

## ORIGINALES / ORIGINAL PAPERS

# NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

# NEUROPSYCHOLOGY OF SCHIZOPHRENIA

Hugo Selma Sánchez<sup>φ</sup>

### Resumen:

La neuropsicología ha tenido un explosivo crecimiento en las últimas décadas. Su aportación a campos como la psiquiatría ha tenido también un crecimiento exponencial. Respecto a la esquizofrenia existen numerosas investigaciones que han brindado una nueva visión acerca de la naturaleza de la enfermedad, aunque no exentas de contradicciones e interrogantes sin resolver. En el presente trabajo se exponen los hallazgos más relevantes respecto a la neuropsicología de la esquizofrenia (alteraciones neuroanatómicas, neurofuncionales, del neurodesarrollo, alteraciones en los neurotransmisores y déficits cognitivos), así como áreas cuya exploración es aún deficitaria.

**Palabras clave:** Neuropsicología – neuropsiquiatría – esquizofrenia – psicología clínica – psicología cognitiva

### Summary:

Neuropsychology has had an explosive grow in the last decades. Its contributions to the fields of Psychiatry are growing in an exponential rate. Research related to schizophrenia has bringing new views of the nature of the disease, at the same time offering contradictions and questions pending to resolve. The present article exposes the most relevant discoveries in the neuropsychology of schizophrenia (neuroanatomy dysfunctions, development neurofunctionality, alterations in neurotransmitters and cognitive deficiencies) and areas for exploring.

**Keywords:** Neuropsychology – neuropsychiatry – schizophrenia – clinical psychology – cognitive psychology

---

<sup>φ</sup> Licenciado en Psicología (Universidad de la República-Uruguay), Técnico en docencia con TIC (Universitat Oberta de Catalunya – España). Doctorando en Neuropsicología Clínica (Universidad de Salamanca – España). Doctorando en Psicología Clínica y de la Salud (Universidad de Salamanca – España).

## PREFACIO

Uno de los puntos más importantes respecto a las patologías mentales más graves, y en particular respecto a la esquizofrenia, son la empatía en particular y las habilidades sociales en general. A nivel psicopatológico la empatía es indicador de las capacidades del sujeto de establecer y mantener relaciones sociales complejas y sofisticadas (propias del ser humano), por tanto indicador de su grado o capacidad de adaptación social, de su salud mental. A nivel neuroanatómico, estas habilidades requieren de un complejo entramado en el que participan varias áreas del cerebro, y distintas funciones cognitivas funcionan de forma integrada. Las áreas del lenguaje izquierdas (principalmente verbales) y derechas (lenguaje no verbal, gestual, entonación, etc...), las áreas frontales encargadas de las funciones cognitivas más complejas, del pensamiento abstracto, del entendimiento y dominio del entorno y un manejo simbólico secundario o terciario (no textual) del lenguaje (fundamental para “leer entre líneas”, para el entendimiento de metáforas, de ironías, y demás aspectos que en la esquizofrenia son deficitarios). Ello necesita de una compleja integración de las funciones cognitivas más complejas y sofisticadas, y a nivel neurológico de la participación de diversas áreas de forma compleja e integrada.

Estos procesos implican un nivel de desarrollo y una complejidad cerebral muchísimo mayor de lo que podría hacernos pensar la naturalidad con que las llevamos a cabo diariamente, sin percatarnos siquiera.

Desde un punto de vista evolutivo, es en los primates superiores en donde estas habilidades parecen estar más desarrolladas (aunque también existen en otros mamíferos sociales como lobos, por ejemplo) y en particular en el ser humano. Los chimpancés por ejemplo, tienen una escala social jerárquica en donde el macho dominante no es, como sucede generalmente, el más fuerte del grupo, o el que mejor lucha, sino aquel que consigue establecer alianzas con otros miembros del grupo que le permiten conseguir esa posición de privilegio. Esta escala jerárquica por supuesto que otorga grandes ventajas a la hora de pensar en probabilidad de supervivencia, y además brindan al macho posibilidades de reproducción (hijos que serán luego criados por todo el grupo). Estos sistemas de alianzas son realmente complejos y muy similares (aunque quizá menos sofisticados) a mecanismos utilizados por los seres humanos. Alianzas, intercambio de favores, demostraciones de afecto o de furia, etc.... ¿Es posible que se diera un funcionamiento social reproductivo similar en los primeros homínidos? Ello implicaría un proceso de selección natural poderoso que brinda mayores posibilidades de reproducción a los sujetos más hábiles socialmente.

Este trabajo parte entonces de dos presupuestos, que en parte hallarán correlato en la bibliografía consultada:

- 1) Las habilidades sociales-empáticas han sido originadas por la propia estructuración social del ser humano (evolutivamente).

- 2) Ello ha sido relevante en el desarrollo espectacular de la inteligencia y el cerebro humanos (quizá mucho más importante que el lenguaje “per se”, el uso de herramientas “per se”, el desarrollo de técnicas grupales de caza “per se”, u otras habilidades destacadas habitualmente)

Las habilidades sociales son de las más complejas y evolucionadas capacidades mentales del ser humano. A nivel neurológico, las principales áreas implicadas en este tipo de habilidades (córtex prefrontal dorsolateral, área de Broca, córtex temporal superior y el córtex parietal inferior) son en su mayoría las últimas en desarrollarse (filogenéticamente), y en ellas se han observado alteraciones en pacientes esquizofrénicos (Hogarty y Flesher, 1999a). En este tipo de habilidades intervienen diversas áreas cerebrales que deben funcionar integradas, y la mayor parte del tiempo de manera inconsciente (la integración de aspectos preverbales, paraverbales y verbales es percibida muchas veces como algo “intuitivo” y no por ello menos eficaz y necesario en nuestra vida social cotidiana).

Como hemos indicado anteriormente, la esquizofrenia es definida desde el propio DSM-IV fundamentalmente a través de algunos síntomas específicos (negativos y/o positivos) y de los déficits sociales/laborales persistentes. Estas habilidades que requieren un complejo entramado neuroanatómico, son deficitarias en la esquizofrenia, y ello es coherente con los resultados de las investigaciones realizadas en torno a dicha patología, que hallan una gran variedad de alteraciones, en muy distintas áreas, pero con una particular importancia

de funciones de alta integración cortical-subcortical heteromodal.

## INTRODUCCIÓN

Ya Kraepelin y Bleuler señalaban la presencia de déficits cognitivos en la esquizofrenia. Sin embargo, a pesar de ser reconocidos por la mayoría de los autores, los déficits cognitivos de la esquizofrenia no tuvieron la importancia que se les da actualmente hasta la década de los 70 (s. XX) (Cuesta y col. 2000). El propio Kraepelin advirtió la presencia de déficits cognitivos en esta patología, destacando entre ellos el déficit en atención y la “eficiencia mental”... sin embargo a la hora de definir la propia enfermedad y sus estadios, los trastornos de voluntad y emoción son los fundamentales. Por su parte Bleuler atribuyó estos déficits a una consecuencia de la propia enfermedad, a pesar de haber encontrado entre sus pacientes un 33% de cuadros pseudo-demenciales (Cuesta y col. 2000).

A partir de los descubrimientos de estos déficits cognitivos, y la posterior elaboración de una teoría neurológica funcional-estructural como causante de la enfermedad mental, era inexorable la entrada en escena de la neuropsicología, anteriormente limitada a casos de pacientes con daño cerebral (alteraciones del desarrollo, TCE, tumores, etc...) (Cuesta y col. 2000). Las relaciones entre estos déficits y alteraciones a nivel cerebral fue por ello un punto de gran interés para los investigadores, pero no fue hasta el último cuarto del siglo XX (Johnston y col. 1976), con el desarrollo de las técnicas de

neuroimagen, cuando pudo realizarse un trabajo más específico y preciso al respecto. La relación entre el tamaño de los ventrículos laterales y la esquizofrenia fue, entonces, la principal conclusión de esta investigación pionera que se sirvió de TC para estudiar los aspectos neuroanatómicos del cerebro esquizofrénico (Antonova y cols. 2004).

