, G. y Robertson, I.H. (2003). Can specific deficits in executive functioning explain the negative symptoms of schizophrenia? *Neurocase*, 9(2): 97-108.
- Dura, I. F., Peris, M. R., Vivo, C. D., y Ruiz, J. C. (2010). Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Psicothema*, 22(2), 202-207.
- Eckman, P.S. y Shean, G.D. (2000). Impairment in test performance and symptom dimensions of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 34(2): 147-153.

-
- Egeland J, Rund BR, Sundet K, Landro NI, Asbjornsen A, Lund A, Roness A, Stordal KI, Hugdahl K. (2003). Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatrica. Scandinava*, 108: 276-284.
- Eichhammer, P., Wiegand, R., Kharraz, A., Langguth, B., Binder, H. y Hajak, G. (2004). Cortical excitability in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 67(2-3), 253-259.
- Escobar, R. (2000). Primer episodio psicótico. *Avances en Psiquiatría Biológica*, 1:46-55.
- Evans, J.D., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Palmer, B.W., Patterson, T. y Jeste, D.V. (2003). The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 53(5):. 422-430.
- Evans, J.D., Paulsen, J.S., Harris, M.J., Heaton, R.K. y Jeste, D.V. (1996). A clinical and neuropsychological comparison of delusional disorder and schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8(3): 281-286.
- Everett, J., Lavoie, K., Gagnon, J. y Gosselin, N. (2001). Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 26(2): 123-130.
- Fagerlund B, Pagsberg AK, Hemmingsen RP. (2006) Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, 85: 30-39
- Falloon, I. R. H., Held, T., Roncone, R., Cove rd a l e, J. H., y Laidlaw, T. (1998). Optimal treatment strategies to enhance recovery from schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 32, 43-49.
- Fennig, S., Mottes, A., Richter-Levin, G., Treves, I. y Levkovitz, Y. (2002). Everyday memory and laboratory memory tests: General function predictors in schizophrenia and remitted depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 190(10): 677-682.
- Fenton, W., y Schooler, N. (2000). Evidence-based psychosocial treatment for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26(1): 1-3.
- Fenton, W.S. y McGlashan, T.H. (1991). Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Archives of General Psychiatry*, 48: 978-986.
- Fink, M., Shorter, E. y Taylor, MA. (2010). Catatonia is not schizophrenia: Kraepelin's error and the need to recognize catatonia as an independent syndrome in medical nomenclature. *Schizophrenia Bulletin*, 36 (2): 314-320.
- Flashman, LA., Flaum, M., Gupta, S. y Andreasen, N.C. 1996). Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 153(4): 526-532.
- Flesher, S (1990). Cognitive habilitation in schizophrenia: A theoretical review and model of treatment. *Neuropsychology Review*, 1(3): 223-246.
- Fonseca, E., Muñiz, J., Lemos, S., García, E., Campillo, A. y Villazón, U.(2007). La multidimensionalidad de la esquizotipia. Una revisión. *Papeles del Psicólogo*, 28(2): 117-126.

-
- Fonseca, E., Muñiz, J., Lemos, S., Paíno, M. y Villazón, U. (2010). *ESQUIZO-Q : Cuestionario Oviedo para la evaluación de la esquizotipia: Manual*. Madrid: TEA.
- Fonseca, E., Paino, M., Lemos, S., Sierra, S., Campillo, A., Ordóñez, N. y Muñiz, J. (2010). Evaluación de la propensión a la psicosis con el ESQUIZO-Q. *Revista Iberoamericana de Psicología y Salud*, 1(2): 167-183.
- Fonseca, E., Paino, M., Lemos, S., Vallina, O. y Muñiz, J. (2010). ESQUIZO-Q: Un Instrumento para la Valoración del "Alto Riesgo Psicométrico" a la Psicosis. *Clínica y Salud*, 21(3), 255-269.
- Fonseca, E., Paíno, M., Lemos, S., García, E., Campillo, A., Villazón, U. y Muñiz, J. (2008). Schizotypy assessment: State of the art and future prospects. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 8 (2): 577-593.
- Forbes, N.F., Carric, L. A., McIntosh, A. M., Lawrie, S.M. (2009) Working memory in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39 (6): 889-905.
- Fossati P, Amar G, Raoux N, Ergis AM y Allilaire JF. (1999). Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 89: 171-87
- Freedman, R., Adler, L.E., Myles-Worsley, M., et al., (1996). Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model. *Archives of General Psychiatry*, 53: 1114-1121.
- Freeman, H., Katschnig, H. y Sartorius, H. (2000). *Calidad de vida en los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
- Freeman, T. (1977). On Freud's theory of schizophrenia. *The International Journal of Psycho-Analysis*, 58 (4): 383-388.
- Fresán, A., Fuente-Sandoval, C., Juárez, F., Loyzaga, C., Meyenberg, N., García-Anaya, M., Nicolini, H. y Apiquian, R. (2005). Características sociodemográficas asociadas a la conducta violenta en la esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 33(3):188-193.
- Friston, K. (1999). Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 395: 68-79.
- Gallach, E. (2004). *Tratamientos psicológicos y recursos utilizados en esquizofrenia : guía breve para profesionales y familiares : tomo II*. Valencia: Colegio Oficial de Psicólogos de la Comunidad Valenciana.
- García, J. M., Salazar, J., Ordoño, F., Belloch, V., Rueda, M., Adam, Herraiz, P. y Martí, V. (2009). Aplicación de las neurociencias al estudio del deterioro cognitivo en la esquizofrenia. Un estudio de asociación de variables clínicas, neuropsicológicas, neurofisiológicas y neurorradiológicas en una muestra de pacientes esquizofrénicos crónicos. *Psiquiatría.com*, 13 (2): 1-4.
- García-Merita, M.L. (2005). *Tratando la esquizofrenia : ese desconocido mal*. Madrid: Pirámide.
- Garety, P.A. y Freeman, D. (1999). Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *British Journal of Clinical Psychology*, 38, 113-154.

-
- Garety, P.A.; Kuipers, E.; Fowler, D.; Freeman, D. y Bebbington, P.E. (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychological Medicine*, 31: 189-195.
- Garland, B. L. (1994). *Diagnostic validity of neuropsychological and discrepancy analysis methods for identification of learning-disabled children*. TN, US: University of Tennessee.
- Garmoe, W. S. (1990). Evaluation of the discriminative validity of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery Form II. *Dissertation Abstracts International*, 51(1-B): 427-428.
- Garmoe, W. S., Schefft, B. K., y Moses, J. A. (1991). Evaluation of the diagnostic validity of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery Form II. *International Journal of Neuroscience*, 59(4): 231-239.
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P. y Bebbington, P. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *British Medical Journal*, 321: 1371- 1376.
- Gilleen, J., Greenwood, K. y David, A.S. (2011). Domains of awareness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37 (1): 61-72.
- Gioia, D. y Brekke, J.S. (2009). Neurocognition, ecological validity, and daily living in the community for individuals with schizophrenia: A mixed methods study. *Psychiatry: Interpersonal for the Study of Interpersonal Processes*, 72 (1): 94- 107
- Giordano, L; Fasullo, S; Rubino, M. A; Cordovana, V. (1989). Use of CT and MRI in the neurobiological study of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 29(3): 265-266.
- Goff, D.C., Leahy, L., Berman, I., Posever, T., Herz, L., Leon, A.C., Johnson, SA. y Lynch, G. (2001). A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21(5): 484-487.
- Goikoetxea, E., Aznar, S., Cortajarena, C., Ponte, J., Ugarte, K., y Uriarte, J. (2001). The WAIS-III in schizophrenic patients: Validity data. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 54(2), 245-257.
- Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E. y Weinberger, D.R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54(2): 159-165.
- Gold, J.M., Hahn, B., Strauss, G.P. y Waltz, J.A., (2009). Turning it upside down: Areas of preserved cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychology*, 19 (3): 294-311.
- Gold, J.M., Hermann, B.P., Randolph, C., Wyler, A.R., Golberg, J.E. y Weiberger, D.R. (1994). Schizophrenia and temporal lobe epilepsy: A neuropsychological analysis. *Archives of General Psychiatry*, 54, 265-272.
- Gold, J.M., Queern, C., Iannone, V.N. y Buchanan, R.W. (1999). Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia, I: Sensitivity, reliability, and validity. *The American Journal of Psychiatry*, 156(12): 1944-1950.
- Gold, J.M., Randolph, C., Carpenter, C.J., Goldberg, T.E. y Weinberger, D.R. (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. [References]. *Journal of Abnormal Psychology*, 101(3): 487-494.

-
- Goldberg, T.E. (1999). Some fairly obvious distinctions between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 39, 127 – 132.
- Goldberg, Terry E; Bigelow, Llewellyn B; Weinberger, D R; Daniel, D G; et al. (1991). Cognitive and behavioral effects of the coadministration of dextroamphetamine and haloperidol in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 148(1): 78-84.
- Golden, C. J., Freshwater, S. M., y Vayalakkara, J. (2000). The Luria Nebraska Neuropsychological Battery *Neuropsychological assessment in clinical practice: A guide to test interpretation and integration* (pp. 263-289). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; US.
- Golden, C. J., y Thomas, R. B. (2000). Cross-cultural applications of the Luria-Nebraska Neuropsychological Test Battery and Lurian principles of syndrome analysis *Handbook of cross-cultural neuropsychology* (pp. 305-313). Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; Netherlands.
- Goldstein G, Katz L, Slomka GT y Kelly MA. (1993). Relationship among academic, neuropsychological, and intelligence status in subtypes of adults with learning disability. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 8 (1): 41-53.
- Goldstein, G. (1991). Comprehensive neuropsychological test batteries and research in schizophrenia *Neuropsychology, psychophysiology, and information processing* (pp. 525-551). New York, NY: Elsevier Science.
- Goldstein, J.M., Seidman, L.J., Goodman, J.M., Koren, D., Lee, H., Weintraub, S. y Tsuang, M. (1998). Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia? *The American Journal of Psychiatry*, 155(10): 1358-1364.
- Goldstein, P.C., Rosenbaum, G. y Taylor, M.J. (1997). Assessment of differential attention mechanisms in seizure disorders and schizophrenia. *Neuropsychology*, 11(2): 309-317.
- Gómez, G. y Llorca, G. (2009). Tratado multidisciplinar sobre la actividad cerebral, los procesos mentales superiores y nuestro comportamiento. *Biopsicología.net*. (descargado de Internet en mayo de 2009 en la dirección: <http://www.biopsicologia.net/nivel-4-patologias/1.6.-esquizofrenia-y-trastornos-psicoticos.html>).
- González, C., Areses, E., Jiménez, O., Martínez, B., Pérez, S., Sanz, P. y Tur, N. (1999). El curso de la esquizofrenia. Diez años de seguimiento retrospectivo. *Psiquiatría Pública*, 11 (2): 16-21.
- Gonzalez-Blanch, C., Alvarez-Jimenez, M., Rodríguez- Sanchez, J.M., Perez-Iglesias, R., Vazquez-Barquero J.L. y Crespo-Facorro, B. (2006). Cognitive functioning in the early course of first-episode schizophrenia spectrum disorders: Timing and patterns. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256 (6): 364-371.
- González-Pardo, H. (2007). Efectividad de los modernos fármacos antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos: ¿avance terapéutico o más de lo mismo? *Papeles del Psicólogo*, 28(2): 111-116
- Gooding, D.C. y Tallent, K.A. (2002). Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: A neurocognitive approach. *Psychological Medicine*, 32(1): 181

-
- Gottesman, I.I. y Gould, T.D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160: 636-645.
- Gottesman, I.I. y Shields, J. (1973). Genetic theorizing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 122: 15-30.
- Goudsmit, N., Wolitzky, R., Seckinger, R., Corcoran, C., Stanford, A., Rosenfield, P., Goetz, R. y Malaspina, D. (2004). Trail Making and Olfaction in Schizophrenia: Implications for Processing Speed. *CNS Spectrums*, 9(5): 344-349.
- Graeber DA, Moyers TB, Griffith G, Guajardo E, Tonigan S. (2003). A pilot study comparing motivational interviewing and an educational intervention in patients with schizophrenia and alcohol use disorders. *Community and Mental Health Journal*, 39(3): 189-202.
- Grandón P; Jenaro C. (2002). Descripción de la carga en una muestra de familias de personas con esquizofrenia. *Revista de psiquiatría y Salud Mental*, 19(2): 82-91.
- Grandón P; Jenaro C. (2002). El concepto de carga en familias de personas con trastornos mentales graves. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 19(2): 75-81.
- Grandón, P. (2001). *Carga en familias de personas con esquizofrenia, variables mediadoras y bienestar en la familia*. Tesis Doctoral no publicada. Salamanca: Universidad de Salamanca.
- Grandón, P., Jenaro, C. y Lemos, S. (2008). Primary caregivers of schizophrenia outpatients: Burden and predictor variables. *Psychiatry Research*, 158: 335-343.
- Grawe, R.W. y Levander, S. (2001). Neuropsychological impairments in patients with schizophrenia: Stability and prediction of outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104 (Suppl408): 60-64.
- Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS, et al. (2008). Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *American Journal of Psychiatry*, 165(2): 221 - 228.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., et al (2000) Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the 'right stuff'? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119 -136.
- Green, M.F., Satz, P., Ganzell, S. y Vaclav, J.F. (1992). Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: Remediation of a stubborn deficit. *The American Journal of Psychiatry*, 149(1): 62-67.
- Greig, T.C., Bryson, Gary J. y Bell, M.D. (2004). Theory of Mind Performance in Schizophrenia: Diagnostic, Symptom, and Neuropsychological Correlates. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(1): 12-18.
- Grön, G. (1998). Auditory and visual working memory performance in patients with frontal lobe damage and in schizophrenic patients with low scores on the Wisconsin Card Sorting Test. *Psychiatry Research*, 80(1), 83-96.
- Groom MJ, Jackson GM, Calton TG, et al. (2008) Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: a comparison with ADHD. *Schizophrenia Research*, 99: 85–95.