La evaluación e investigación de la esquizofrenia ha cambiado mucho en los últimos años. Se han encontrado más de un centenar de síntomas asociados a la esquizofrenia, y la mayoría de autores clásicos destacaban la importancia de algunos como la ambivalencia, la des-realización - despersonalización, el autismo, el sentimiento precoz, la percepción delirante y el delirio (Sociedad española de psiquiatría, 1998). Estos elementos han caído un poco en desuso, pues ciertos enfoques acusan a los mismos de carecer de “objetividad” y fiabilidad, si bien esto no ha sido demostrado (Sociedad española de psiquiatría, 1998). El propio DMSIV ya ha recogido alguno de estos principios para construir un modelo alternativo de evaluación dimensional de la esquizofrenia, basado en 3 dimensiones: “psicosis (delirios, alucinaciones), desorganización (trastornos formales del pensamiento, conducta extraña), afecto inapropiado) y negativo (embotamiento afectivo, alogia, apatía y anhedonia - insociabilidad)” (Sociedad española de psiquiatría, 1998). Otros autores sin embargo (como por ejemplo Lindenmayer y col. 1994) agregan a las mismas dos dimensiones más: excitación y afectivo (depresión) (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

A su vez, el inmenso y complejo compendio de alteraciones cognitivas, neurológicas, neuropsicológicas, psicopatológicas, etc... ha desafiado la capacidad de las teorías clásicas acerca de esta temática. Actualmente, pueden agruparse los intentos de explicación (aunar la inmensidad fenoménica a través de una teoría comprensiva) en dos: a) Modelos de enfermedad (modelos del curso – Kraepelin-, modelo de encefalopatía estática, modelo de “vulnerabilidad-stress”) y b) Modelos de la función cognitiva (modelo psico-orgánico, modelo de procesamiento distribuido en paralelo, “modelos de redes neuronales”, modelo de “inputs y outputs” de Norman y Shallice) (Cuesta y col. 2000).

Los modelos de enfermedad se basan en algún supuesto que explique el desarrollo de la esquizofrenia, y las alteraciones cognitivas son secundarias al mismo proceso (consecuencia de). Quizá el que ha tenido más aceptación dentro de los primeros, es el de “vulnerabilidad-stress”, desarrollado por Nuechterlein y Dawson. Los procesos cognitivos son vistos desde la perspectiva de la “teoría de la información”, surgida a partir del desarrollo de la informática, que si bien ha tenido bastante aceptación, está cayendo en desuso.

Este modelo sugiere la existencia de ciertos factores que hacen al sujeto más vulnerable a la enfermedad (cognitivos, sociales, neurológicos, genéticos, etc...) y que al surgir en la vida del sujeto factores de stress que pongan a prueba la capacidad del mismo para superarles, desencadenen el proceso patológico (Cuesta y col. 2000).

Otro modelo destacado dentro del grupo a) es el “modelo del neurodesarrollo”, sostenido por autores como Murray y col. y Weinberger (Cuesta y col. 2000) que sostiene el origen de la enfermedad en una alteración en el neurodesarrollo iniciada a partir de los primeros meses de gestación, debida a causas genéticas-hereditarias congénitas.

Los modelos de la función cognitiva se basan, en cambio, en esquemas de tipo neuropsicológico, siendo la esquizofrenia una consecuencia de un mal funcionamiento cerebral. Podemos destacar el “modelo psicoorgánico” cuyo origen se remonta al localizacionismo propio de los primeros desarrollos de la neuropsicología (Broca, Wernicke, Broadmann). La esquizofrenia sería entonces consecuencia del daño cerebral recibido por el sujeto en determinadas zonas del cerebro (Cuesta y col. 2000). La inconsistencia de este modelo se hizo patente y ya en pleno siglo XX se elaboraron otras teorías similares, pero con un mayor nivel de complejidad y una definición más funcional del cerebro y de los aspectos cognitivos, como el “modelo de procesamiento distribuido en paralelo” o los “modelos de redes neuronales”. Bajo este último paradigma ha trabajado Cummings (Cuesta y col. 2000), citando 3 circuitos neuronales, relacionados a su vez con algunos síndromes y síntomas propios de la esquizofrenia. Estos síndromes, y sus respectivos circuitos son:

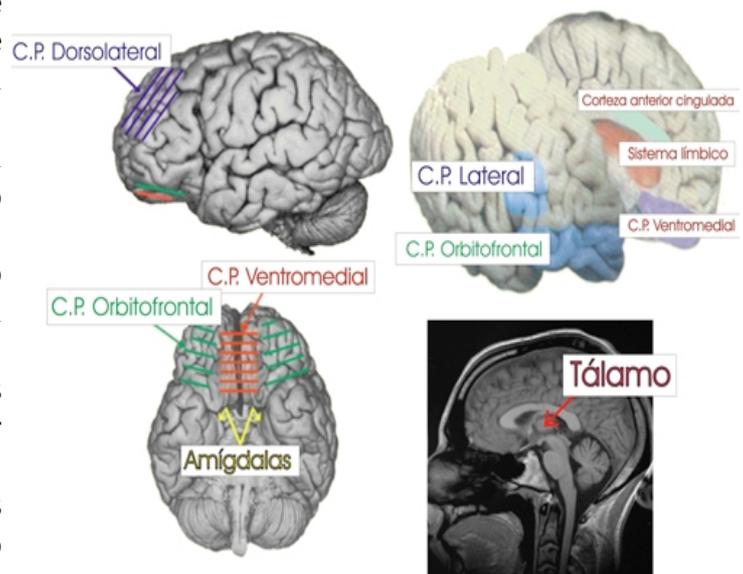
i. Síndrome prefrontal dorsolateral (déficits ejecutivos): córtex prefrontal dorsolateral, caudado (dorsolateral), globo pálido

(dorsomedial lateral), tálamo (ventral anterior y medial dorsal).

ii. Síndrome orbitofrontal (alteraciones de la personalidad): córtex orbital lateral, caudado (ventromedial), globo pálido (dorsomedial medial), tálamo (ventral anterior y medial dorsal).

iii. Síndrome cíngulo anterior (inhibición): córtex anterior cíngulo, núcleo accumbens, globo pálido (rostralateral), tálamo (medial dorsal).

**Figura 1:**



Norman y Shallice, por otra parte, se han centrado en el estudio de las funciones ejecutivas, teniendo un enfoque en el cual la elección de los programas o secuencias elegidas para determinada tarea se rige mediante dos mecanismos: el “contention scheduling”, y el “supervisory attentional system” (Cuesta y col. 2000). En la esquizofrenia el mecanismo que sería deficitario es el segundo, el sistema de supervisión atencional que se encargaría de el desarrollo de estrategias o secuencias novedosas y no automatizadas.

## ALTERACIONES “NEUROLÓGICAS” EN LA ESQUIZOFRENIA

Múltiples y diversas son las alteraciones neurológicas que se observan en relación a la esquizofrenia. También existen diversos factores que se han teorizado como causantes. Genética, infecciones víricas prenatales, o en los primeros años de vida, factores ambientales, factores psicosociales, etc...

Existe una fuerte correlación entre la esquizofrenia, y complicaciones perinatales y obstétricas. El porcentaje de esquizofrénicos que han tenido complicaciones de este tipo es mayor que el de sujetos sanos, e incluso que el de otras patologías mentales (McNeil, 1995). Por otro lado, respecto a los factores genéticos que participan en la predisposición a la enfermedad, cuantos y qué genes participan es difícil de establecer, probablemente debido a que se ha identificado un amplio grupo de genes implicados. Por otra parte, si bien existe una predisposición de carácter genético, pareciera que ella se viera amplificada debido a lesiones tempranas del SNC (por ejemplo complicaciones en el parto, infecciones víricas, etc...) (Asarnow, 1999).

En cuanto a los factores desencadenantes de la enfermedad, existen también múltiples teorías. El uso de drogas (se ha investigado especialmente el Cannabis) suele estar relacionado en un porcentaje importante, así como sucesos vitales estresantes a los que el sujeto no es capaz de dar una respuesta (Sociedad española de psiquiatría, 1998), también la pertenencia a minorías

víctimas de discriminación o un entorno social (se ha trabajado en especial en los entornos urbanos) y familiar inadecuado (van Os y col. 2005). Por otra parte, en los últimos años se ha profundizado en la investigación de la infancia más temprana, escasez de vitamina D y ácido fólico, intervalos muy cortos entre los nacimientos de los hijos (pues causa bajos niveles de ácido fólico), infecciones víricas (de la madre durante el embarazo y del niño en los primeros meses de edad), complicaciones del nacimiento, parto prematuro o bajo peso al nacer, y traumas muy tempranos (este aspecto más que descubrirse, se reexamina bajo una metodología nueva) han sido destacados por diversos autores (van Os y col. 2005).

En definitiva, mediante estudios epidemiológicos se han obtenido cinco factores ambientales relacionados con la enfermedad: cannabis, nivel de urbanización, pertenencia a una minoría, trauma precoz y daños neurológicos prenatales o de los primeros meses de vida (van Os y col. 2005).

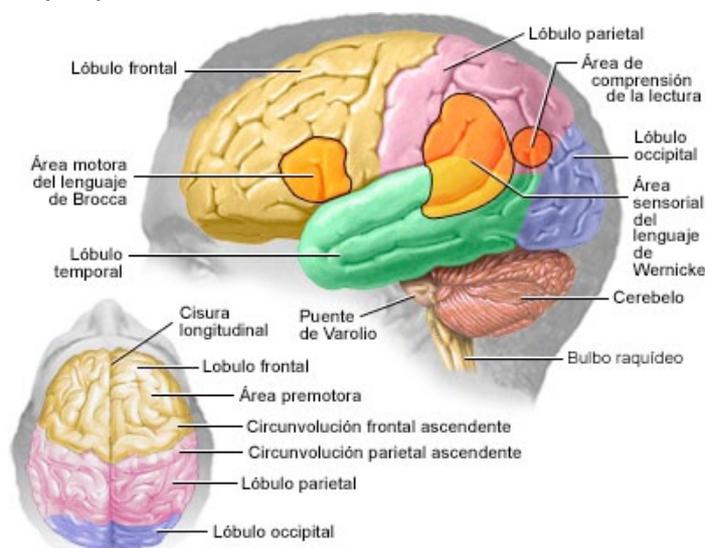
De todos estos factores ambientales, llama la atención la importancia de los entornos urbanos (explican, en combinación con otros factores, alrededor del 30% del riesgo ambiental) si bien no está del todo claro el por qué de esta importante incidencia, cómo influye el entorno urbano en la formación de la esquizofrenia (van Os y col. 2005). Pareciera ser que el entorno rural tiene unos mayores niveles de socialización y además un entorno más seguro y conocido, que pone en menores dificultades las habilidades sociales del sujeto (en ciudad debemos

protegernos de estafadores, ladrones, violadores, etc... mientras que en entornos rurales “todos se conocen”). No en vano, las habilidades sociales cognitivas secundarias se encuentran afectadas en los pacientes esquizofrénicos, y ello le impide encarar de manera adecuada situaciones sociales complejas, especialmente aquellas que resultan cambiantes e imprevisibles (Hay, 1994).

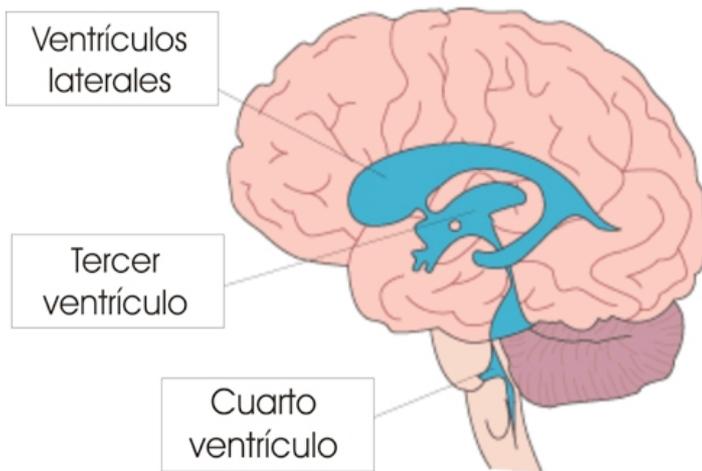
Mas allá de las distintas teorías, todos los autores coinciden en la noción de una enfermedad que se desarrolla bajo un cierto patrón. Se forma una personalidad con una cierta predisposición, y posteriormente se desencadena la enfermedad, de forma insidiosa o aguda. El proceso mediante el cual se origina el proceso patogénico es de orden cognitivo, emocional y biológico (se hace especial hincapié en los circuitos dopaminérgicos) (van Os y col. 2005). El “comienzo” suele pensarse como la irrupción del primer “brote psicótico”, siendo este normalmente asociado a síntomas positivos, pero los síntomas negativos preceden este “brote”, en muchos casos muchos años antes (infancia, adolescencia) (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

Las principales alteraciones neuro-anatómicas observadas y porcentaje casos en los que se observan son:

- “Cavum septi pelludici” (92%).
- Volumen cerebral general (en mujeres) (22%).
- Tamaño del tercer ventrículo (73%).
- Tamaño de ventrículos laterales (mujeres) (80%).
- Ganglios basales (68%).
- Arquicortex.
- Giro temporal superior (68%, 100% para materia gris).
- Cuerpo calloso (63%).
- Lóbulo temporal (61%).
- Plano temporal (60%).
- Lóbulo frontal (60%).
- Lóbulo parietal (60%).
- Lóbulo occipital (44%).
- Tálamo (42%).
- Cerebelo (31%).
- Lóbulo temporal medial.
- Complejo amígdalo-hipocampal (74%).
- Giro parahipocampal.
- Núcleos estriados.
- Materia blanca del vermix.
- Alteraciones en la asimetría hemisférica (plano temporal), atenuación en la diferenciación hemisférica.



**Figura 2:** Lóbulos y áreas del lenguaje



**Figura 3:** ventrículos cerebrales

#### RELACIONES ENTRE ALTERACIONES NEUROANATÓMICAS Y SUS CONSECUENCIAS FUNCIONALES – COGNITIVAS.

En términos generales, y a “grosso modo” podemos citar los principales hallazgos en relación a esta temática (Antonova y cols. 2004):

- El volumen cerebral total tiende a relacionarse inespecífica y positivamente con el desempeño cognitivo.
- Medidas de desempeño cognitivo global (por ejemplo el CI) tienden a relacionarse positivamente con el volumen de los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el hipocampo, tanto en sujetos sanos, como en pacientes mujeres, sin embargo esta correlación no se observa en pacientes hombres.

- El lóbulo frontal juega un papel central en muchos de los procesos cognitivos superiores, en especial la materia gris del CPF se correlaciona positivamente con procesos de memoria verbal, abstracción, atención y velocidad psicomotriz (en pacientes y en sujetos sanos).

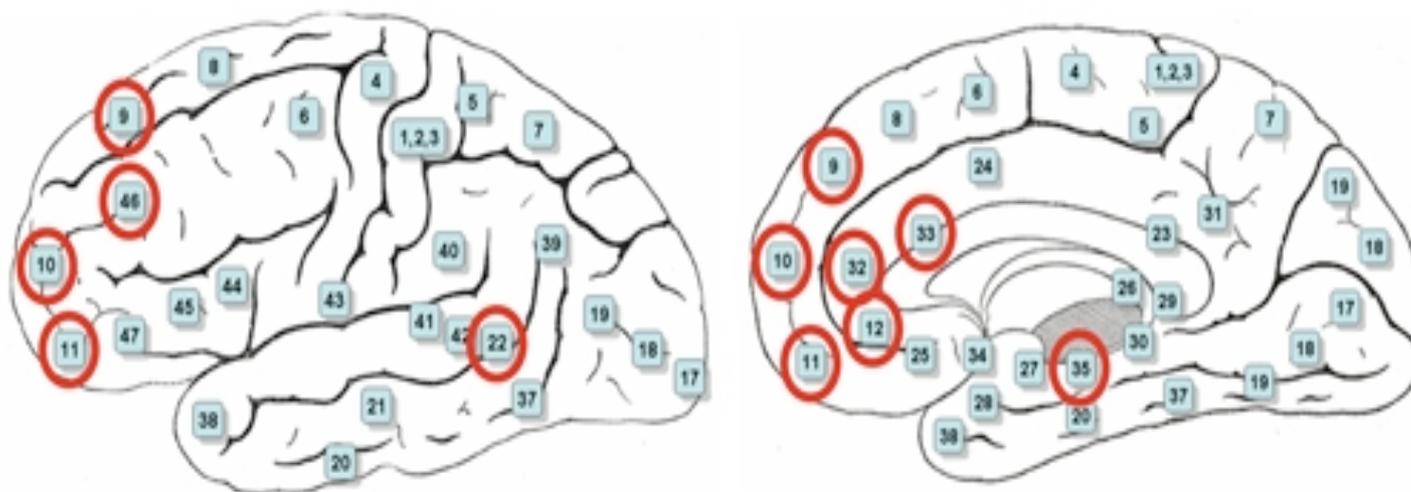
También se hallaron correlaciones específicas de la patología esquizofrénica (Antonova y cols. 2004):

- El volumen de la materia blanca, y en especial de la materia gris del CPF correlaciona positivamente con la flexibilidad cognitiva, y ésta a su vez correlaciona negativamente con el volumen del tercer ventrículo, lo que a su vez pone de relieve la importancia del circuito fronto-talámico en dicha habilidad cognitiva.
- El giro temporal superior y el giro parahipocampal (ver fig. 4) se relacionan con funciones cognitivas superiores que requieren una codificación, abstracción y categorización verbales de la información (lo cual nos lleva a pensar en las alteraciones lingüísticas propias de la esquizofrenia).