-
- Gruzelier, J.(1987) .Commentary on neuropsychological and information processing deficits in psychosis and neuropsychological syndrome relationships in schizophrenia (p.23) . En: R. Takahashi, P. Flor-Henry, J. Gruzelier y S. Niwa, (eds). *Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier.
- Gruzelier, J., Seymour, K., Wilson, L.. y Jolley, A. (1988). Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 45(7): 623-629.
- Gschwandtner, U., Pfluger, M., Aston, J., Borgwardt, S., Drewe, M., Stieglitz, R-D. y Riecher-Rossler, A. (2006). Fine motor function and neuropsychological deficits in individuals at risk for schizophrenia., *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 256 (4): 201-206.
- Guimón, J. (2005). Evidence based psychosocial interventions for people with schizofrenia. *Advances in Relational Mental Health*, 1 (4): 1-15.
- Guimón, U. J., y Cuperman, P. (1982). Terapia familiar: historia y sistema. *Psicopatologia*, 2(1): 13-20.
- Gullickson, T. y Ramser, P. (1993). Review of the cognitive neuropsychology of schizophrenia. *PsycCritiques*, 38(11), 1238.
- Gur, R.E., Turetsky, B.I., Bilker, W.B. y Gur, R.C. (1999). Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56(10): 905-911.
- Gur, R.E; Cowell, Patricia; Turetsky, Bruce I; Gallacher, Fiona; Cannon, Tyrone; Bilker, Warren; Gur, Ruben C. (1998). A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Archives of General Psychiatry*,55(2): 145-152.
- Haddock G, Barrowclough C, TARRIER N, Moring J, O'Brien R, Schofield N et al. (2003). Cognitive-behavioural therapy and motivational intervention for schizophrenia and substance misuse. 18-month outcomes of a randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 183: 418-426.
- Han, S.D., Nestor, P.G. y Wible, C.G. (2006): Grand rounds: fMRI of lexical-semantic priming in a chronic schizophrenia patient. *Applied Neuropsychology*, 13 (1): 51-57.
- Hans, S.L., Marcus, J., Nuechterlein, K.H., Asarnow, R.F., Styr, B. y Auerbach, J.G. (1999) Neurobehavioral deficits at adolescence in children at risk for schizophrenia: The Jerusalem Infant Development Study. *Archives of General Psychiatry*, 56(8): 741-748.
- Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T et al. (1987). The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness. *American Journal of Psychiatry*, 144 (6): 727-735.
- Harmaoui, Y.E., Elyazaji, M., Yaalaoui, S., Rachidi, L., Salud, M., D'Amato, T., Moussaoui, D., Valery, J. y Battas, O. (2006). Wisconsin Card Sorting Task in patient with schizophrenia and their siblings. *The Canadian Journal of Psychiatry*,51 (1): 48-54.
- Harrell, E. H., Nagel, J. A., y Gray, S. G. (1993). Prediction of WAIS--R performance based on the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery Form II in a psychiatric population. *Psychology: A Journal of Human Behavior*, 30(2): 44-48.

-
- Harvey, P.D., Keefe, R.S., Patterson, T.L., Heaton, R.K. y Bowie, C. R. (2009): Abbreviated neuropsychological assessment in schizophrenia: Prediction of different aspects of outcome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31 (4): 462-471.
- Heaton, R.K. y Crowley, T.J. (1981). Effects of psychiatric disorders and their somatic treatments on psychiatric disorders in adults. *Psychological Bulletin*, 85(1), 141-162.
- Hemsley D.R. (1993). A simple (or simplistic?) cognitive model for schizophrenia. *Behavioral Research & Therapy*, 31(7):633-645.
- Hemsley, D.R. (1994). A cognitive model for schizophrenia and its possible neural basis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90 (s384): 80-86.
- Hemsley, D.R. (2005) The development of a cognitive model of schizophrenia: placing it in context. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29 (6): 977-988.
- Hendren, R L; Hodde-Vargas, J; Yeo, R A; Vargas, L A; et al. (1995). Neuropsychophysiological study of children at risk for schizophrenia: A preliminary report. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*,34(10): 1284-1291.
- Higashima, M., Nagasawa, T., Oka, T., Tsukada, T., Okamoto, T., Komai, Y., Kawasaki, Y. y Koshino, Y. (2005). Neuropsychological correlates o an attention-related negative component elicited in an auditory oddball paradigm in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 51 (4): 177-182.
- Hilda, H.L., Ostrosky, F. y Nicolini, H. (2005)Sensibilidad y especificidad de un instrumento neuropsicológico en la evaluación de subtipos de esquizofrenia: un estudio con población hispanohablante. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 33(2): 87-95.
- Himelhoch, S., Taylor, S.F., Goldman, R.S. y Tandon, R (1996). Frontal lobe tasks, antipsychotic medication, and schizophrenia syndromes. *Biological Psychiatry*, 39(3): 227-229.
- Hobart, M.P., Goldberg, R., Bartko, J.J. y Gold, J.M. (1999). Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia, II: Convergent/discriminant validity and diagnostic group comparisons. *The American Journal of Psychiatry*, 156(12): 1951-1957.
- Hoche, A. (2009). El proceso esquizofrénico. Forma hebefrénica. Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, 15 (3): 168 – 181.
- Hodge, M. A. R., Siciliano, D., Withey, P., Moss, B., Moore, G., Judd, G ., Shores, E. A. y Harris, A (2010). A Randomized Controlled Trial of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2): 419 - 427.
- Hoff, A.L., Riordan, H., O'Donnell, D.W., Morris, L. y DeLisi, L.E. (1992). Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *American Journal of Psychoatry*, 149(7), 898-903.
- Hogarty, G. E., Kornblith, S. J., y Greenwald, D. (1997). Three-year trials of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family, I: Description of study and effects on relapse rates. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1504-1513.

-
- Holmén, A., Juuhl-Langseth, M., Thormodsen, R., Melle, I. y Rishovd Rund, B. (2010). Neuropsychological profile in early-onset schizophrenia-spectrum disorders: measured with the MATRICS Battery. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4):852-859.
- Holthausen, E. A. E., Wiersma, D., Sitskoorn, M. M., Hijman, R., Dingemans, P. M., Schene, A. H., et al. (2002). Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Research*, 112(1): 1-11.
- Holzman, P.S., Proctor, L.R., Hughes, D.W. (1973). Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science*, 181: 179-181.
- Hooper, S. R. (1995). Relationship between the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery and Woodcock-Johnson Tests of Achievement-Revised in children with psychiatric impairment. *Perceptual and Motor Skills*, 80(3, Pt 2): 1353-1354.
- Horsfall, J. L. (2001). Schizophrenia syndrome analysis with the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery (LNNB): Use of selected clinical and orthogonal factor scales. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 62 (5-B): 2485.
- Ihara, H., Berrios, G.E. y McKenna, P.J. (2000). Dysexecutive syndrome in schizophrenia: A cross-cultural comparison between Japanese and British patients. *Behavioural Neurology*, 12(4): 209-220.
- Ilonen, T., Taiminen, T., Karlsson, H., Lauerma, H., Leinonen, K. y Wallenius, E (2004). Neuropsychological subtyping of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 129(2): 191-199.
- Ilonen, T., Taiminen, T., Lauerma, H., Karlsson, H., Helenius, H.Y.M., Tuimala, P., Leinonen, K., Wallenius, E. y Salokangas, R.K. (2000). Impaired Wisconsin Card Sorting Test performance in first-episode schizophrenia: Resource or motivation deficit? *Comprehensive Psychiatry*, 41(5): 385-391.
- Ishimaru, M., Kurumaji, A. y Toru, M. (1996). Glutamate receptors and schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, 19(10): 416-417.
- Iverson, G. L. (2001). Interpreting change on the WAIS-III/WMS-III in clinical samples. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(2), 183-191.
- Ivleva, E.I., Morris, D.W., Moates, A.F., Suppes, T., Thaker, G.K. y Tamminga, C.A. (2010). Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia-bipolar disorder boundary. *Neuroscience Biobehavior Review*, 34: 897-921.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12 (3), 271-288.
- Jahshan, C., Heaton, R.K., Glosan, S. y Cadenhead, K.S. (2010): Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology*, 24 (1): 109-120.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J. y van Os, J. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(2): 110-117.
- Jeon, Y.W. y Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40(5):684-701.

-
- Jeste, D.V., Heaton, S.C., Paulsen, J.S., Ercoli, L., Harris, M.J. y Heaton, R.K. (1996). Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 153(4): 490-496.
- Johnson, J.K., Tuulio-Henriksson, A., Pirkola, T., Huttunen, M.O., Lonqvist, J., Kaprio, J. y Cannon, T.D. (2003). Do schizotypal symptoms mediate the relationship between genetic risk for schizophrenia and impaired neuropsychological performance in co-twins of schizophrenic Patients? *Biological Psychiatry*, 54(11): 1200-1204
- Jones, SH., Hemsley, DR y Gray, JA (1991). Contextual effects on choice reaction time and accuracy in acute and chronic schizophrenics. Impairment in selective attention or in the influence of prior learning? *The British Journal of Psychiatry*, 159: 415 - 421.
- Jonsson, E G; Harnryd, Christer; Johannesson, Tonnie; Wahlstrom, Jan; Bergenius, Johan; Bergstedt, Hans; Greitz, Dan; Nyman, Hakan; Bjorck, Eva; Blennow, Elisabeth; Sedvall, Goran C. (1997). Further studies on a male monozygotic triplet with schizophrenia: Cytogenetical and neurobiological assessments in the patients and their parents. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 247(5): 239-247.
- Joober, R., Rouleau, G. A., Lal, S., Bloom, D., Lalonde, P., Labelle, A., et al. (2005). Increased prevalence of schizophrenia spectrum disorders in relatives of neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 77(1), 35-41.
- Joober, R., Rouleau, G. A., Lal, S., Dixon, M., O'Driscoll, G., Palmour, R., et al. (2002). Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs. -nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophrenia Research*, 53(3), 229-238.
- Joseph, M.H. (1993). The neuropsychology of schizophrenia: Beyond the dopamine hypothesis to behavioural function. *Behavioral and Brain Sciences*, 16(1): 203-205, 213-215.
- Joyce, E., Hutton, S., Mutsatsa, S., Gibbins, H., Webb, E., Paul, S., et al. ,(2002). Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *British Journal of Psychiatry*, 43:s38-s44.
- Kalla, O., Aaltonen, J., Wahlstrom, J., Lehtinen, V., Garcia, C. y Gonzalez, C.M. (2002). Duration of untreated psychosis and its correlates in first-episode psychosis in Finland and Spain. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(4):265-275.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. y Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45(9): 789-796.
- Kane, J.M. (1996). Factors which can make patients difficult to treat. *British Journal of Psychiatry*, 31, 10-14.
- Kantrowitz, J.T., Revheim, N., Pasternak, R., Silito, G. y Javitt, D.C. (2009). It's all in the cards: Effect of stimulus manipulation on Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia., *Psychiatry Research*, 168 (3): 198-204
- Kaplan, R. M., y Saccuzzo, D. P. (2005). *Psychological testing: Principles, applications, and issues*. Belmont, CA : Thompson Wadsworth.

-
- Karp, B.I., Garvey, M., Jacobsen, L.K., Frazier, J.A., Hamburger, S.D., Bedwell, J.S. y Rapoport, J.L. (2001). Abnormal neurologic maturation in adolescents with early-onset schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158(1): 118-122.
- Kashden, J. L. (1996). An interrater reliability study of the qualitative and quantitative scoring systems in the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery Form-II. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 56(8-B): 4634.
- Katsanis, J. y Iacono, W.G. (1989). Association of left-handedness with ventricle size and neuropsychological performance in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 146(8): 1056-1058.
- Katsanis, J. y Iacono, W.G. (1991). (1991). Clinical, neuropsychological, and brain structural correlates of smooth-pursuit eye tracking performance in chronic schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4): 526-534.
- Katz, L., y Goldstein, G. (1993). The Luria-Nebraska Neuropsychological Battery and the WAIS--R in assessment of adults with specific learning disabilities. *Rehabilitation Counseling Bulletin*, 36(4): 190-198.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. y Opler, L. A. (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261 -276.
- Kemali, D; et al. (1985). Clinical and neuropsychological correlates of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*,19(4): 587-596.
- Kemp R, Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A. (1998). Randomised controlled trial of compliance therapy. 18- month follow-up. *British Journal of Psychiatry*, 172:413-419.
- Kenny, J.T., Friedman, L., Findling, R.L., Swales, T.P., Strauss, M.E. y Jesberger, J.A (1997). Cognitive impairment in adolescents with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 154(11): 1613-1615.
- Kern, RS, Nuechterlein KH, Green MF, et al. (2008) The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: norming and standardization. *American Journal of Psychiatry*, 165: 214–220.
- Kern, RS., Green, M.F., Mintz, J. y Liberman, R.P. (2003). Does 'errorless learning' compensate for neurocognitive impairments in the work rehabilitation of persons with schizophrenia? *Psychological Medicine*, 33(3): 433-442.
- Kester, HM, Sevy S, Yechiam E, Burdick KE, Cervellione KL, Kumra S. (2006) Decision-making impairments in adolescents with early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 85: 113–123.
- Kikuchi, M., Koenig, T., Wada, Y., Higashima, M., Koshino, Y., Strik, W., et al. (2007). Native EEG and treatment effects in neuroleptic-naïve schizophrenic patients: time and frequency domain approaches. *Schizophrenia Research*, 97(1-3), 163-172.
- Kilpatrick, D. A., y Lewandowski, L. J. (1996). Validity of screening tests for learning disabilities: A comparison of three measures. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 14(1): 41-53.

-
- Kim, M.S., Namgoong, Y. y Young, T. (2008): Effect organizacional strategy on visual memory in patient with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62 (4): 427-434.
- Kirkpatrick, B., Johnson, M., McGuire, K. y Fletcher, R.H. (1986). Confounding and the dementia of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 19(3): 225-231.
- Klingberg, S., Wittorf, A., Sickinger, S., Buchkremer, G. y Wedemann, G. (2008): Course of cognitive functioning during the stabilization phase of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Resarch*, 42 (4): 259-267.
- Kopelowicz, A., Liberman, R.P., Ventura, J., Zarate, R. y Mintz, J. (2005). Neurocognitive correlatos of recovery from schizophrenia. *Psychological Medicine*, 35 (8): 1165-1173.
- Koren, D., Poyurovsky, M., Seidman, L.J., Goldsmith, M. Wenger, S. y Klein, E.M. (2005): The Neuropsychological Basis of Competence to Consentin First-Episode Schizophrenia: A Pilot Metacognitive Study. *Biological Psychiatry*, 57 (6): 609-616.
- Kraam, A. (2009). Hebephrenia. A contribution to clinical psychiatry by Dr. Ewald Hecker in Gorlitz. 1871. *History of Psychiatry*, 20(77): 87 - 106.
- Krabbendam, L. y Aleman, A. (2003). Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychological Medicine*, 33(4): 756.
- Krabbendam, L., de Vugt, M.E., Derix, M.M.A. y Jolles, J. (1999). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome as a tool to assess executive functions in schizophrenia. *Clinical Neuropsychologist*, 13(3): 370-375.
- Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. (2003) The Maudsley early-onset schizophrenia study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 65: 95–103.
- Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. (2007) Comparative profile analysis of cognitive function in recent-onset and chronic patients with adolescent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 94: 240–244.
- Kremen, W.S., Faraone, S.V., Seidman, L.J., Pepple, J.R. y Tsuang, M. (1998). Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: A preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands. *Psychiatry Research*, 79(3): 227-240.
- Kremen, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V. y Tsuang, M.T. (2001). Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and in normal volunteers. *Biological Psychiatry*, 50(6): 453-462.
- Kremen, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V., Toomey, R. y Tsuang, M.T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(4): 743-752.
- Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW y Shenton ME. (2003). Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biological Psychiatry*, 54, 1171- 1180.