La función ejecutiva es uno de los déficits más documentados respecto a la esquizofrenia, en la misma participan diferentes habilidades y áreas cerebrales (ver figura 4):

- a) Identificación y categorización de la información pertinente para la tarea (relacionado con el giro temporal superior y el giro parahipocampal).
- b) Desarrollo de las estrategias necesarias para la realización de la tarea (relacionado con el núcleo estriado). Los estudios realizados indican que la jerarquización y secuenciación de las acciones se relaciona con una interacción entre el CPF y los ganglios basales.
- c) Inhibición de respuestas redundantes (relacionado con el cíngulo anterior, hipocampo anterior, tálamo y circuito frontotalámico). El circuito fronto-hipocampal participa en la inhibición y detección de errores, y podría estar relacionada con la perseveración característica de la esquizofrenia.

<b>Áreas de Brodmann (humanas y de primates)</b>	
1, 2 y 3 - Corteza somato-sensorial primaria	27 – Corteza Piriforme
4 - Corteza motora primaria	28 – Corteza entorhinal posterior
5 - Corteza somato-sensorial asociativa	29 – Corteza cingular retrosplenial
6 - Corteza premotora y Corteza motora suplementaria	30 – Parte de la corteza cingular
7 - Corteza somato-sensorial asociativa	<b>31</b> – Corteza cingular dorsal posterior
8 – Incluye campos oculares frontales	<b>32</b> – Corteza cingulada dorsal anterior
<b>9</b> – Corteza prefrontal dorsolateral	<b>33</b> - Parte de la corteza anterior cingulada
<b>10</b> – Corteza anterior prefrontal (área rostral de la parte superior del giro medio-frontal)	34 – Corteza endorhinal anterior (en el giro parahipocampal)
<b>11</b> – Corteza prefrontal orbitofrontal (giros orbital y recto, parte del giro superior frontal rostral)	<b>35</b> – Corteza perirhinal (en el giro parahipocampal)
<b>12</b> – Corteza prefrontal orbitofrontal (entre el giro superior frontal y el surco inferior rostral)	36 – Corteza parahipocampal (en el giro parahipocampal)
13 y 14 <sup>*</sup> - Corteza insular	37 – Giro fusiforme
15 <sup>*</sup> - Lóbulo temporal anterior	38 – Área temporo-polar (parte rostral del giro temporal superior y medial)
17 – Corteza visual primaria	39 – Giro angular (parte del área de Wernicke)
18 – Corteza visual secundaria	40 – Giro supramarginal (parte del área de Wernicke)
19 – Corteza visual asociativa	41 y 42 – Corteza primaria y corteza asociativa auditiva
20 - Giro temporal inferior	43 – Área subcentral (entre la ínsula y el giro post-precentral)
21 – Giro temporal medial	44 - Pares operculares (parte del área de Broca)
<b>22</b> – Giro temporal superior, cuya parte caudal participa del área de Wernicke	45 - Pares triangulares (área de Broca)
23 – Corteza cingulada ventral posterior	<b>46</b> – Corteza prefrontal dorsolateral
24 – Corteza cingulada ventral anterior	47 – Giro prefrontal inferior
25 – Corteza “Subgenua”	48 – Área retrosubicular (una parte de la superficie medial del lóbulo temporal)
26 – Área ectosplenial	52 – Área parainsular (encrucijada temporo-insular)
(*) Áreas halladas solo en primates (no humanos).	Fuente: <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area">http://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area</a>



**Figura 4:** áreas de Brodmann

Las estructuras que parecerían estar más relacionadas con la esquizofrenia, y en las que se observa una atrofia, serían entonces el lóbulo temporal, el hipocampo, el caudado y el lóbulo frontal (Sociedad española de psiquiatría, 1998). Todas estas alteraciones tienen una relación con el deterioro cognitivo, síntomas negativos y un peor ajuste premórbido (Sociedad española de psiquiatría, 1998). También parece existir una relación entre la predisposición a sufrir síntomas extrapiramidales, y la mala respuesta al tratamiento con antipsicóticos (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

Para poder comparar los resultados de las investigaciones, surgen algunas dificultades. Por ejemplo las diferencias entre género, a la heterogeneidad de los sujetos (distintas clasificaciones, distintas tipologías, etc...) así como la posible naturaleza "no estática" de la esquizofrenia (Shenton y col. 2001).

En general podemos señalar que existen multiplicidad de alteraciones en diversas zonas del cerebro, y a su vez que el volumen general y el tamaño de los ventrículos laterales suele ser muy representativa (complejo amígdala - hipocampal e hipocampo), y principalmente el giro temporal superior (Wright y col. 2000). Las alteraciones en la materia gris son a su vez más visibles que las alteraciones en la materia blanca (Lawrie y Abukmeil, 1998).

También se producen alteraciones respecto a la especialización y diferenciación hemisférica (Shenton y col. 2001).

Una de las áreas en las que más se ha trabajado y que tienen una aceptación bastante generalizada, es la de los neurotransmisores. Existe un número bastante amplio de investigaciones al respecto, siendo la dopamina la que más importancia parece tener en la esquizofrenia (también se habla de los adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos, entre otros) (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

Además de las investigaciones realizadas al respecto, uno de los elementos que más refuerzan esta línea teórica es el éxito de los antipsicóticos elaborados a partir de la misma. La terapia electroconvulsiva también se sirve de estas hipótesis, y a su vez sirve de refuerzo para las mismas, existiendo diversas investigaciones que han demostrado su eficacia, en muchos casos similar a la de los propios antipsicóticos (en especial en casos en los que predomina la sintomatología de tipo emocional, o catatonía) (Sociedad española de psiquiatría, 1998). Aunque por otra parte, también es cierto que, si bien la eficacia de los antipsicóticos para el control de los síntomas y para la reducción de las recaídas, no tienen tanto éxito en cuanto a los déficits cognitivos y sociales (Sociedad española de psiquiatría, 1998). Por ello, y como siempre, es necesario tener presente la multidimensionalidad de la enfermedad, y la necesidad de trabajar diferentes perspectivas y enfoques, y, más difícil aún, integrarlos adecuadamente.

## ALTERACIONES COGNITIVAS

Como anteriormente hemos señalado, el interés de la neuropsicología por la esquizofrenia se hizo más evidente a partir de los años 70. Las primeras investigaciones, realizadas durante esta década mediante la utilización de baterías clásicas (Luria - Nebraska, Halstead - Reitan y WAIS), comprobaron un rendimiento en esquizofrénicos crónicos menor que en agudos, estos a su vez con peor

rendimiento que los sujetos sanos, y que no existían diferencias significativas entre el rendimiento de los esquizofrénicos y los sujetos con alteraciones orgánicas (Cuesta y col. 2000).

Trabajos posteriores descubrieron elementos diferenciadores entre el perfil esquizofrénico y los pacientes orgánicos, descubriendo además que las alteraciones cognitivas (en WAIS y Halstead-Reitan) eran mayores en pacientes crónicos, no paranoides y con alteraciones neurológicas, comparado con pacientes de episodios breves, paranoides y sin alteraciones neurológicas (Cuesta y col. 2000).

La década de los 80 trajo nuevas líneas de investigación, y nuevos hallazgos. Se halló afectación bilateral de funciones fronto-temporales y conservación de funciones parietales en esquizofrénicos. También fueron más específicos en cuanto al tipo de alteraciones cognitivas detectadas en esta patología (y relacionados también con otros tipos de psicosis), destacando áreas como atención, memoria, función ejecutiva y aprendizaje (Cuesta y col. 2000).