-
- Kuipers, E.; Leff, J. y Lam, D. (2004). *Esquizofrenia : guía práctica de trabajo con las familias*. Barcelona: Paidós.
- Kumar, D., Nizamie, S.H. y Vahan, M. (2008). Activity- based prospective memory in schizophrenia., *The Clinical Neuropsychologist*, 22 (3): 497-506
- Kurtz, M.M., Seltzer, J.C., Ferrand, J. L. y Wexler, B.E. (2005). Neurocognitive Function in Schizophrenia at a 10-Year Follow-Up: A Preliminary Investigation. *CNS Spectrums*, 10 (4): 277-280.
- Kurz, M., Hummer, M., Oberbauer, H. y Fleischhacker, W.W. (1995). Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology*, 118(1): 52-56.
- Lambert ,M., Conus, P., Lubman, D.I., Wade, D., Yuen, H., Moritz, S., et al.(2005). The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(2):141-148.
- Larsen, T.K., Johannessen, J.O. y Opjordsmoen, S. (1998). First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis. Pathways to care. *British Journal of Psychiatry*, 172(33):45-52.
- Larsen, T.K., McGlashan, T.H. y Moe, L.C. (1996). First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2):241-256.
- Larsen, T.K., Moe, L.C., Vibe-Hansen, L. y Johannessen, J.O. (2000). Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 45(1-2):1-9.
- Laurent, A., Duly, D., Murry, P., Foussard, N., Boccara, S., Mingat, F., Dalery, J. y d'Amato, T. (2001). WCST performance and schizotypal features in the first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 104(2): 133-144.
- Law, C.W., Chen, E.Y., Cheung, E.F., Chan, R.C., Wong, J.G., Lam, C.L., et al. (2005). Impact of untreated psychosis on quality of life in patients with first-episode schizophrenia. *Quality of Life Research*, 14(8):1803-1811
- Laws, K.R. (1999). A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: General intellectual deficit in disguise?. *Cognitive Neuropsychiatry*, 4(1): 1-30.
- Lee, S. M., Chou, Y. H., Li, M. H., Wan, F. J., y Yen, M.H. (2008). Effects of haloperidol and risperidone on cerebro hemodynamics in drug-naive schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*, 42(4), 328-335.
- Leff J, Sartorius N, Jablensky T et al. (1992). The international pilot study of schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychological Medicine*, 22: 131-145.
- Leff, J., Trieman, N. y Gooch, C. (1996). Team for the Assessment of Psychiatric Services (TAPS) Project 33: Prospective follow-up study of long-stay patients discharged from two psychiatric hospitals. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1318-1324.
- Leger, C., Stip, E., Lussier, I. y Loo, H. (2000). Attention and memory impairment in schizophrenia, a longitudinal study of drug naive patients. *Annales Medico-Psychologiques*, 158(10): 750-767.

-
- Lelekov, T., Franck, N., Dominey, P.F. y Georgieff, N. (2000). Cognitive sequence processing and syntactic comprehension in schizophrenia. *NeuroReport: For Rapid Communication of Neuroscience Research*, 11(10): 2145-2149.
- Lemos, S. (1989). Esquizofrenia: Componentes de la personalidad como factores de riesgo. *Psicothema*, 1 (1-2): 55-69.
- Lemos, S., Paíno, M., Inda, M., y Besteiro, J.L. (2004). A combined measure for detection of schizotaxia. *Psicothema*, 16(2): 299-308
- Lemos, S., Vallina, O., Fernández, P., Fonseca, E. y Paíno, M. (2010). Bases clínicas para un nuevo modelo de atención a las psicosis. *Clínica y Salud*, 21 (3), 299-318.
- Lemos, S., Vallina, O., Fernández, P., Ortega, J. A., García, P., Gutiérrez, A., García, A., Bobes, J. y Miller, T. (2006). Validez predictiva de la escala de síntomas prodrómicos (SOPS). *Actas Españolas de Psiquiatría*, 34 (4): 216-223.
- Lencz T, Bilder RM y Cornblatt B. (2001). The timing of neurodevelopmental abnormality in schizophrenia: an integrative review of the neuroimaging literature. *CNS Spectrums*, 6, 233-255.
- Leucht, S., Wahlbeck, K., Hamann, J. y Kissling, W. (2003). New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361, 1581-1589.
- Leung WW, Bowie CR, Harvey PD. (2008) Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study. *Journal of International Neuropsychological Society*, 14: 479-488
- Levander, S., Jensen, J., Grawe, R. y Tuninger, E. (2001). Schizophrenia--progressive and massive decline in response readiness by episodes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104(Suppl408): 65-74.
- Levaux, M.N., Potvin, S., Sepehry, A. A., Sablier, J., Mendrek, A. y Stip, E. (2007). Computerized assessment of cognition in schizophrenia: Promises and pitfalls of CANTAB. *European Psychiatry*, 22 (2): 104-115.
- Levin, S., Yurgelun-Todd, D. y Craft, S. (1989). Contributions of clinical neuropsychology to the study of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 98(4): 341-356.
- Levkovitz, Y., Ophir-Shaham, O., Bloch, Y., Treves, I., Fennig, S. y Grauer, E. (2003). Effect of L-Tryptophan on Memory in Patients With Schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 191(9): 568-573.
- Lewander, T. (1992). Differential development of therapeutic drugs for psychosis. *Clinical Neuropharmacology*, 15 (Sup. A): 654A-655A.
- Lewis, R. D., Garland, B., y Hutchens, T. A. (1991). Identification of learning disabilities: Accuracy of aptitude/achievement discrepancy criteria vs. the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 9(2): 130-139.
- Lewis, R. D., Hutchens, T. A., y Garland, B. L. (1993). Cross-validation of the discriminative effectiveness of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery for learning disabled adolescents. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 8(5): 437-447.

-
- Lieberman, R. P. (1986). *Social and Independent Living Skills: Medication-Management Module- Trainer's Manual*. Los Angeles: Mc Neil Pharmaceutical.
- Lieberman, R. y Kopellwicz, A. (2004). Un enfoque empírico de la recuperación de la esquizofrenia: definir la recuperación e identificar los factores que pueden facilitarla. *Rehabilitación Psicosocial*, 1(1):12-29.
- Lieberman, R.P. (1997). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American Journal of Psychiatry*, 154(3): 443-444.
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 160:79-186.
- Lieberman, J.A. (2004). Metabolic changes associated with antipsychotic use. Primary Care Companion. *Journal of Clinical Psychiatry*, 6 (2): 8-13.
- Llebaria, G., Prats, E., Vicens-Vilanova, J. y Obiols, J.E. (2003). Preferencia manual en el espectro esquizofrénico. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 8 (3): 189-198.
- Loebel, A.D., Lieberman, J.A., Alvir, J.M., Mayerhoff, D.I., Geisler, S.H. y Szymanski, S.R. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149(9):1183-1138.
- López, D. (2008). *Familia y esquizofrenia : contribución de la familia a la recuperación del paciente*. Salamanca: Amarú.
- López, FF. (2007). Calidad de vida en pacientes psicóticos externos. *Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, 14 (2): 65-75.
- Lysaker, P. y Bell, M. (1994). Insight and cognitive impairment in schizophrenia: Performance on repeated administrations of the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182(11): 656-660.
- Lysaker, P., Bell, M. y Beam-Goulet, J. (1995). Wisconsin Card Sorting Test and work performance in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 56(1): 45-51.
- Lysaker, P.H., Bell, M D., Bioty, S. y Zito, W.S. (1996). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test as a predictor of rehospitalization in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(5): 319-321.
- Lysaker, P.H., Bell, M.D., Bioty, S.M. y Zito, W.S. (1997). Cognitive impairment and substance abuse history as predictors of the temporal stability of negative symptoms in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185(1): 21-26.
- Lysaker, P.H., Lancaster, R.S., Davis, L.W. y Clements, C.A (2003). Patterns of neurocognitive deficits and unawareness of illness in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 191(1): 38-44.
- Mac Donald ,A.W., Carter, C., Kerus, J.G., Ursu, S., Barch, D., Colmes, A.J., Stenger, V.A. Cohen, J. (2005). Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits of schizophrenia in never medicated patients with first episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 162, 475 – 484.

-
- Mac Donald, A.W. y Carter, C.S. (2002). Cognitive experimental approaches to investigating impaired cognition in schizophrenia: A paradigm shift. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(7): 873-882.
- Macciocchi, S. N., Fowler, P. C., y Ranssen, J. D. (1992). Trait analyses of the Luria-Nebraska Intellectual Processes, Motor Functions, and Memory Scales. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 7(6): 541-551.
- Machado, A. y Rodrigues, A.L. (2009). La disolución de la paradoja etiológica de la esquizofrenia. *Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, 15 (3): 196-209.
- Maes, M., Bocchio Chiavetto, L., Bignotti, S., Battista Tura, G.-J., Pioli, R., Boin, F., et al. (2002). Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophrenia Research*, 54(3), 281-291.
- Mahurin, R.K., Velligan, D.I., Hazleton, B., Davis, J.M., Eckert, S. y Miller, A.L. (2006): Trail making test errors and executive function in schizophrenia and depression. *The Clinical Neuropsychologist*, 20 (2): 271-288.
- Makatura, T. J. (1993). Convergent and divergent trends pertaining to ecological validity among memory assessment instruments. *Dissertation Abstracts International*, 54(2-B): 1078.
- Malaspina, D., Simon, N., Gotees, R.R., Corcoran, C., Coleman, E., Printz, D., Mujica-Parodi, L. y Wolizky, R. (2004). The Reliability and Clinical Correlates of Figure-Ground Perception in Schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(3): 277-283
- Malaspina, D., Wray, A.D., Friedman, J.H. y Amador, X. (1994). Odor discrimination deficits in schizophrenia: Association with eye movement dysfunction. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6(3): 273-278.
- Maldonado, A., Trampal, C. y Ortega, F. (1998) *Neuroimagen funcional. Indicaciones actuales de la PET en neurología*. Primer Congreso Virtual Iberoamericano en Neurología. Madrid: España (descargado de Internet en la dirección: <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/p-tecnologicas-2.html>)
- Mall, H. J. (2000). Effects of perceived memory functions in mild brain injured adults as compared with non brain injured adults: A comparison of the Wechsler Memory Scale III and the Luria-Nebraska Neuropsychological Test Battery, memory subtest. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 60(7-B): 3571.
- Malla, A. y Payne, J. (2005). First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3):650-671.
- Malla, A.K., Norman, R.M. y Joober, R. (2005). First-episode psychosis, early intervention, and outcome: what have we learned? *Canadian Journal of Psychiatry*, 50(14):881-891.
- Malla, A.K., Norman, R.M., Manchanda, R. y Townsend, L. (2002). Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. *Psychological Medical*, 32(6):1109-19.

-
- Malla, A.K., Norman, R.M. G., Morrison-Stewart, S., Williamson, P.C., Helmes, E. y Cortese, L. (2001). Does sex influence the relation between symptoms and neurocognitive functions in schizophrenia? *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 26(1): 49-54.
- Malmberg, L. y M. Fenton (2002). Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 3, 2001.
- Manga D. y Ramos, F. (2000). Luria – DNA. *Batería Luria de diagnóstico neuropsicológico de adultos*. Madrid: TEA.
- Manga, D. y Ramos, F. (2006) *Luria-Inicial. Evaluación neuropsicológica de la edad preescolar*. Madrid: TEA.
- Mar, C.M., Smith, D.A. y Sarter, M. (1996). Behavioural vigilance in schizophrenia. Evidence for hyperattentive processing. *The British Journal of Psychiatry*, 169: 781-789.
- Marneros, A., Andreasen, N.C. y Tsuang, M.T. (1991a). *Negative versus positive schizophrenia*. Berlin: Springer-Verlag.
- Marneros, A., Diester, A. y Rohde, A. (1991b). Long-term investigation in stability of positive/negative distinction. En A. Marneros, N.C. Andreasen y M. Tsuang (eds). *Negative vs positive schizophrenia*. Berlin: Springer.
- Marshall, M. y A. Lockwood (2002). Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Systematic Review*, 2, 2000.
- Martínez, J.A., Guardia, J. y Peña, J. (1996) Validación de las subpruebas del test Barcelona relacionadas con subtests de la escala de inteligencia de Wechsler para adultos. *Neuropsychology Latina*, 2(1): 10-14.
- Martínez, P. C., Lemos, S., López, A. M. y Paño, M. M. (1997). Aspectos cognitivos de la personalidad esquizotípica. *Clínica y Salud*, 9 (2): 453-466.
- Martin-Loeches M., Muñoz F., Hinojosa J.A., Molina V. y Pozo M.A. (2001). El componente P300 de los potenciales evocados en la valoración de la esquizofrenia: nuevas evidencias y visiones de futuro. *Revista de Neurología*, 32(3):250-258.
- Maruff, P; Wood, Stephen J; Velakoulis, D; Smith, D. J; Soulsby, B; Suckling, J; Bullmore, E. T; Pantelis, C. (2005). Reduced volume of parietal and frontal association areas in patients with schizophrenia characterized by passivity delusions. *Psychological Medicine*, 35(6): 783-789.
- Marvel, C. L; Turner, Beth M; O'Leary, Daniel S; Johnson, Hans J; Pierson, Ronald K; Ponto, Laura L. Boles; Andreasen, Nancy C. (2007). The neural correlates of implicit sequence learning in schizophrenia. *Neuropsychology*, 21(6): 761-777.
- Mason, O., Claridge, G., y Jackson, M. (1994). New scales for the assessment of schizotypy. *Personality and Individual Differences*, 18, 7-13.
- Mata, I., Beperet, M., Madoz, V. y grupo Psicost (2000). Prevalencia e incidencia de la esquizofrenia en Navarra. *Anales Sis San Navarra*, 23 (1): 29-36.

-
- May, P.R, Tuma, A.H., Dixon, W.J., Yale, C., Thiele, D.A. y Krause, W.H. (1981). Schizophrenia: a followup study of the results of five forms of treatment. *Archives of General Psychiatry*, 38, 776-784.
- McCabe, R., Quayle, E., Beirne, A.D. y Duane, M.M. (2002). Insight, global neuropsychological functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*,190(8): 519-525.
- McClellan J, Prezbindowski A, Breiger D, McCurry C. (2004) Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, 68: 21–26.
- McGlashan, T.H. (1999). Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biological Psychiatry*, 46(7):899-907.
- McGorry, P,D. (1994). The influence of illness duration on syndrome clarity and stability in functional psychosis: does the diagnosis emerge and stabilise with time? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 28(4):607-19.
- McGrath, J., Chapple, B. y Wright, M. (2001). Working memory in schizophrenia and mania: Correlation with symptoms during the acute and subacute phases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(3): 181-188.
- McKinzey, R., Roecker, C. E., Puente, A. E., y Rogers, E. B. (1998). Performance of normal adults on the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery, Form I. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(4): 397-413.
- Menezes, N.M. y Milovan, E. (2000). First-episode psychosis: a comparative review of diagnostic evolution and predictive variables in adolescents versus adults. *Canadian Journal of Psychiatry*, 45(8):710-716.
- Metz, J.T., Johnson, M.D., Pliskin, N.H. y Luchins, D.J. (1994). Maintenance of training effects on the Wisconsin Card Sorting Test by patients with schizophrenia or affective. *The American Journal of Psychiatry*, 151(1): 120-122.
- Meyer, J.S. y Quenzer, L.F. (2005). *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates.
- Milev, P., Ho, B.C., Arndt, S. y Andreasen, N.C. (2005). Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. *The American Journal of Psychiatry*, 162 (3): 495-506.
- Mill, J., Tang, T., Kaminsky, Z. et al., (2008). Epigenomic profiling reveals DNAmethylation changes associated with major psychosis. *American Journal of Human Genetics*, 82: 696-711.
- Miller, L., Faustman, W. O., Moses, J. A., y Csernansky, J. G. (1991). Evaluating cognitive impairment in depression with the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: Severity correlates and comparisons with nonpsychiatric controls. *Psychiatry Research*, 37(3): 219-227.
- Miller, L., Swanson-Green, T., Moses, J. A., y Faustman, W. O. (1996). Comparison of cognitive performance in RDC-diagnosed schizoaffective and schizophrenic patients with the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *Journal of Psychiatric Research*, 30(4): 277-282.

-
- Milstein, J. C. (1992). Comparison of the Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery and Luria-Nebraska Neuropsychological Test Battery in a psychiatric inpatient population. *Dissertation Abstracts International*, 52(12-A): 4226-4227.
- Minami T, Nobuhara K, Okugawa G, Takase K, Yoshida T, Sawada S, Ha-Kawa S, Ikeda K y Kinoshita T. (2003). Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 47, 141-145.
- Minzenberg, M.J., Pool, J.H., Vinogradov, S., Shenaut, G.K. y Ober, B.A. (2003). Slowed lexical access is uniquely associated with positive and disorganised symptoms in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8(2): 107-127.
- Modestin, J., Zarro, I. y Waldvogel, D.(1992). A study of suicide in schizophrenic in-patients. *The British Journal of Psychiatry*, 160: 398-401
- Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., Arndt, S. y Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: A study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 56(8): 749-754.
- Mohr, F., Hubmann, W., Albus, M., Franz, U., Hecht, S., Scherer, J., Binder, J. y Sobizack, N. (2003). Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 121(1): 21-30.
- Mojtabai, R., Bromet, E.J., Harvey, P.D., Carlson, G.A., Craig, T.J. y Fennig, S (2000). Neurological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 157(9): 1453-1460.
- Molina V., Montz R., Maldonado A., Pérez MJ, Carreras JL. (1997). Actividad regional cerebral y respuesta a la Clozapina en la esquizofrenia. Estudios con PET y SPECT. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 16: 220.
- Möller, H.J. (2005). Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosyndromality in schizophrenic psychoses: conceptual and treatment issues. *The World Journal of Biological Psychiatry. The Official Journal of The World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 6(4), 247-263.
- Monchablon, A: (2004). Terapéutica de la esquizofrenia. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*. 11 (3): 1-10
- Montaner, F.X. y Jódar, M. (2008) El insight multidimensional y su relación con el pronóstico de los síntomas en la esquizofrenia. *Psiquiatría.com*, 12(1): 1-10.
- Montout, C., Casadebaig, F., Lagnaoui, R., Verdoux, H., Philippe, A., Begaud, B., et al. (2002). Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 57(2-3), 147-156.
- Moos, R. H. (1997). *Evaluating treatment environments. The quality of psychiatric and substance abuse programs*. New Brunswick,NJ: Transaction.
- Morice, R. y Delahunty, A. (1996). Frontal / Executive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 125 – 137.

-
- Morrison, A.P. (1998). A cognitive analysis of the maintenance of auditory hallucinations: are voices to schizophrenia what bodily sensations are to panic? *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 26, 289-302.
- Moser, D.J., Schultz, S.K., Arndt, S., Benjamín, M.L., Fleming, F.W., Brems, C.S., Paulsen, S.J., Appelbaum, P.S. y Andreasen, N.C. (2002) Capacity to provide informed consent for participation in schizophrenia and HIV research. *The American Journal of Psychiatry*, 159 (7): 1201-1207.
- Moses, J. A. (1990). Comparative factor structure of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery C5 and C6 scales for neurologic and psychiatric samples. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 12(3-4): 147-165.
- Moses, J. A., Pritchard, D. A. y Adams, R. L. (1997) Neuropsychological information in the Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12(2): 97-109.
- Moses, J. A., Pritchard, D. A., y Faustman, W. O. (1994). Modal profiles for the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 9(1): 15-30.
- Mueser, K. T., y Bond, G. R. (2000). Psychosocial treatment approaches for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 44, 245-252.
- Muller, B.W., Sartory, G. y Bender, S. (2004). Neuropsychological Deficits and Concomitant Clinical Symptoms in Schizophrenia. *European Psychologist*, 9 (2): 96-106.
- Muñoz Céspedes, J. M., Iruarrizaga Diez, I., Miguel-Tobal, J. J., y Cano Vindel, A. (1995). Neuropsychological deficits related to Alzheimer's disease. *Psicothema*, 7(3): 473-487.
- Nagel, J. A. (1990). Exploratory and confirmatory factor analysis of the clinical scales of the Luria-Nebraska Neuropsychological Test Battery, Form II. *Dissertation Abstracts International*, 51(5-B): 2630-2631
- Nagel, J. A., Harrell, E., y Gray, S. G. (1997). Prediction of achievement scores using the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery Form II. *Psychology: A Journal of Human Behavior*, 34(1): 41-47.
- National Institute of Mental Health (NIMH) (2009). *Esquizofrenia*. (descargado de Internet en la dirección: <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/esquizofrenia/complete-index.shtml>). Bethesda, MD: NIMH
- Nestor, P.G., Kubicki, M., Gurrera, R.J., Niznikiewicz, M., Frumin, M., McCarley, R.W. y Shenton, M.E. (2004) Neuropsychological Correlates of Diffusion Tensor Imaging in Schizophrenia. *Neuropsychology*, 18(4): 629-637.
- Nestor, P.G., Kubicki, M., Nakamura, M., Niznikiewicz, M., McCarley, R.W. y Shenton, M.E. (2010): Comparing prefrontal gray and white matter contribution to intelligence and decision making in schizophrenia and healthy controls. *Neuropsychology*, 24 (1): 121-129.
- Nestor, Paul G; Kubicki, Marek; Niznikiewicz, Margaret; Gurrera, Ronald J; McCarley, Robert W; Shenton, Martha E. (2008). Neuropsychological disturbance in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Neuropsychology*, 22(2): 246-254

-
- Neumaker, K., y Bzafka, M. (1989). An evaluation of neuropsychological investigation methods for the mentally handicapped. *European Journal of Child & Adolescent Psychiatry: Acta Paedopsychiatrica*, 52(4): 307-316.
- Newman, P. J., y Silverstein, M. L. (1987). Neuropsychological test performance among major clinical subtypes of depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2(2): 115-125.
- Nieminen, P., M. Isohanni, et al. (1994). Length of hospitalization in an acute patients' therapeutic community ward. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(6): 466-472.
- Niethammer, Rainer; Weisbrod, Matthias; Schiesser, Steffi; Grothe, Jo; Maier, Sabine; Peter, Uta; Kaufmann, Claudia; Schroder, Johannes; Sauer, Heinrich. (2000). Genetic influence on laterality in schizophrenia? A twin study of neurological soft signs. *The American Journal of Psychiatry*, 157(2): 272-274.
- Nieuwenstein, M.R., Aleman, A. y de Haan, E.H.F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: A meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research*, 35(2): 119-125.
- Niwa, S., Hiramatsu, K., Kameyama, T., Saitoh, O., Itoh, K. y Utena, H. (1983). Left hemisphere's inability to sustain attention over extended time periods in schizophrenics. *The British Journal of Psychiatry*, 142: 477 - 481.
- Novak-Grubic, V. y Tavcar, R. (2002). Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *European Psychiatry*, 17(3):148-54.
- Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, et al. (2008) The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165: 203–213.
- Nuechterlein, K. H. (1987). Vulnerability models for schizophrenia: State of the art. En H. Häfner, W. F. Gattaz, y W. Janzarik (Eds.): *Search for the causes of schizophrenia* (pp. 297-316). Berlin: Springer-Verlag.
- Nuechterlein, K. H., y Subonick, K. (1998). The cognitive origins of schizophrenia and prospects for intervention. En T. Wykes, N. Tarrier, y S. Lewis (Eds.): *Outcome and innovation in psychological treatment of schizophrenia* (pp. 17-42). London: Wiley.
- O'Connor, M., Harris, J.M., McIntosh, A.M., Owens, D.G., Lawrie, S.M. y Johnstone, E.C. (2009). Specific cognitive deficits in a group at genetic high risk of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 39 (10): 1649-1655.
- Oades, R.D., Rao, M.L., Bender, S., Sartory, G. y Muller, B.W. (2000). Neuropsychological and conditioned blocking performance in patients with schizophrenia: Assessment for the contribution of neuroleptic dose, serum levels and dopamine D2-receptor occupancy. *Behavioural Pharmacology*, 11(3-4): 317-330.
- Ohrmann, P., Siegmund, A., Suslow, T., Pedersen, A., Spitzberg, K., Kersting, A., et al. (2007). Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naive and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Psychiatric Research*, 41(8), 625-634.

-
- Oie, M, Rund BR y Sundet K. (1998). Covert visual attention in patients with early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 34:195–205.
- Oie, M. y Rund, B.R. (1999). Neuropsychological deficits in adolescent-onset schizophrenia compared with attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 156(8): 1216-1222.
- Owashi, T., Iwanami, A., Nakagome, K., Higuchi, T. y Kamijima, K. (2009). Thought disorder and executive dysfunction in patients with schizophrenia. *Internacional Journal or Neuroscience*, 119 (1): 105-123.
- Paíno, M. M., López, A. M., Inda, M., Martínez, P. C. y Lemos, S. (1997). Validación externa de dos cuestionarios de esquizotipia. *Psicothema*, 9(1): 175-186.
- Palma, C., Farriols, N., Cebrià, J. y Segura, S. (2007). Las intervenciones motivacionales en el tratamiento psicoterapéutico de la fase inicial de la esquizofrenia. *Papeles del Psicólogo*, 28(2): 127-135.
- Palmer, B.W., Dawes, S.E. y Heaton, R.K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia?. *Neuropsychology*, 19 (3): 365-384.
- Palmer, B.A., Pankratz, V.S., Bostwick, J.M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia. A reexamination. *Archives of General Psychiatry*, 62 (3):247-253.
- Pantelis, C., Stuart, G.W., Nelson, H.E., Robbins, T.W. y Barnes, T.R.E. (2001). Spatial working memory deficits in schizophrenia: Relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. *The American Journal of Psychiatry*, 158(8): 1276-1285.
- Pantelis, C., Yucel, M., Bora, E., Fornito, A., Testa, R., Brewer, W.J., Velakoulis, D. y Wood, S.J. (2009). Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for a moving target., *Neuropsychology*, 19 (3): 385-398.
- Patterson, C. M. (1991). *The validity of the Luria Nebraska Neuropsychological Battery--Children's Revision for children with mild mental retardation*. Patterson, Carolyn M : Ohio State U, US.
- Paulman RG, Devous MD, Gregory M, Herman JH, Jennings L, Bonte FJ, et al. (1990). Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biological Psychiatry*, 27:377-99.
- Pekkala, E. y L. Merinder (2002). Psychoeducation for schizophrenia (Cochrane Review). *Cochrane Database Systematic Review*, 2, CD002831.
- Penn, D. L., y Mueser, K. T. (1995). Tratamiento cognitivo conductual de la esquizofrenia. *Psicología Conductual*, 3, 5-34.
- Penn, D.L., Waldheter, E.J., Perkins, D.O., Mueser, K.T. y Lieberman, J.A. (2005). Psychosocial treatment for first-episode psychosis: a research update. *American Journal of Psychiatry*, 162(12):2220-232.
- Peralta, V. y Cuesta, M.J. (2001). How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophrenia Research*, 49, 269-285.

-
- Peralta, V. y Cuesta, M.J. (2003). The diagnosis of schizophrenia: Old Wine in new bottles. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 3 (2): 141-152.
- Peralta, V., Cuesta M.J. y Farre, C. (1997). Factor structure of symptoms in functional psychoses. *Biological Psychiatry*, 47, 806-815.
- Peralta, V., de Leon, J. y Cuesta, M.J. (1992). Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 161, 335-343.
- Pérez, S., Ros, L.A., Pablos, T. y Calás, R. (1997). Factores de riesgo suicida en adultos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 13(1): 7-11.
- Perkins, D., Lieberman, J., Gu, H., Tohen, M., McEvoy, J., Green, A., et al., (2004). Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *British Journal of Psychiatry*, 185:18-24.
- Perkins, D.O., Gu, H., Boteva, K. y Lieberman, J.A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 162(10):1785-1804.
- Perona, S. (2004). *Tratamientos psicológicos y recursos utilizados en la esquizofrenia : guía breve para profesionales y familiares : tomo I. Valencia: Colegio Oficial de Psicólogos de la Comunidad Valenciana.*
- Perona, S. y Cuevas, C. (1997). Tratamiento conductual de las alucinaciones auditivas en un paciente esquizofrénico: un estudio de caso. *Psicothema*, 9 (1): 33-45.
- Perona, S. y Cuevas, C. (2002). Aplicación de la terapia cognitivo conductual sobre las ideas delirantes y las alucinaciones en un sujeto con el diagnóstico de esquizofrenia. *Psicothema*, 14 (1): 26-33.
- Petrie, EC., Faustman, W.O., Moses, J.A. y Lombrozo, L. (1990). Correlates of rapid neuroleptic response in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 33(2): 171-177.
- Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. (2006) Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4: CD000088. DOI: 10.1002/14651858.CD000088.pub2.
- Pia, L. y Tarmietto, M. (2006): Unawareness in schizophrenia: Neuropsychological and neuroanatomical findings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60 (5): 531-537.
- Pillmann, F., Haring, A., Balzuweit, S., Marneros, A. (2002). A comparison of DSM-IV brief psychotic disorder with "positive" schizophrenia and healthy controls. *Comprehensive Psychiatry*, 43(5):385-392.
- Pitarque, A.; Ruiz, J.C., Fuentes, I., Martínez, M.J. y García-Merita, M: (1997). Diagnóstico clínico en psicología a través de redes neurales. *Psicothema*, 9 (2): 359-363.
- Podmoroff, W. P. (1991). *The Manitoba Revision of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: Concurrent validity with three learning disability subtypes*. Podmoroff, Wayne P : United States International U, CA, US.