En la década posterior (90's) se trató de tener aún más precisión y de establecer a su vez correlaciones de estos perfiles cognitivos con otros elementos de la enfermedad (edad de inicio, evolución, sexo, gravedad de la patología, etc...). Los trabajos de Harvey y cols. (1997) aportaron también una mayor precisión y amplitud de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia, como vemos en la tabla siguiente (Cuesta y col. 2000):

INTENSIDAD DE LOS DÉFICITS COGNITIVOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
--

Ligero	Moderado	Grave
Habilidades perceptivas	Distraibilidad	Aprendizaje de series
Memoria de reconocimiento demorada	Recuerdo demorado	Funciones ejecutivas
Confrontación-denominación	Habilidades vasomotoras	Vigilancia
	Memoria inmediata	Velocidad motora
	Memoria de trabajo	Fluencia verbal

Ligero = 0, 5-1DS por debajo de la media de los sujetos sanos; Moderado = 1-2 DS por debajo de la media de los sujetos sanos; Grave = 1-2 DS por debajo de la media de los sujetos sanos.

Actualmente sabemos que los sujetos con esquizofrenia presentan diversas y variadas alteraciones de tipo neuropsicológico y cognitivo. Aunque existe un buen número de alteraciones cognitivas en este trastorno, no existe un perfil determinado y característico en esquizofrenia (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

Existen sin embargo algunas áreas que son característicamente deficitarias en la esquizofrenia: el nivel cognitivo general y en particular atención, memoria y función ejecutiva (Sociedad española de psiquiatría, 1998). Los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia se observan incluso muchos años antes de que se produzca el primer episodio psicótico (lo cual reforzaría las teorías del neurodesarrollo), incluso hasta 25 años antes se observan déficits respecto al CI, velocidad perceptivo-motriz y velocidad de procesamiento de la memoria de trabajo, etc... en sujetos con trastornos del espectro esquizofrénico (esquizofrenia, trastorno de personalidad esquizotípico, etc...) (Sorensen y cols. 2006).

Alteraciones muy importantes y significativas se observan en las funciones cognitivas superiores, que requieren procesamiento de la información controlado y activo, como la atención sostenida, función ejecutiva, memoria de trabajo verbal y visuo-espacial, lenguaje, memoria y aprendizaje explícitos, y procesamiento perceptivo-motor (Bilder y col. 1992, Riley y col. 2000). No en vano, se ha observado en la infancia de los futuros pacientes (en especial en quienes predomina la sintomatología "negativa") alteraciones cognitivas, como el retraso o alteración en el desarrollo del lenguaje y de la psicomotricidad. Posteriormente, ya en la etapa escolar, se harán visibles los retrasos en el aprendizaje (debidos a las carencias neuropsicológicas) y alteraciones en la socialización normal (Sociedad española de psiquiatría, 1998). Estos síntomas muy precoces son una interesante línea de investigación (debido a la posible utilidad de una detección de riesgo precoz, y un mayor potencial de intervención al ser ésta más temprana).

Los retrasos en el desarrollo en el área del lenguaje (especialmente el lenguaje expresivo), por ejemplo se han encontrado en un 80% de los casos (si bien estos retrasos posteriormente se moderan hasta pasar desapercibidos en la adolescencia). Un alto porcentaje (72%) mostraron severas alteraciones o ausencia total de lenguaje hasta los 30 meses de edad. También se observaron en la niñez alteraciones del tipo motriz, como el retraso en habilidades de motricidad fina y coordinación bi-manual. Porcentajes similares se obtuvieron respecto a este punto, habiendo retrasos en adquisiciones motrices y coordinación pobre (72%) e hipotonía (28%). También se hallaron alteraciones durante la infancia (similares a las observadas en la fase pre-mórbida en áreas como motricidad gruesa y/o desarrollo viso-motor (Asarnow, 1999). En definitiva, estos déficits neuro-cognitivos, impiden el procesamiento de grandes cantidades de información multimodal, procesamiento necesario para el aprendizaje de habilidades complejas y de alta integración cortical (y multimodal). Los retrasos en el aprendizaje característicos de la esquizofrenia son fundamentalmente retrasos en la adquisición y automatización de habilidades. Posiblemente por ello los sujetos logran atenuar sus déficits (por ejemplo en el área del lenguaje) si bien su capacidad de aprendizaje de nuevas habilidades se verá afectada igualmente (Asarnow, 1999).

El rendimiento general suele estar por debajo del rendimiento de un sujeto normal entre 1.5 y 2 desviaciones estándar (Bilder y col. 1995) con una especial mención para el aprendizaje

verbal y memoria verbal, que muestra un rendimiento inferior superior a 3 desviaciones estándar (Saykin y col. 1991, 1994).

Los déficits cognitivos se hacen más visibles:

- 1) Al precipitarse los síntomas psicóticos (Weickert y Goldberg, 2000)
- 2) Suelen ser estables hasta la edad de 65 años en que comienza un deterioro progresivo en algunos pacientes (Friedman y col. 2001)
- 3) Persisten luego de la remisión de los síntomas (Heaton y col. 2001)
- 4) Están relacionadas, pero son relativamente independientes de los síntomas negativos (Harvey y col. 1996, Hughes y col. 2003)

Un interesante trabajo en relación a los déficits cognitivos en la esquizofrenia es el meta-análisis realizado por Sitskoorn y col. (2004). Partiendo de la base del estudio de funciones de especial significación en la esquizofrenia (memoria verbal, función ejecutiva y atención) y comparando el rendimiento de pacientes esquizofrénicos con sus familiares (“sanos”) obteniendo diferencias en 3 áreas (memoria verbal diferida, funciones ejecutivas, atención) relacionadas con áreas del lóbulo frontal y temporal, pero cuya significación estadística (tamaño del efecto) es de rango moderado (Sitskoorn y col. 2004). La conclusión evidente es que existe una base hereditaria (posiblemente genética) que otorga una predisposición (expresada a través de unas herramientas cognitivas debilitadas) a padecer esquizofrenia.

En definitiva, los familiares de esquizofrénicos tienen un rendimiento cognitivo en estas áreas menor que el promedio poblacional, pero mayor que el de sus familiares esquizofrénicos. Si bien las diferencias entonces entre ellos no poseen una significación estadística demasiado grande, son quizá estas áreas cognitivas en las que se aprecia un mayor déficit las que están relacionadas con la propia enfermedad, sea como consecuencia de su proceso degenerativo, sea formando parte de sus propias causas (de hecho algunos autores sostienen que estos déficits cognitivos son predictores efectivos) (Sitskoorn y col. 2004). Algunos autores sostienen que la presencia de estos déficits cognitivos, en pacientes, futuros pacientes, y sus familiares, son la prueba de que los mismos (los déficits) son el aspecto central y fundante de la predisposición a padecer esquizofrenia, y la prueba también de la causación genética de los mismos (Asarnow, 1999). Estos autores han realizado una investigación en la que se compara los perfiles neuropsicológicos de padres de pacientes esquizofrénicos, de niños con déficit atencional con hiperactividad, y de sujetos sanos. Los resultados fueron que los déficits son más marcados en el grupo de padres de esquizofrénicos (30% mostraron déficits importantes).

Quizá la máxima expresión de las carencias cognitivas, en especial a las funciones de mayor complejidad (y que requieren un funcionamiento complejo e integrado de áreas cerebrales muy diversas) es la incapacidad del sujeto en las relaciones sociales. No en vano su propia definición (DSM-IV) tiene en

este elemento una de sus principales bases. La incapacidad en establecer relaciones sociales, y las carencias cognitivas ya comentadas, ocasionan esa incapacidad también en el terreno laboral. Ya que la mayoría de pacientes presentan un deterioro importante en este área (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

En cuanto a la evaluación del nivel cognitivo, es especialmente importante tener en cuenta factores como la institucionalización, medicación y cronicidad de la enfermedad. Estos factores alteran notoriamente el nivel cognitivo del sujeto, y por ello es necesario realizar estimaciones del nivel pre-mórbido. Usualmente utilizado para este fin es el test de WAIS, y en especial los subtests de información y vocabulario dan una aproximación bastante fiable de este nivel pre-mórbido. El test de matrices progresivas de Raven, por otro lado, tiene la ventaja de que nos proporciona una información relativamente independiente del nivel cultural y educacional del sujeto, y además es muy útil para realizar un seguimiento de la evolución cognitiva del sujeto (re-test).