-
- Pomarol, E., Canales, E.J., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J.J., Vila, F., Ortiz-Gil, J., Iturria-Medina, Y., Capdevila, A. y McKenna, P.J. (2010). *Molecular Psychiatry*, 15 (8): 823-830.
- Posada, A. (2006). Onda P300 en la esquizofrenia. *Psiquiatría*, 37, 285. (Doi : 10.1016/S1634-2151(06)46247-0)
- Premkumar, P; Fannon, D; Kuipers, E; Cooke, M A; Simmons, A; Kumari, V. (2008) Behavioural association between a longer duration of illness, age and lower frontal lobe grey matter volume in schizophrenia. *Brain Research*, 193(1): 132-139.
- Prescott, T.J., Newton, L.D., Mir, N.U., Wooddruff, P.W.R. y Parks, R.W. (2006) A new dissimilarity measure for finding semantic structure in category fluency data with implications for understanding memory organization in schizophrenia. *Neuropsychology*. 20 (6): 685-699.
- Prien, R.F. y Cole, J.O. (1968). High dose chlorpromazine therapy in chronic schizophrenia: report of the National Institute of Mental Health- psychopharmacology research branch collaborative study group. *Archives of General Psychiatry*, 18, 482-495.
- Ptak, C. y Petronis, A. (2010). Epigenetic approaches to psychiatric disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12: 25-35.
- Puente, A. E., Rodenbough, J., y Irrell, T. D. (1993). Neuropsychological differentiation of chronic schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*, 72(3-4): 193-200.
- Puente, A. E., y Tune, L. (1996). Lack of relationship of neuroleptic dose and blood serum levels to neuropsychological performance on the LNNB in chronic schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*, 87(1-2): 107-110.
- Puente, A.E., Rodenbough, J. e Irrell, T.D. (1993). Neuropsychological differentiation of chronic schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*, 72(3-4): 193-200.
- Purdon, S.E., Jones, B.D.W., Stip, E., Labelle, A., Addington, D., David, S.R. y Breier, A. (2000). Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Archives of General Psychiatry*, 57(3): 249-258.
- Puri, BK., Davey, NJ., Ellaway, PH y Lewis, SW (1996). An investigation of motor function in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *The British Journal of Psychiatry*, 169: 690 - 695.
- Purisch, A. D. (2001). Misconceptions about the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *NeuroRehabilitation*, 16(4): 275-280.
- Radant, A.D., Claypoole, K., Wingerson, D.K., Cowley, D.S. y Roy-Byrne, P.P. (1997). Relationships between neuropsychological and oculomotor measures in schizophrenia patients and normal controls. *Biological Psychiatry*, 42(9): 797-805.
- Raemaekers, M., Jansma, J.M., Cahn, W., Van der Geest, J.N., van der Linden, J.A., Kahn, R.S. y Ramsey, N.F. (2002). Neural substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investigated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 59(4): 313-320.

-
- Ragland, J.D., Censits, D.M., Gur, R.C. y Glahn, D.C. (1996). Assessing declarative memory in schizophrenia using Wisconsin Card Sorting Test stimuli: The Paired Associate Recognition Test. *Psychiatry Research*, 60(2-3): 135-145.
- Ram R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwartz JE. (1992). The natural course of schizophrenia: a review of first admission studies. *Schizophrenia Bulletin*, 18 (2): 185-207.
- Rascón, M.L., Gutiérrez, M.L., Valencia, M., Díaz, R., Leños, C. y Rodríguez, S. (2004). Percepción de los familiares del intento e ideación suicidas de pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental*, 27 (5), 44-51.
- Rawlings, D., y MacFarlane, C. (1994). A multidimensional Schizotypal Traits Questionnaire for young adolescents. *Personality and Individual Differences*, 17, 489-496.
- Rebolledo, S. y Lobato, M.J. (2005). *Cómo afrontar la esquizofrenia : una guía para familiares, cuidadores y personas afectadas*. Madrid: Comunidad de Madrid, Servicios de Salud Mental.
- Reed, R.A., Harrow, M., Herbener, E.S. y Martin, E.M. (2002). Executive function in schizophrenia: Is it linked to psychosis and poor life functioning? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 190(11): 725-732.
- Reeder, C., Newton, E., Frangou, S., et al (2004) Which executive skills should we target to affect social functioning and symptom change? *A study of a cognitive remediation therapy program. Schizophrenia Bulletin*, 30, 87-100
- Reichenberg, A. y Harvey, P.D. (2008). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance- based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin*, 134 (3): 382.
- Remoto, T., Mizuno, M. y Kashima, H. (2005): Qualitative evaluation of divergent thinking in patient with schizophrenia. *Behavioural Neurology*, 16 (4): 217-224.
- Reynolds, C. R., y Mayfield, J. W. (2005). Neuropsychological Assessment in Genetically Linked Neurodevelopmental Disorders *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in adults* (pp. 9-28). New York, NY: Guilford Press; US.
- Rhinewine JP, Lencz T, Thaden EP, et al. (2005) Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biological Psychiatry*, 58: 705–712.
- Riečanský, I., Kašpárek, T., Rehulová, J., Katina, S. y Příklad, R (2010). Aberrant EEG responses to gamma-frequency visual stimulation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 124 (1-3), 101-109.
- Rivière, A. (2000). Teoría de la Mente y metarrepresentación. En: M.L. Rodríguez y P. Chacón (Coords), *Pensando la mente: perspectivas en filosofía y psicología* (271-324). Madrid: Biblioteca Nueva.
- Robbins, H. C. (1997). *Analysis of the quantitative and qualitative scoring systems of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery in distinguishing between left and right cerebral vascular accident patients*. US: Temple University
- Robinson, D.G., Woerner, M.G., McMeniman, M., Mendelowitz, A. y Bilder, R.M. (2004). Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(3):473-479.

-
- Roder, V., Brenner, H. D., Hodel, B., y Kienzie, N. (1996). *Terapia integrada de la esquizofrenia*. Barcelona: Ariel.
- Roder, V., P. Zorn, et al. (2001). Improving recreational, residential, and vocational outcomes for patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 52(11): 1439-1441
- Rodríguez, O., Delgado, M., Apolinaire, J.J. (2005). Riesgo cardiovascular en pacientes esquizofrénicos con seguimiento ambulatorio en Atención Primaria de Salud. *Psiquiatría.com*, 9 (4): 1-10.
- Rodríguez, R. H., Romero, C. C., Abolafia, A. A., y Robles, C. C. (2002). Assessment through WAIS III of the cognitive deficit distinctive to schizophrenia: Preliminary findings. *Archivos de Psiquiatría*, 65(4), 383-392.
- Rohmer, J.G., Kastler, B., Biringer, F. y Patris, M. (1997). Attentional disorders in schizophrenia: Influence of neuroleptiv treatment and correlation between cognitive performances and clinical features. *Biological Psychiatry*, 42 (1), 192 – 193.
- Roofeh D, Cottone J, Burdick KE, et al. (2006) Deficits in memory strategy use are related to verbal memory impairments in adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 85: 201–212.
- Rosenberg, M. (1965) *Society and the Adolescent Self-image*. Princeton: University Press.
- Rosenheck, R., Leslie, D., Keefe, R., McEvoy, J., Swartz, M., Perkins, D., et al. (2006). Barriers to employment for people with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*;163(3):411-417
- Rosmark, B., Osby, U., Engelbrekton, K. y Nyman, H. (1999). Stability of performance on neuropsychological tests in patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(6): 299-304.
- Rossi, A., Galderisi, S., di Michele, V. y de Cataldo, S. (1990). Neuropsychological and psychopathological components in schizophrenia: A pilot factor analytical study. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 3(4): 275-282.
- Roth, R M; Flashman, L A; Saykin, A J; McAllister, T W y Vidaver, R. (2004). The apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *American Journal of Psychiatry*, 161(1): 157-159.
- Roth, W.T., Pfefferbaum, A., Kelly, A.F., Berger, P.A. y Kopell, B.S. (1981). Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiatry Research*, 4: 199-212.
- Rubia, K. (2002). The dynamic approach to neurodevelopmental psychiatric disorders: Use of fMRI combined with neuropsychology to elucidate the dynamics of psychiatric disorders, exemplified in ADHD and schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 130(1-2): 47-56.
- Ruiz Vargas, J.M. (1987). *Esquizofrenia: Enfoque cognitivo*. Madrid: Alianza.
- Rund BR, Zeiner P, Sundet K, Oie M, Bryhn G. (1998). No vigilance deficit found in either young schizophrenic or ADHD subjects. *Scandinavian Journal of Psychology*, 39: 101–107.

-
- Rund, B.R., Sundet, K., Asbjornsen, A., Egeland, J., Landro, N.I., Lund, A., R.A., Stordal, K.I. y Hugdahl, K. (2006). Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113 (4): 350-359.
- Russell, T.A., Rubia, K., Bullmore, E.T., Soni, W., Suckling, J., Brammer, M.J., Simmons, A., Williams, S.C.R. y Sharma, T. (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: Left prefrontal underactivation during mental state attribution. *The American Journal of Psychiatry*, 157(12): 2040-2042.
- Russo, J., Roy-Byrne, P., Jaffe, C., Ries, R., Dagadakis, C., Avery, D. (1997). Psychiatric status, quality of life, and level of care as predictors of outcomes of acute inpatient treatment. *Psychiatric Services*;48(11):1427-34.
- Sajatovic M, Popli A, Semple W. (1996). Ten-year use of Hospital based services by geriatric veterans with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatric Services*, 47: 961-965.
- Sakuma, M., Hoff, A.L. y Delisi, L.E. (1996). Functional asymetris in schizophrenia and their relationship to cognitive performance. *Psychiatry Research*, 65(1): 1-13.
- Saletu, B., Kufferle, B., Grunberger, J. y Foldes, P. (1994). Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: Comparative trials with amisulpride and fluphenazine. *Neuropsychobiology*, 29(3):125-135.
- Salgado-Pineda, P. y Vendrell, P. (2004). La imagen por resonancia magnética en el estudio de la esquizofrenia. *Anales de Psicología*, 20(2): 261-272
- Sanders, R.D., Allen, D.N., Forman, S.D., Tarpey, T., Keshavan, M.S. y Goldstein, G. (2005): Confirmatory factor analysis of the Neurological Evaluation Scale in unmedicated schizophrenia. *Psychiatry Research*, 133 (1): 65-71.
- Sanz de la Torre, Juan Carlos; Barrios, Maite; Junque, Carme. (2005). Frontal lobe alterations in schizophrenia: Neuroimaging and neuropsychological findings. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(4): 236-244.
- Sanz, J.C., Vargas, M.L. y Marin, J.J. (2009). Battery for assessment of neuropsychological status (RBANS) in schizophrenia: A pilot study in the Spanish population. *Acta Neuropsychiatrica*, 21 (1): 18-25.
- Sass, L.A. (2003). "Negative Symptoms", Schizophrenia, and the Self. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 3 (2): 153-180.
- Satz, P., y Green, M.F. (1999). Atypical handedness in schizophrenia: Some methodological and theoretical issues. *Schizophrenia Bulletin*, 25: 63-78.
- Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E. y Mozley, P.D. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48(7): 618-624.
- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E. y Kester, D.B. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51(2): 124-131.
- Scarone, S., Gambini, O., Hafele, E. y Bellodi, L. (1987). Neurofunctional assessment of schizophrenia: A preliminary investigation of the presence of eye-tracking (SPEMs) and Quality Extinction Test (QET) abnormalities in a sample of schizophrenic patients. *Biological Psychology*, 24(3): 253-259.

-
- Schoenberg, M. R., Duff, K., Scott, J. G., y Adams, R. L. (2003). An Evaluation of the Clinical Utility of the OPIE-3 as an Estimate of Premorbid WAIS-III FSIQ. *The Clinical Neuropsychologist*, 17(3), 308-321.
- Schubert, E.W. y McNeil, T.F. (2005): Neuropsychological impairment and its correlate in adult offspring with heightened risk for schizophrenia and affective psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, 162 (4): 758-766.
- Schwartz, B.L., Rosse, R.B., Veazey, C. y Deutsch, S. (1996). Impaired motor skill learning in schizophrenia: Implications for corticostriatal dysfunction. *Biological Psychiatry*, 39(4): 241-248.
- Scott, J. E., y Dixon, L. B. (1995). Psychological interventions for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21(4): 621-630.
- Seal, M.L., Aleman, A. y McGuire, P.K. (2004). Compelling imagery, unanticipated speech and deceptive memory: Neurocognitive models of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 9(1-2): 43-72.
- Seaton, B.E., Goldstein, G. y Allen, D.N. (2001). Sources of heterogeneity in schizophrenia: The role of neuropsychological functioning. *Neuropsychology Review*, 11(1): 45-67.
- Seidman, L.J., Pepple, J.R., Faraone, S.V. y Kremen, W.S. (1993). Neuropsychological performance in chronic schizophrenia in response to neuroleptic dose reduction. *Biological Psychiatry*, 33 (8): 575-584
- Seidman, L.J., Yurgelun-Todd, D., Kremen, W.S., Woods, B.T., Goldsteins, J.M., Faraone, S.V. y Tsuanf, M.T. (1994). Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 35, 235-246.
- Seisdedos, N., Corral, S., Cordero, A., de la Cruz, M.V., Hernández, M.V. y Pereña, J. (1999). *WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III*. Madrid: TEA Ediciones.
- Sen, P. y Chowdhury, A. N. (2006). Culture, ethnicity, and paranoia. *Current Psychiatry Reports*, 8 (3): 174-178.
- Shajahan, P.M., O'Carroll, R.E., Glabus, M.F. y Ebmeier, K.P. (1997). Correlation of auditory "oddball" P300 with verbal memory deficits in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27(3): 579-586.
- Shakow, D. (1963). Psychological deficit in schizophrenia. *Behavioral Science*, 8 (4): 275-305.
- Shen, Y. C., Chen, S. F., Chen, C. H., Lin, C. C. H., Chen, S. J., Chen, Y. J., et al. (2009). Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*, 43(6), 600-606.
- Shenton M, Dickey CC, Frumin M y McCarley RW. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.
- Shenton, M.E. y Kubicki, M. (2009). Structural brain imaging in schizophrenia. En: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Sadock's (eds), Comprehensive Textbook of Psychiatry* (pp. 1494-1506). 9th ed. New York: NY: Lippincott Williams, and Wilkins.