Una de las alteraciones más típicas de la esquizofrenia es la falta total de conciencia de enfermedad, aspecto que además suele ser indicador de un peor pronóstico. La ausencia de conciencia de enfermedad, una gran inquietud al tomar medicación, una familia muy expresiva emocionalmente y un estado de ánimo "expansivo" en los episodios agudos, son indicadores que suelen relacionarse con una alta probabilidad de recaídas (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

Otro aspecto de gran importancia, es el estudio de las habilidades cognitivas en sujetos esquizofrénicos con posterioridad al primer episodio, antes de que los efectos de la cronificación de la enfermedad, del deterioro progresivo mental y social, de la medicación y la institucionalización afecten la cognición del sujeto de manera muchas veces irreversible. En cuanto a déficits neuropsicológicos generales, los PPE (pacientes de primer episodio) tienen un déficit importante respecto a sujetos sanos (1.5 ds) y en particular en áreas como memoria y función ejecutiva (0.5 ds) (Bilder y col. 2000). Los déficits neuropsicológicos más severos se han observado en relación con los síntomas negativos, y algunos (pero no todos) síntomas positivos. Los déficits se han correlacionado también de manera más fuerte con el subtipo desorganizado (Bilder y col. 2000). Podemos destacar a su vez, déficits que marcan una clara diferenciación respecto a sujetos sanos (grupo que estos PPE han formado hasta hace relativamente poco tiempo) en áreas clave como son el aprendizaje-memoria y déficits motores. Los déficits motores, además, se han observado en niños que posteriormente han desarrollado la patología esquizofrénica (a través de vídeos familiares, por ejemplo). Dentro del grupo de PPE, aquellos que tenían un déficit neuropsicológico más generalizado, tenían a su vez déficits más marcados en las áreas de memoria y funciones ejecutivas, mientras que los que tenían un nivel general mejor, tenían un déficit más marcado en el área de memoria. Por último, respecto al valor pronóstico de esta evaluación, una peor evolución se mostró relacionada con déficits en atención, mientras que una mayor

presencia de síntomas residuales se relacionó con un peor rendimiento neuropsicológico general (Bilder y col. 2000). Parece ser que, como por otra parte resulta evidente, sujetos con mayores recursos neuropsicológicos evolucionan mejor y se recuperan antes, y áreas como atención, memoria y función ejecutiva (indicador de la “calidad” de funcionamiento frontal) son de especial importancia, por su relación con los circuitos fronto-límbico-temporales, y con los aspectos cognitivos característicos de esta patología. Por último, los déficits en funciones ejecutivas son predictores de la disminución neuropsicológica global (dada la importancia de las funciones frontales en la organización, secuenciación, ejecución de las funciones cognitivas superiores) y los déficits en atención y memoria a su vez son indicadores bastante fiables del grado de adaptación premórbida (hasta 2 años antes del primer episodio).

## ALTERACIONES EN HABILIDADES SOCIALES

### *“Theory of mind”*

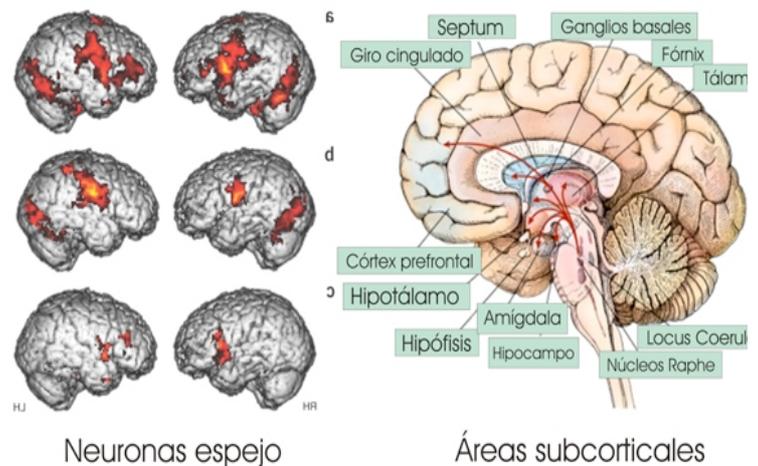
La teoría de la mente (theory of mind o TOM) se refiere a la capacidad del sujeto para inferir el estados mentales de otras personas (Brune, 2005). Este es un concepto clínico bastante extendido, con diferentes concepciones, teorías, y bajo diversos enfoques o paradigmas psicológicos. Podría decirse que es una parte importante e intrínseca de la capacidad de interacción social, tan importante en cuanto a las diferentes concepciones de salud mental.

Diferentes teorías han abordado esta área, bajo distintos enfoques y teorías, desde Piaget, hasta las teorías psicoanalíticas (empatía), pasando por todo tipo de teorías, pues, como hemos dicho, es un área clave en la salud mental. En los últimos años, algunos autores han trabajado el concepto de TOM, y han descubierto (o más bien re-descubierto) las implicaciones e importancia del mismo. Este modelo presenta una clara ventaja respecto a otros modelos cognitivo anteriores, y es su mayor “ecología”, pues la “theory of mind”, o la capacidad del sujeto de realizar representaciones mentalizadas (meta-representaciones) respecto del psiquismo de otros congéneres es uno de los pilares fundamentales de la vida social humana (y, como veremos más adelante, también juega un importante papel en otros primates). Además, y en contraposición con otros enfoques “ecológicos” como por ejemplo los provenientes de algunas teorías psicodinámicas, el TOM es relativamente sencillo de operativizar, medir, rehabilitar, cuantificar, etc... Es por ello un esquema conceptual mucho más apropiado para el estudio de la salud mental (especialmente las psicosis) que los basados en habilidades cognitivas “clásicas” (atención, memoria, lenguaje) que, como hemos visto, pueden explicar solo parcialmente la naturaleza de las alteraciones y déficits propios de la esquizofrenia. Puede decirse que los déficits cognitivos “clásicos” son mucho más difusos e inespecíficos que los déficits TOM (pilar fundamental de los déficits sociales propios de este tipo de patologías). Este modelo requiere por definición un enfoque multidisciplinario, con la participación de primatólogos, psicólogos evolutivos, lingüistas,

neuropsicólogos y neuropsiquiatras. Existen a su vez diferentes corrientes, con distintas maneras de entender estas habilidades. La teoría del “módulo TOM” sostiene que existe un módulo cognitivo-neuroanatómico específico de estas habilidades. Este módulo, a nivel neuroanatómico estaría compuesto principalmente por la “ínsula”, el córtex del cíngulo anterior, y regiones temporo-parietales derechas (Decety y Jackson, 2006), si bien otros autores también otorgan un papel preponderante a áreas prefrontales, mediales y límbicas. Por otra parte la perspectiva “teoría-teoría” sostiene la existencia de diferentes modelos mentales simultáneamente, surgiendo diferentes modelos de distinta complejidad a lo largo de la evolución del sujeto, y el mismo entonces dispone de más y mejores herramientas. Por último la teoría de la “simulación”, que sostiene que el conocimiento de otras mentes se realiza mediante una simulación mentalizada de lo que podría pensar el otro sujeto (esta teoría ha recibido un fuerte espaldarazo de las investigaciones en primates y el hallazgo de las llamadas “neuronas espejo”). La importancia de las neuronas espejo en las habilidades sociales (TOM) se ha corroborado tanto en humanos (en el estudio del autismo), como en primates (Iacoboni y Dapretto, 2006), estando en humanos relacionadas a nivel neuroanatómico con el córtex premotor y el córtex parietal inferior (ver figura 4), así como también se ha destacado el papel de córtex sensoriomotor (Pineda, 2008). En los años 90’s, un equipo de investigación dirigido por Giacomo Rizzolatti, en Parma (Rizzolatti y cols. 1996) estaba investigando la actividad cerebral de monos macaco, cuando observaron

que al observar en los experimentadores algunos movimientos (como tomar una fruta, por ej.) producían una actividad neuronal similar (aunque diferente) a la registrada mientras era el propio macaco quien realizaba esos movimientos. Fue así como surgió el concepto de “neuronas espejo”, que desde entonces ha sido considerado por algunos autores como el mayor descubrimiento psicológico de las últimas décadas (“serán para la psicología como el ADN para la biología” Oberman y cols. 2007), que puede aportar la clave en la comprensión y afrontamiento de patologías como la esquizofrenia o el autismo (Oberman y Ramachandran, 2007) aunque otros autores se muestran mucho más escépticos al respecto (por ej. Borg, 2007). El sistema de neuronas espejo (SNE) está relacionado con el procesamiento del movimiento (y su metarepresentación) de otros seres vivos, pero especialmente de los congéneres que realicen acciones “socialmente relevantes” (Oberman y cols. 2007). No es menos cierto es que aunque parece ser una línea de investigación prometedora y con un gran potencial, son más consistentes las evidencias halladas en primates que en humanos (posiblemente debido a la mayor complejidad del cerebro humano) y los resultados de las investigaciones relativas a las mismas y su relación con dichas patologías (autismo principalmente) aún no han arrojado los resultados esperados (Borg, 2007). Los déficit en TOM se han investigado y relacionado con diversas patologías (autismo, esquizofrenia, psicosis bipolar, trastornos conductuales de la personalidad, Alzheimer, demencias, etc...). En la esquizofrenia, se ha corroborado la relación entre TOM,

síntomas positivos y negativos, y déficits en habilidades sociales, aunque algunos autores sostienen que estas habilidades TOM disminuidas, lo son como consecuencia de otros déficits cognitivos (encontrados también en esta patología) que la preceden y causan (Brune, 2005).



**Figura 5:** neuronas espejo y áreas subcorticales

Las “neuronas espejo” son una interesante y prometedora línea de investigación. Dicho circuito neuronal, actuando a través de una “simulación” mental, tiene un importante papel en la percepción de los congéneres, en las habilidades sociales o empáticas (TOM), en la imitación (y su papel en el aprendizaje) y el lenguaje, por una parte, y por otra parte facilita el autoconocimiento, el manejo de las propias emociones, digamos que el meta-pensamiento en general. Este tipo de funciones son las que fallan en los trastornos del espectro autista (Oberman y col. 2007), pero... ¿también fallan en la esquizofrenia?

Como habíamos señalado anteriormente, respecto a las ideas previas con las que se iniciaba este trabajo, diversos investigadores han trabajado la línea evolutiva, las habilidades TOM en primates superiores y su hipotética evolución en los orígenes de la especie humana, así como el déficit de estas habilidades en pacientes psiquiátricos, especialmente esquizofrénicos (Brune, 2005). No está del todo claro, sin embargo, qué tipo de relaciones existen entre el TOM y otros déficits cognitivos propios de la esquizofrenia, así como otros síntomas (alucinaciones, delirios, etc...).

El concepto de TOM surgió en el estudio de los primates y sus habilidades sociales (Brune, 2005), se halló que los sujetos con mejores habilidades TOM tenían un mayor éxito social, y por ende, mayores y mejores condiciones de reproducción y supervivencia. Por supuesto, era cuestión de tiempo que esta idea se trasladara a los humanos. Seres más complejos y sofisticados, las habilidades TOM de los humanos son también más complejas. El uso del lenguaje está lleno de trampas y mentiras, es necesario interpretar las palabras no siempre en sentido textual, sino también utilizando datos del contexto inmediato, relacional, histórico (forma de ser de la persona, cosas que han pasado que nos unen a la misma y que intervienen en la conversación, etc...), gestual, etc...

El uso de ironías, metáforas, mentiras y todo tipo de tretas hacen la tarea especialmente difícil. Y también por ello tienen una importante probabilidad de error (ello se hace patente en patologías de tipo paranoide, en donde las intenciones

de otras personas se interpretan patológicamente – persecución -) (Brune, 2005).

A nivel neuroanatómico, las áreas que parecen tener mayor importancia en estas habilidades, son el córtex prefrontal (en especial el córtex paracingulado), el córtex temporal y áreas de conexión cortical heteromodal (Brune, 2005). Áreas en las que por cierto se han hallado alteraciones en pacientes esquizofrénicos.

Uno de los primeros enfoques relativos a esta área ha sido el enfoque ontogenético (evolutivo), no en vano el mismo Piaget ya trabajó sobre estos conceptos muchos años antes. En los primeros meses el niño ya empieza a desarrollar estas habilidades, que año a año se van complejizando, conforme la maduración del sujeto y su sistema nervioso, y conforme a la experiencia y la capacidad de aprendizaje del mismo. A los 18 meses ya se observa el juego simbólico (con su enorme importancia lingüística, social, neurológica, etc...), también es capaz de observarse y reconocerse en un espejo (estadio del espejo de Lacan), es capaz de reconocer y reconocerse, y establecer relaciones cada vez más complejas. Sin embargo, es a los 3 o 4 años, cuando el niño ya es capaz de reconocer y diferenciar sus propios pensamientos de los de los demás (existe una ya famosa técnica piagetiana al respecto) cuando el TOM se hace más evidente y consolidado, aunque seguirá evolucionando...

Un elemento interesante respecto al estudio evolutivo del TOM en primates, es el hecho de que las áreas cerebrales que intervienen en el

mismo, son similares a las que intervienen en:

- i. El reconocimiento del “movimiento biológico” (surco temporal superior, córtex prefrontal medial, y el cíngulo anterior).
- ii. El desarrollo de conductas imitativas (y su sustrato neuronal, neuronas “espejo”).

y a partir de estas áreas (¿y también de estas habilidades?) han evolucionado las TOM (Brune, 2005). Dos cuestiones surgen de esta aseveración. La primera, que a partir del reconocimiento e imitación de los movimientos y conductas de otros seres vivos, desarrollamos la habilidad para “comprender” sus mentes. La segunda, respectiva al estudio de esquizofrenia en humanos, nos retrotrae a elementos tales como las características del Rorschach en estos pacientes (escasez de respuestas con movimiento humano, y en menor grado movimiento animal –cabe recordar que distintas áreas del cerebro se encargan de movimientos animales y de objetos inanimados-). Las respuestas M en Rorschach implican el correcto funcionamiento de los circuitos rubrolámicos, y que se han observado relacionados con las habilidades sociales (o empatía) (Paneth y col. 1981). Otro elemento que también parece tener relación son las alteraciones en el esquema corporal, las características del dibujo (estático, rígido, carente de vida y movimiento, etc...).

Respecto a la esquizofrenia, varios son los autores que han investigado en torno a esta relación.

El primer punto, y quizá más importante, es la especificidad de los déficits TOM en la esquizofrenia. Si bien son numerosas las alteraciones cognitivas encontradas en la esquizofrenia, pero los déficits TOM son específicos y tienen una correlación mucho más fuerte con la esquizofrenia que otras áreas cognitivas. Son evidentes y comprobables los déficits en la esquizofrenia, si bien no llegan a los niveles observados en el autismo. También, especialmente en pacientes del tipo desorganizado, existe una fuerte correlación del TOM con inteligencia verbal. Evidentemente en el ser humano el lenguaje es quizá la más poderosa herramienta para este tipo de habilidades. Por otra parte, dentro de los subtipos de la esquizofrenia, cuanto mayor es la importancia de los síntomas negativos, mayor es el déficit TOM, especialmente si los síntomas se asemejan los del espectro autista (Brune, 2005). Los trastornos del tipo paranoide, especialmente si los delirios son sistematizados (tipo paranoia) tienen a su vez una alteración menos intensa en TOM, si bien el fallo parecería ser respecto a la utilización de la información contextual (Brune, 2005).

Otros estudios se han dirigido a establecer una correlación entre los puntajes esquizotípicos y TOM. Como era de esperar, un mayor puntaje esquizotípico (cuyo extremo más alto es la esquizofrenia) se correspondía con un peor rendimiento en TOM. También se observó una tendencia (no significativa) entre el mismo y síntomas del tipo psicótico (delirios, pensamiento mágico, experiencias sensoriales inusuales, etc...).

Básicamente, el uso del lenguaje está afectado en niveles de meta-representación de mayor complejidad.

El uso del lenguaje es textual, y los elementos que agregan mayores niveles de complejidad y abstracción son los que resultan más afectados. El sujeto es incapaz de dominar los elementos pragmáticos del lenguaje, cantidad, calidad, tacto, interés del interlocutor, relevancia, lo “políticamente correcto”, etc... A su vez, y en la misma línea, se observan dificultades en chistes visuales, ironías, caricaturas, metáforas, etc... Una interesante investigación realizada por Langdon y col. (2002a, 2002b) ha estudiado en esquizofrénicos la comprensión de metáforas e ironías.