-
- Shenton, M.E., Whitford, T.J. y Kubicki, M. (2010). Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12 (3): 317-332.
- Shepherd, G. y Murray, A. (2001). *Residential care*. En: G. Thornicroft and G. Szmukler (eds). *Textbook of Community Psychiatry* (309-320). New York, Oxford University Press.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Williams, Steven C.R., Murray, R.M. y McGuire, P.K. (2000). Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 57(11): 1033-1038.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W. y Gur, R.C. (2005). Working Memory Deficits as a Core Neuropsychological Dysfunction in Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160 (10): 1809-1816.
- Silverstein, M. L., Strauss, B. S., y Fogg, L. (1990). A cluster analysis approach for deriving neuropsychologically-based subtypes of psychiatric disorders. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 12(1): 7-13.
- Silverstein, M. y McDonald, C. (1988). Personality trait characteristics in relation to neuropsychological dysfunction in schizophrenia and depression. *Journal of Personality Assessment*, 52(2): 288-296.
- Silverstein, M.L. y Arzt, A.T. (1985). Neuropsychological dysfunction in schizophrenia: Relation to associative thought disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 173(6): 341-346.
- Sims, L. G. (1993). The Luria-Nebraska Neuropsychological Battery--Children's Revision: Effects on clinical judgment in identifying learning disabilities. *Dissertation Abstracts International*, 53(7-B): 3832.
- Singer, M. y Doane, L. (1967). Family transactions in schizophrenia. Partes I y II. En J. Romano (Ed.). *The origins of schizophrenia*. New York: Excerpta Medica Foundation.
- Singh, S.P., Croudace, T., Amin, S., Kwiecinski, R., Medley, I., Jones, P.B., et al. (2000). Three-year outcome of first-episode psychoses in an established community psychiatric service. *British Journal of Psychiatry*, 176: 210-216.
- Sink, C. A., y Harrington, D. E. (1994). Comparisons among neo-Lurian assessment measures of brain-injured adults. *Psychological Reports*, 74(3): 975-978.
- Siris, S.G. (2001). Suicide and schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 15 (2): 127-135
- Sirota, P., Meiman, M., Herschko, R., y Bessler, H. (2005). Effect of neuroleptic administration on serum levels of soluble IL-2 receptor-alpha and IL-1 receptor antagonist in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 134(2), 151-159.
- Slade, P. D., y Haddock, G. (1996). A historical overview of psychological treatments for psychotic symptoms. En G. Haddock y P. D. Slade (Eds.): *Cognitive-behavioural interventions with psychotic disorders* (pp. 28-42). London: Routledge.
- Slade, P.D. y Bentall, R.P. (1988). *Sensory deception: A scientific analysis of hallucination*. Londres: Croom Helm.

-
- Smith, R. C., Lindenmayer, J. P., Hu, Q., Kelly, E., Viviano, T. F., Cornwell, J., et al. (2010). Effects of olanzapine and risperidone on lipid metabolism in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized five month study. *Schizophrenia Research*, 120(1-3), 204-209.
- Smith, T.E., Hull, J.W., Goodman, M., Hedayat-Harris, A., Willson, D.F., Israel, L.M. y Munich, R. L. (1999). The relative influences of symptoms, insight, and neurocognition on social adjustment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187(2): 102-108.
- Smothergill, D.W. y Kraut, A.G. (1993). Toward the more direct study of attention in schizophrenia: Alertness decrement and encoding facilitation. *Behavioral and Brain Sciences*, 16(1): 208-209, 213-215.
- Soni, S. D., Gaskell, K., y Reed, P. (1994). Factors affecting rehospitalisation rates of chronic schizophrenic patients living in the community. *Schizophrenia Research*, 12(2): 169-177.
- Steinberg ML, Ziedonis DM, Krejci JA, Brandon TH. (2004). Motivational interviewing with personalized feedback: a brief intervention for motivating smokers with schizophrenia to seek treatment for tobacco dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(4):723-728.
- Stip, E. (2001). Antipsicóticos nuevos: temas y controversias. Tipicidad de los antipsicóticos atípicos. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 65(1) : 70-91.
- Strakowski, S.M., Tohen, M., Stoll, A.L., Faedda, G.L., Mayer, P.V., Kolbrener, M.L., et al. (1993). Comorbidity in psychosis at first hospitalization. *American Journal of Psychiatry*, 150(5):752-7.
- Stratta, P; Mancini, F; Mattei, P; Daneluzzo, E; Casacchia, M; Rossi, A. (1997). Association between striatal reduction and poor Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 42(9): 816-820.
- Strauss, J.S. y Carpenter, W.T. (1972). The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. *Archives of General Psychiatry*, 27(6):739-746.
- Strauss, J.S. y Carpenter, W.T.(1978) The prognosis of schizophrenia : Rationale for a multidimensional concept. *Schizophrenia Bulletin*, 4, 56-67.
- Strauss, J.S., Carpenter, W.T. y Bartko, J. (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia. III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia Bulletin*, 1, 61-69.
- Sullivan, E.V., Shear, P.K., Lim, K.O., Zipursky, R.B. y Pfefferbaum, A. (1996). Cognitive and motor impairments are related to gray matter volume deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 39(4): 234-240.
- Sullivan, EV., Shear, PR., Zipursky, RB., Sagar, HJ., et al. (1995). "A deficit profile of executive, memory, and motor functions in schizophrenia": Erratum. *Biological Psychiatry*, 37(10): 758-760
- Summerfelt, A.T., Alphas, L.D., Wagman, A.M.I., Funderburk, F.R., Hierholzer, R.M. y Strauss, M.E. (1991). Reduction of perseverative error in patients with schizophrenia using monetary feedback. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4): 613-616.

-
- Sun Z, Wang F, Cui L, Breeze J, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Li B, Hong N y Zhang D. (2003). Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*, 14, 1833-1836.
- Suslow, T., K. Schonauer, et al. (2001). Attention training in the cognitive rehabilitation of schizophrenic patients: a review of efficacy studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(1): 15-23.
- Swanson AJ, Pantalon MV, Cohen KR. (1999). Motivational interviewing and treatment adherence among psychiatric and dually diagnosed patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187(10):630-635.
- Sweeney, J.A., Haas, G.L., Keilp, J.G. y Long, M. (1991). Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: One-year followup study. *Psychiatry Research*, 38(1): 63-76.
- Szesko, Philip R; Strous, Rael D; Goldman, Robert S; Ashtari, Manzar; Knuth, Kevin H; Lieberman, Jeffrey A; Bilder, Robert M. (2002). Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 159(2): 217-226.
- Szeszko, P R; Gunning-Dixon, F; Goldman, R S; Bates, J; Ashtari, M; Snyder, P J; Lieberman, J A; Bilder, R M. (2003). Lack of Normal Association Between Cerebellar Volume and Neuropsychological Functions in First-Episode Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(10): 1884-1887.
- Tandon, R, Keshavan, M S, Nasrallah, HA. (2008). Schizophrenia, "Just the Facts": What we know in 2008: Part 1: Overview. *Schizophrenia Research*, 100(1-3): 4-19.
- Tansella M, Micciolo R, Biggeri A et al. (1995). Episodes of care for first-ever psychiatric patients. *British Journal of Psychiatry*, 167: 220- 227.
- Tarrier, N., Haddock, G., Lewis, S., Drake, R. y Gregg, L. (2006). Suicide behaviour over 18 months in recent onset schizophrenic patients: the effects of CBT. *Schizophrenia Research*, 83(1), 15-27.
- Taylor, M A; Abrams, R (1987). Cognitive impairment patterns in schizophrenia and affective disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 50(7): 895-899.
- Taylor, M A; Greenspan, B; Abrams, R. (1979). Lateralized neuropsychological dysfunction in affective disorder and schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 136(8): 1031-1034.
- Taylor, M.A. y Abrams, R. (1984). Cognitive impairment in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 141(2): 196-201.
- Teichner, G., Golden, C. J., Bradley, J. D., y Crum, T. A. (1999). Internal consistency and discriminant validity of the Luria Nebraska Neuropsychological Battery-III. *International Journal of Neuroscience*, 98(1-2): 141-152.
- Terrassa, B. y Pérez, F. J. (1998). Métodos e instrumentos de evaluación utilizados en el diagnóstico del constructo "esquizofrenia". *Psicologia.com*, 2(2).
- Tharyan. P. y Adams, C.E. (2005). Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2005*, 2. Art. No.: CD000076. DOI: 10.1002/14651858.CD000076.pub2.

-
- The Psychological Corporation (1997). *WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale –Third Edition. Technical Manual*. San Antonio, TX, USA: The Psychological Corporation.
- Thompson, K.N., McGorry, P.D. y Harrigan, S.M. (2001). Reduced awareness of illness in first-episode psychosis. *Comprehensive Psychiatry*, 42(6):498-503.
- Thornicroft, G. y Susser, E. (2001). Evidence-based psychotherapeutic interventions in the community care of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 178(1): 2-4.
- Tien, A.Y., Ross, D.E., Pearlson, G. y Strauss, M. E. (1996). Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(6): 331-338.
- Tiryaki, A., Yazici, M.K., Anil, A.E., Kabakci, E., Karaagaoglu, E. y Gogus, A. (2003). Reexamination of the characteristics of the deficit schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253(5): 221-227.
- Tiwari, A.K., Zai, C.C., Müller, D.J. y Kennedy, J.L. (2010). Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3): 289-304.
- Torrey, E.F. (1974). *The death of psychiatry*. Radnor, PA, U.S.A.: Chilton.
- Tracy, D.K. y Shergill S.S. (2006) Imaging auditory hallucinations in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, 18 (2): 71-78.
- Tracy, J.I., Monaco, C., Giovannetti, T., Abraham, G. y Josiassen, R.C. (2000). The effects of "acute" cigarette smoking on cognitive functioning in chronic schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 5(3): 193-217.
- Tramontana, M.G, Klee, S.H. y Boyd, T.A. (1984) WISC-R interrelationships with the Halstead – Reitan and Children's Luria neuropsychological batteries. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(1): 1-8.
- Trifiletti, R.J. (1982). Differentiating brain damage from schizophrenia: A further test of Russell's MMPI key. *Journal of Clinical Psychology*, 38(1): 39-44.
- Tsuang J, Fong TW. Treatment of patients with schizophrenia and substance abuse disorders (2004). *Current Pharmaceutical Design*, 10(18):2249-2261.
- Tsuang, M.T. (1978). Suicide in schizophrenics, manics, depressives, and surgical controls. A comparison with general population suicide mortality. *Archives of General Psychiatry*, 35(2):153-155.
- Tsuang, M.T., Stone, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V., Zimmet, S., Wojcik, J., Kelleher, J.P. y Green, A. I. (1999). Treatment of nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia: Four case studies. *Biological Psychiatry*, 45(11): 1412-1418.
- Tsushima, W. T., y Newbill, W. (1996). Effects of headaches during neuropsychological testing of mild head injury patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 36(10): 613-615.
- Twamley, E. W., Jeste, D. V. y Bellack, A. S. (2003) A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 358 -382.

-
- Ueland T, Oie M, Inge Landro N, Rund BR. (2004) Cognitive functioning in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research*, 126, 229–239
- Vallina, O. y Lemos, S. (2001). Tratamientos psicológicos eficaces para la esquizofrenia. *Psicothema*, 13 (3): 345-364.
- Vallina, O., Lemos, S., García, A., Otero, A., Alonso, M. y Gutiérrez, A.M. (1998). Tratamiento psicológico integrado de pacientes esquizofrénicos. *Psicothema*, 10(2): 459-474.
- Vallina, O., Lemos, S. y Fernández, P. (2006). Estado actual de la detección e intervención temprana en psicosis. *Apuntes de Psicología*, 24, 185-221.
- Van Beilen, M. (2004) *Measuring executive functioning in schizophrenia: clinical implications*. Rijks Universiteit Groningen.
- Van Beilen, M., Withaar, F.K., van Zomeren, E.H., van den Bosch, R.J. y Bouma, A. (2006): Deviant strategy on the modified six element test in patients with schizophrenia., *The Clinical Neuropsychologist*, 20 (3): 469-479.
- Van der Does, A.W. y Van den Bosch, R.J. (1992). What determines Wisconsin card sorting performance in schizophrenia?. *Clinical Psychology Review*, 12(6): 567-583.
- Van Os, J., Rutten, B.P. y Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia Bulletin*, 34: 1066-1082.
- Vance A, Hall N, Casey M, Karsz F, Bellgrove MA. (2007) Visuospatial memory deficits in adolescent onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 93: 345–349
- Varga, M., Magnusson, A., Flekkoy, K., David, A. S. y Opjordsmoen, S. (2007): Clinical and neuropsychological correlates of insight in schizophrenia and bipolar I disorder: Does diagnosis matter?. *Comprehensive Psychiatry*, 48 (6): 583-591
- Vaskinn, A., Sundet, K., Friis, S., Ueland, T., Simonsen, C., Birkenaes, A.B., Engh, J.A., Jonsdottir, H., Opjordsmoen, S., Ringen, P.A. y Andreassen, O.A. (2009): Using the Wisconsin Card Sorting Test to assess learning potential in normal IQ schizophrenia: Does it have potential?. *Nordic Journal of Psychiatry*, 63 (5): 405-411.
- Vaskinn, A., Sundet, K., Frijs, S., Ueland, T., Simonsen, C., Birkenaes, A.B., Engh, J.A., Opjordsmoen, S. y Andreassen, O.A (2008). Can learning potential in schizophrenia be assessed with the standard CVLT-II? An exploratory study. *Scandinavian Journal of Psychology*, 49 (2): 179-186.
- Venkatasubramanian, G; Latha, V; Gangadhar, B. N; Janakiramaiah, N; Subbakrishna, D. K; Jayakumar, P. N; y Keshavan, M. S. (2003). Neurological soft signs in never-treated schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(2): 144-146.
- Verdoux, H., Liraud, F., Bergey, C., Assens, F., Abalan, F. y van Oj. (2001). Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophrenia Research*, 49(3):231-41.
- Verdugo, M.A.; Ibáñez, A. y Arias, B. (2007). *Escala de Intensidad de Apoyos (SIS)*. Madrid: TEA.

-
- Vilela C., Vallet M., Salazar J., Tabares R., Selva G., Valanza V., Leal C. (1999). P300 en esquizofrenia y trastorno bipolar. Correlatos neuropsicológicos y clínicos. *Revista de Neurología*, 28(6):608-612.
- Villalta, V. y Ochoa, S. (2007). La terapia facilitada por animales de compañía como Programa de rehabilitación adjunto para personas con Diagnóstico de esquizofrenia crónica. *Papeles del Psicólogo*, 28(1): 49-56.
- Voruganti, L.N.P., Heslegrave, R.J. y Awad, A.G. (1997). Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 42(10): 1066-1071.
- Wade, D., Harrigan, S., Edwards, J., Burgess, P.M., Whelan, G., y McGorry, P.D. (2006). Course of substance misuse and daily tobacco use in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 81(2-3):145-150.
- Wagman, A.M., Heinrichs, D.W. y Carpenter, W.T. (1987). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: Neuropsychological evaluation. *Psychiatry Research*, 22(4): 319-330.
- Walker, J., D'Amato, R. C., y Davis, A. S. (2008). Understanding and using the Luria-Nebraska Neuropsychological Test Batteries with children and adults *Essentials of neuropsychological assessment: Treatment planning for rehabilitation* (2nd ed., pp. 127-148). New York, NY: Springer Publishing Co; US.
- Wang F, Sun Z, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Zhang D y Hong N. (2003). A diffusion tensor imaging study of middle and superior cerebellar peduncle in male patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 348, 135-138.
- Ward, PB., Catts, SV., Fox, AM., Michie, PT y McConaghy, N (1991). Auditory selective attention and event-related potentials in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 158: 534-539.
- Warner MH, Ernst J, Townes BD, Peel J, Preston M. (1987). Relationships between IQ and neuropsychological measures in neuropsychiatric populations: Within-laboratory and cross-cultural replications using WAIS and WAIS-R. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9: 545-62.
- Wechsler D. (1999). *Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAISIII) (3a Ed.)*. Madrid: TEA.
- Wechsler, D. (1940). Non-intellective Factors in General Intelligence. *Psychological Bulletin*, 37, 444-445.
- Wechsler, D. (1981) *Wechsler Adult Intelligence Scale: Revised*. Harcourt.
- Weiss, E.M., Bilder, R.M. y Fleischhacker, W.W. (2002). The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 162(1): 11-17.
- Wexler, B.E., Zhu, H., Bell, M.D., Nicholls, S.S., Fullbright, R.K., Gore, J.C., Colibazzi, T., A.J., Bansal, R. y Paterson, B.S. (2009): Neuropsychological near normality and brain structure abnormality in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 166(2): 189-195.
- White, T., Ho, B.Ch., Ward, J., O'leary, D. y Andreasen, N.C. (2006): Neuropsychological Performance in First- Episode Adolescents with Schizophrenia: A Comparison with First-Episode Adults and Adolescent Control Subjects., *Biological Psychiatry* 60 (5): 463-471.

-
- Wiersma, D., Nienhuis, F.J., Slooff, C.J. y Giel, R. (1998). Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophrenia Bulletin*, 24(1):75-85.
- Wilk, C.M., Gold, J.M., Bartko, J.J., Dickerson, F., Fenton, W.S., Knable, M., Randolph, C. y Buchanan, R.W. (2002): Test-retest stability of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 159 (5): 838-844.
- Wilson, B., Alderman, N., Burgess, P., et al (1996) *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome BADS*. Thames Valley Test Company.
- Wolwer, W., Brinkmeyer, J., Riesbeck, M., Freimuller, L., Klimke, A., Wagner, M., Moller, H-J., Klingberg, S. y Gaebel, W. (2008): Neuropsychological impairments predict the clinical course in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258 (Suppl5) 28-34.
- Worthen, R. B. (1992). *Neuropsychological differences between two Down syndrome age groups: A perspective on the precocious aging process*. Worthen, Roger B : East Texas State U, US.
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Everitt, B., Knapp, M., Patel, A. y Romeo, R. (2007) Cognitive remediation therapy in schizophrenia. Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 421-427.
- Wykes, T. y Reeder, C. (2005) *Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia*. Routledge.
- Wykes, T. y Sturt, E. (1986) The measurement of social behaviour in psychiatric patients: an assessment of the reliability and validity of the SBS schedule. *British Journal of Psychiatry*, 148, 1 -11.
- Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., et al (1999) The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 199 -207.
- Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., et al (2003) Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 61, 163 -174
- Wykes, T., Tarrier, N., y Lewis, S. (1998). Outcome and innovation in psychological treatment of schizophrenia: The way ahead? En T. Wykes, N. Tarrier, y S. Lewis (Eds.): *Outcome and innovation in psychological treatment of schizophrenia* (pp. 1-16). Chichester, UK: Wiley.
- Yanguas, J. J., Buiza, C., Etxeberria, I., Galdona, N., González, M. F. y Urdaneta, E. A. (2006). Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Cognitive Intervention on Elderly People and on Patient's with Alzheimer's Disease. *Lecture Notes in Computer Science*, 4061: 759-765.
- Yates, W R; Swayze, V W; Andreasen, N C. (1990). Neuropsychological effect of global and focal cerebral atrophy in schizophrenia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 3(2): 98-106.
- Zakzanis, K.K., Kielar, A., Young, D.A. y Boulos, M. (2001). Working memory in schizophrenia and mania: Correlation with symptoms during the acute and subacute phases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(3): 181-188.
- Zec, R.F. (1995). Neuropsychology of schizophrenia according to Kraepelin: Disorders of volition and executive functioning. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245(4-5): 216-223.

Zhang-Wong, J., Beiser, M., Bean, G. y lacono, W.G. (1995).Five-year course of schizophreniform disorder. *Psychiatry Research*, 59(1-2):109-117.

Zipparo, Lisa; Whitford, Thomas J; Hodge, Marie Antoinette Redoblado; Lucas, Sara; Farrow, Tom F. D; Brennan, John; Gomes, Lavier; Williams, Leanne M; Harris, Anthony W. F. (2008). Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2-3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*,32(2): 531-538.

Zoccali, R., Muscatello, M. R., Bruno, A., Cambria, R., Micò, U., Spina, E., et al. (2007). The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 109-116.

VI. ANEXO I. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Impreso CBE-A3¹

Declaración de consentimiento informado

He sido informado de que mi participación en este estudio es voluntaria. He sido informado de que mi participación no implica riesgo para la salud o molestia alguna. He sido informado de que el investigador adquiere el compromiso de responder a cualquier pregunta que se le haga sobre los procedimientos, diseños o hipótesis una vez concluida la investigación. He sido informado de que soy libre de retirarme del experimento en cualquier momento sin penalización de ningún tipo, y de que recibiré la bonificación correspondiente al tiempo empleado en el laboratorio.

Doy mi consentimiento informado para participar en este estudio sobre Perfiles neuropsicológicos en personas con enfermedad mental. Consiento la publicación de los resultados del estudio siempre que la información sea anónima o se muestre de manera agregada de modo que no pueda llevarse a cabo una clara asociación entre mi identidad y los resultados. Entiendo que, aunque se guardará un registro de mi participación en el estudio, el investigador adquiere el compromiso de que todos los datos experimentales recogidos de mi participación sólo serán identificados por un número y en ningún caso se mostrarán asociados a mi identidad.

He sido informado de la responsabilidad que asumo con mi participación para el adecuado desarrollo del conocimiento científico de la Psicología. De las implicaciones que este conocimiento puede tener en la formación de otros psicólogos, en la aplicación clínica, o de aplicaciones técnicas. Por estas razones, he sido informado de la importancia de comportarme de forma honrada, esforzándome en hacerlo lo mejor posible en las diversas situaciones de esta investigación.

Evaluador/a:

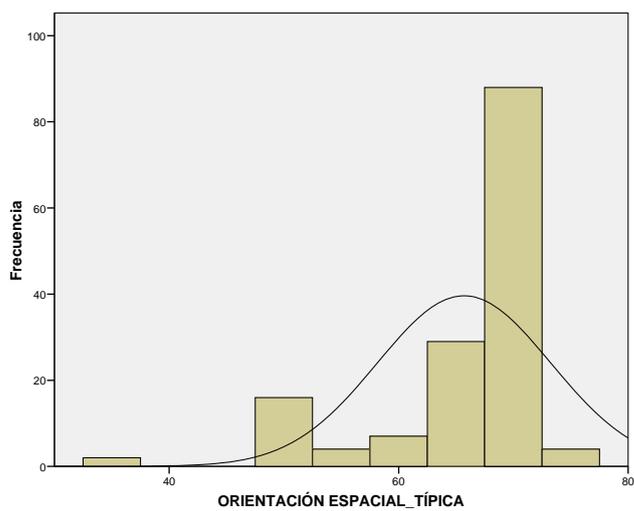
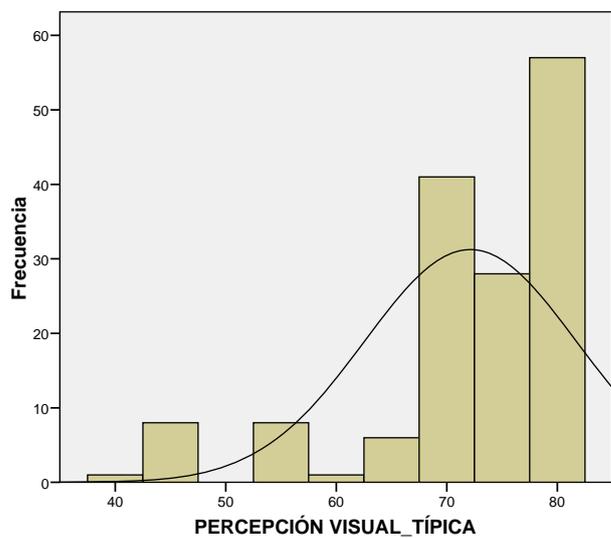
Participante:

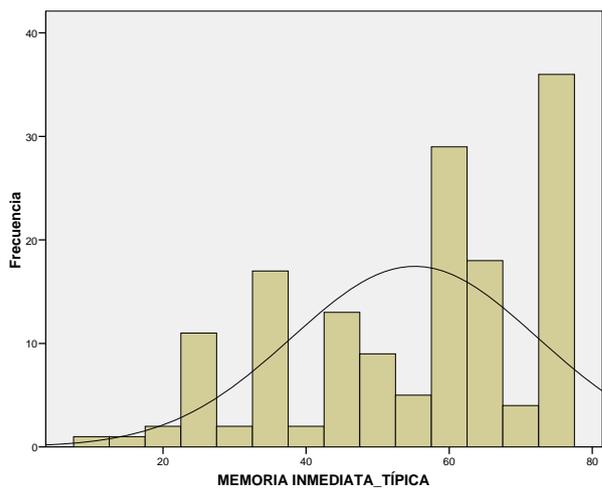
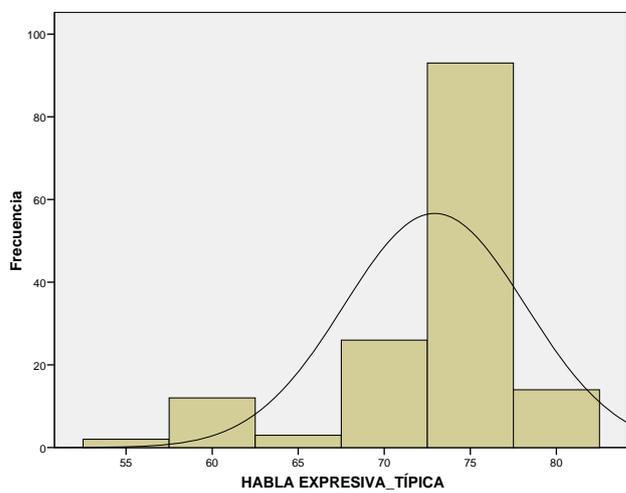
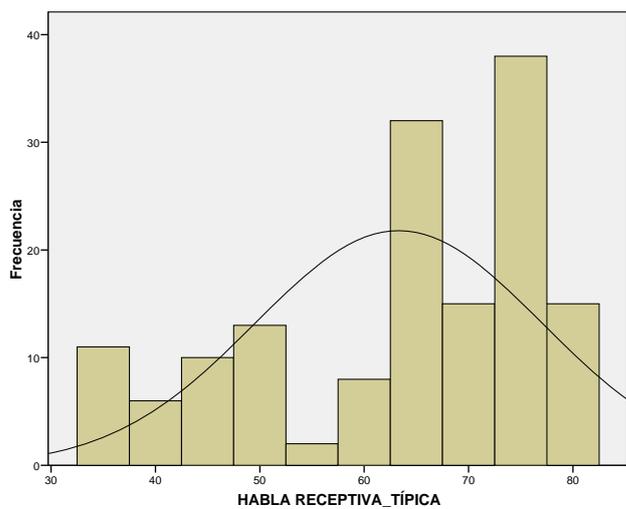
Fecha:

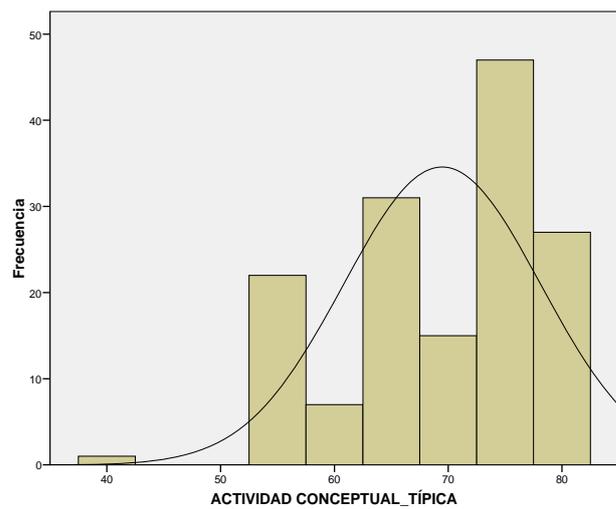
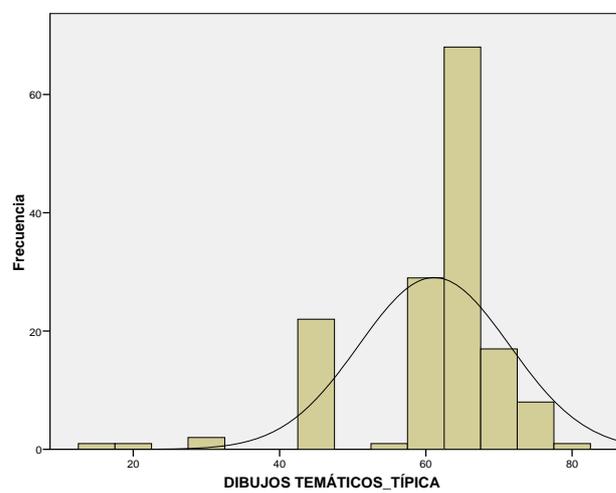
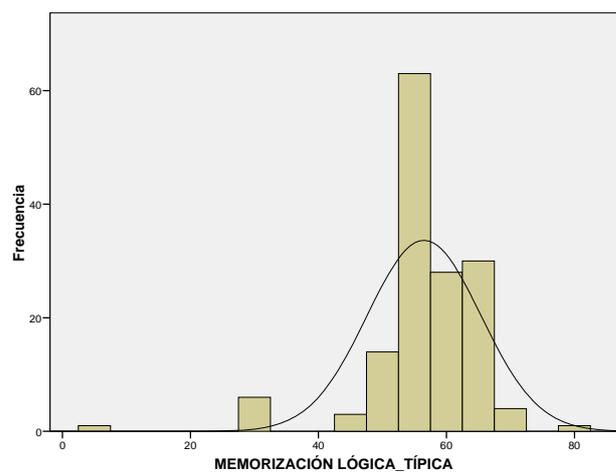
¹ Este impreso constituye una adaptación del Modelo de consentimiento legal para experimentación en conducta humana (CBE-A3) de la Universidad de Salamanca, por tratarse en nuestro caso de un estudio correlacional en el que, por tanto, no se requiere la manipulación (i.e. experimentación) de variables.

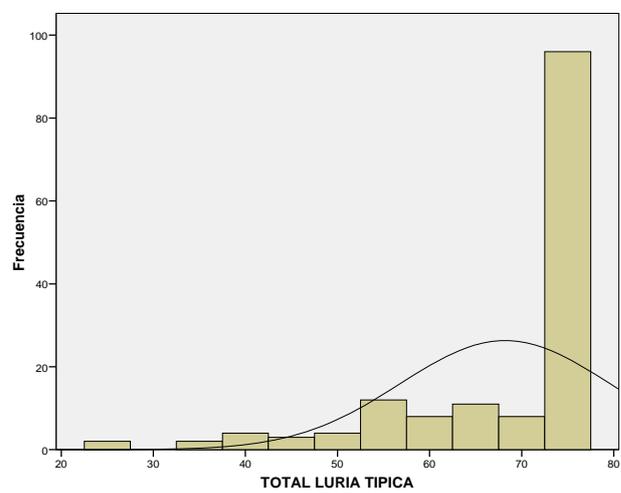
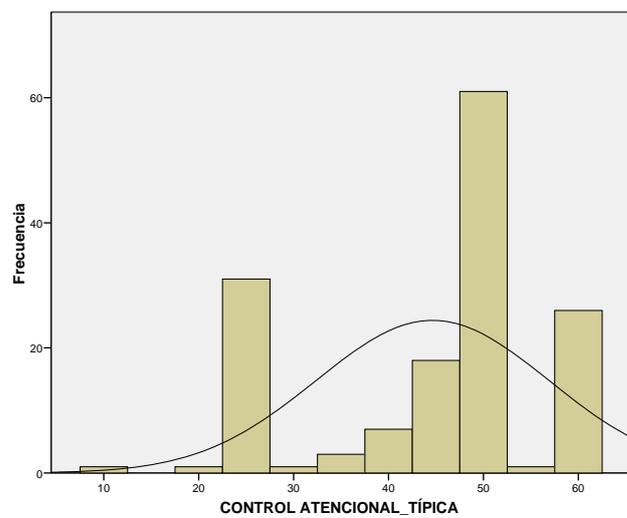
**VII. ANEXO II. DISTRIBUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LOS SUBTESTS
DE LA BATERÍA LURIA-DNA**

A. HISTOGRAMAS DE LAS SUBPRUEBAS DE LA LURIA-DNA









B. GRÁFICOS Q-Q NORMAL DE LAS SUBPRUEBAS

Gráfico Q-Q normal de PERCEPCIÓN VISUAL_TÍPICA

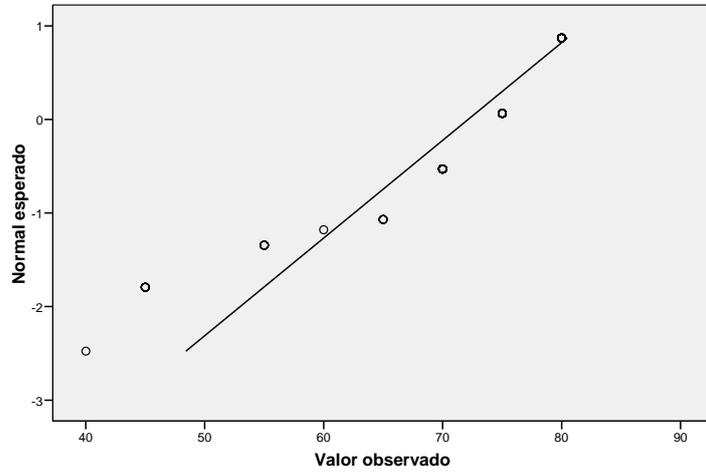


Gráfico Q-Q normal de ORIENTACIÓN ESPACIAL_TÍPICA

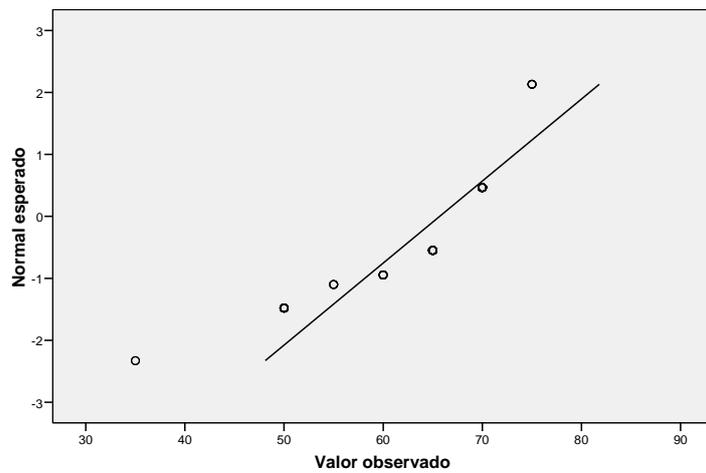


Gráfico Q-Q normal de HABLA RECEPTIVA_TÍPICA

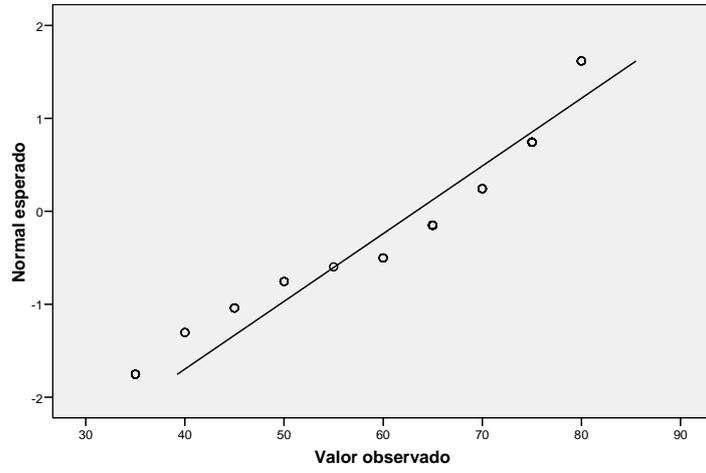


Gráfico Q-Q normal de HABLA EXPRESIVA_TÍPICA

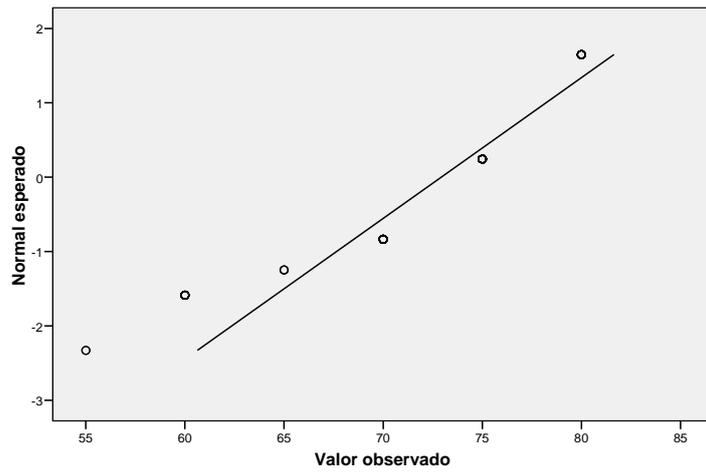


Gráfico Q-Q normal de MEMORIA INMEDIATA_TÍPICA

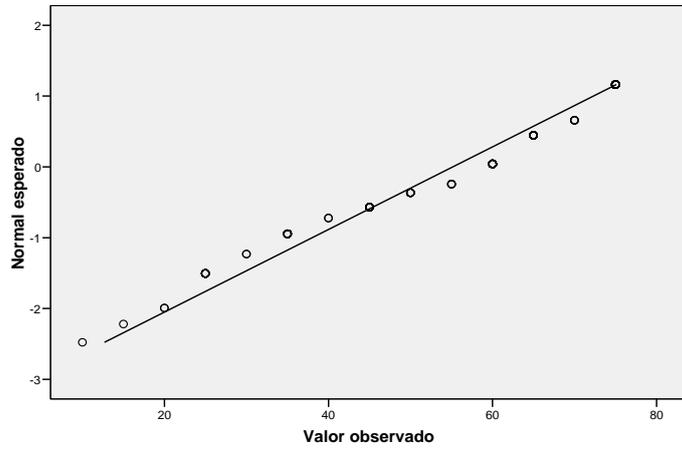


Gráfico Q-Q normal de MEMORIZACIÓN LÓGICA_TÍPICA

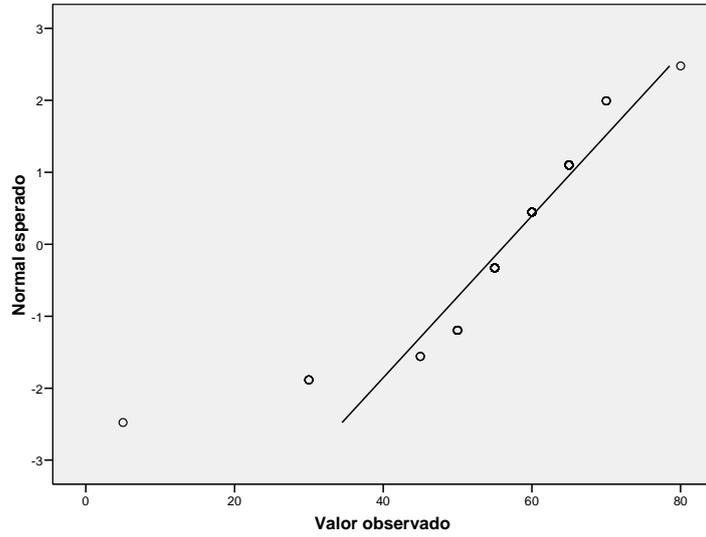


Gráfico Q-Q normal de DIBUJOS TEMÁTICOS_TÍPICA

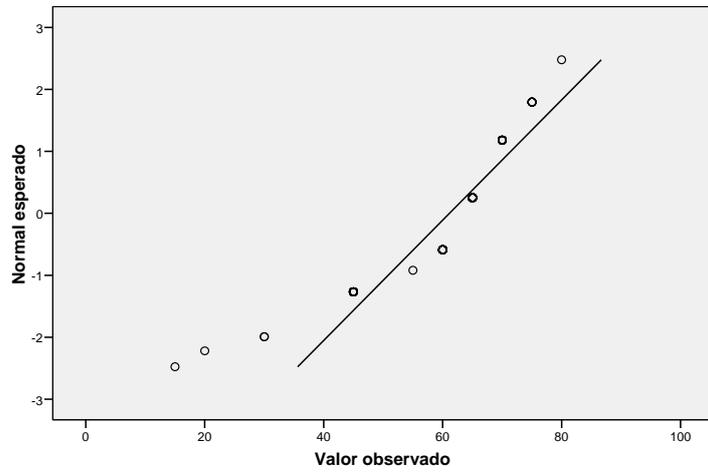


Gráfico Q-Q normal de ACTIVIDAD CONCEPTUAL_TÍPICA

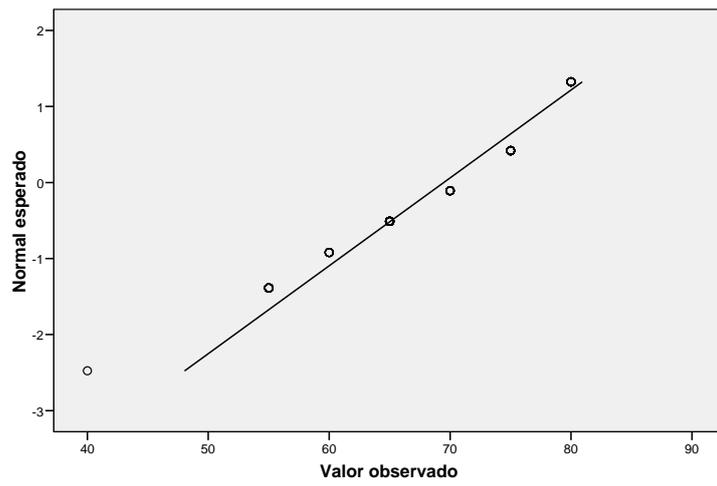


Gráfico Q-Q normal de CONTROL ATENCIONAL_TÍPICA

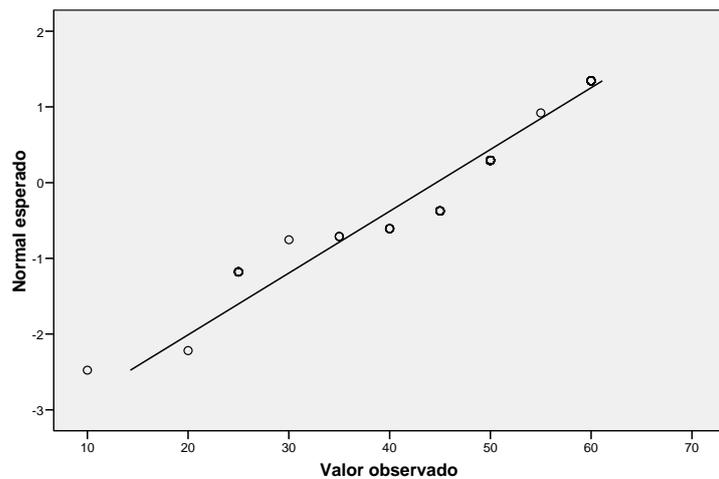


Gráfico Q-Q normal de TOTAL LURIA TIPICA