Sorprendentemente, la correlación entre los déficit TOM se correlacionaron significativamente con el uso de ironía, pero no así con las metáforas. El autor sostiene que existen dos procesos cognitivos distintos para ambas habilidades. El déficit en el dominio de las ironías, y del TOM, se relaciona con alteraciones del pensamiento importantes (desorganizado), en cambio el déficit en comprensión de metáforas se relaciona con síntomas del tipo negativo y déficits ejecutivos. La explicación es que la ironía requiere un dominio del uso pragmático del lenguaje (dominio de información contextual-relacional), y en cambio las metáforas requieren habilidades de lenguaje más “puras”, requiriendo un nivel de abstracción y simbolización importantes. Debemos distinguir sin embargo (utilizando aportaciones de otros autores) metáforas de proverbios.

Los segundos implican un conocimiento y dominio de aspectos sociales mucho mayor que los primeros, y por ello también se ven más alterados en relación con los síntomas del tipo desorganizado.

Autores como Frith (1992)(Frith y Allen, 1988; Frith y cols. 2000; Frith y Corcovan, 1996), a su vez, recalcan la importancia respecto de las dificultades de los pacientes esquizofrénicos para distinguir realidad de fantasía. Los déficit TOM en la esquizofrenia, vienen junto con un importante déficit conceptual, que impide distinguir las creencias que el sujeto crea (acerca de otras personas – TOM-) con la propia realidad (como constructo social interpersonal). La consecuencia directa y evidente es la creación de delirios, en donde las propias fantasías de distinta índole son interpretadas no como tales, sino como la propia realidad. Ello además está íntimamente relacionado con las dificultades de los esquizofrénicos en áreas como metáforas, ironía, etc... en donde se hace una lectura “textual” de la realidad. Y otra obviedad que surge como corolario al punto anterior, es la relación más que probable entre estos déficit de TOM con los déficit de auto-monitorización (autoconocimiento, insight, etc... según qué teoría citemos).

Como en otras ocasiones, estas teorías son concordantes con otras lecturas hechas desde diferentes teorías respecto a la misma patología (por ejemplo en las teorías psicoanalíticas). El mismo Frith (1999, 2001) ha destacado 3 áreas en las que las dificultades propias de la esquizofrenia se manifiestan más claramente:

- i. Desorden de acciones dirigidas.
- ii. Desorden de automonitorización (¿TOM?).
- iii. Desorden de monitorización de otros sujetos (TOM).

En función de qué tipo de habilidades TOM estén más afectadas, será entonces el tipo de síntomas prevalentes, con el punto ii. subjetivos (experienciales), con el punto iii. Objetivos (conductuales). Respecto a la paranoia (delirios sistematizados) se sostiene que los déficit TOM no son tan evidentes (el sujeto es consciente de que otros sujetos tienen estados mentales distintos al suyo) pero falla en el uso de la información contextual (y por ello realiza inferencias incorrectas y tendenciosas). Otro elemento aportado por Frith (2001) es la teorización de dos circuitos neuronales implicados: el dorsal (córtex prefrontal medial, cíngulo anterior y el surco temporal superior) y el ventral (córtex orbitofrontal y áreas anexas a la amígdala).

Otros autores como Ardy-Bayle's han hecho hincapié en la relación entre TOM y síntomas del tipo desorganizado (pensamiento, lenguaje, comunicación, etc...).

Por último, y quizás el punto más importante, diversas investigaciones han estudiado las relaciones entre TOM y habilidades sociales. Diferentes autores, a través de también distintas técnicas y objetivos, han llegado a esta conclusión: las habilidades sociales guardan una estrecha relación con las TOM.

Quizás la más destacada (por su carácter eminentemente empírico pragmático) es la de Roncone y col. (2002) en donde las TOM fueron predictores fiables respecto del funcionamiento del sujeto en la comunidad (integración social), si bien en el mismo estudio se recoge como predictor más fiable la duración de la enfermedad (Brune, 2005).

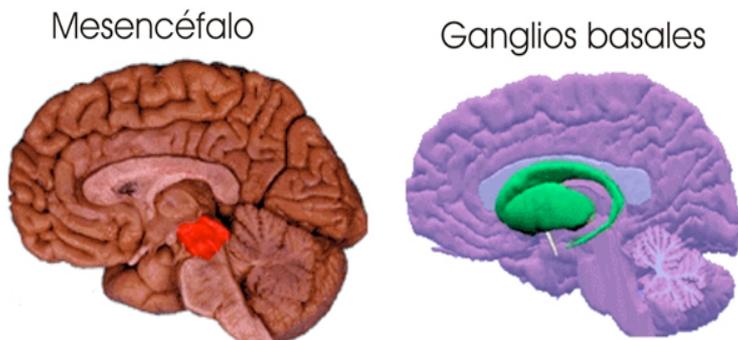
## RELACIONES ENTRE LAS DIFERENTES DIMENSIONES

Kraepelin ya intentó realizar alguna teorización que relacionara la patología esquizofrénica con alteraciones a nivel neurológico. El relacionaba los déficit en emoción, volición y juicio con alteraciones en el lóbulo frontal (Kraepelin, 1919). En los últimos años ha habido grandes avances en el conocimiento de estas relaciones cerebro-patología.

Por ejemplo, algunos autores proponen que las alteraciones más importantes son en el cortex prefrontal, afectando la memoria de trabajo, y la capacidad de organización e inhibición de conductas inapropiadas, desorganización de la conducta, déficit cognitivos de la función ejecutiva, pensamiento conceptual y formación de la memoria (Goldman-Rakic 1995, 1999; Goldman-Rakic y Selemon, 1997).

## ALTERACIONES NEUROANATÓMICAS EN LA ESQUIZOFRENIA (VER FIG. 2, 3 Y 4)

- 1) Tamaño cerebral total.
- 2) Tamaño ventricular.
- 3) Lóbulo frontal.
  - i. Lóbulo frontal en su totalidad.
  - ii. Regiones del córtex prefrontal.
- 4) Lóbulo temporal.
  - i. Lóbulo temporal.
  - ii. Giro temporal superior.
  - iii. Regiones temporomediales.
- 5) Lóbulos parietal y occipital.
- 6) Ganglios basales.
- 7) Cerebelo.
- 8) Mesencéfalo.
- 9) Asimetría cerebral.



**Figura 6:** Mesencéfalo y ganglios basales

1) TAMAÑO CEREBRAL TOTAL

Casi todas las medidas de habilidades cognitivas estudiadas se han visto relacionadas con el volumen cerebral total, en especial con el volumen de materia gris.

La relación es a mayor volumen, mayor habilidad, y esta relación se hace especialmente patente cuando se estudia el nivel intelectual general (CI) y los procesos cognitivos compuestos de “alta integración cortical”, como ser el lenguaje, abstracción-flexibilidad, y razonamiento verbal y espacial (Gur y col. 1999; Kareken y col. 1995; Seidman y col. 1994). En áreas como la memoria (a corto o a largo plazo) no se han apreciado correlaciones consistentes. Sin embargo, otros investigadores no están de acuerdo con las afirmaciones anteriores, y han señalado la ausencia de relaciones consistentes entre el volumen cerebral total y las habilidades cognitivas. Flaum y col. (1994) encontraron una relación normal entre VCT y CI, pacientes mujeres, pero no así en hombres. A su vez los grupos de control (sanos) no han arrojado una correlación VCT/CI (Zipursky y col. 1998).

Podríamos señalar, que existen por lo tanto diferentes puntos de vista respecto a la correlación VCT/CI, respecto a los sujetos masculinos predominantemente, presenten o no déficits. Sin embargo, en líneas generales, podemos sostener con bastante grado de acierto, que existen correlaciones positivas entre el VCT y (Antonova y cols. 2004):

- 1) Lenguaje (observada en todos los grupos)
- 2) Abstracción-flexibilidad (pacientes y grupos control)
- 3) Atención, memoria visuoespacial y percepción visuoespacial (en grupos control)
- 4) Memoria verbal (pacientes)

A modo de resumen de este apartado, podemos señalar que se han observado correlaciones entre el VCT y CI, así como algunas habilidades cognitivas más específicas, si bien estas correlaciones no parecen ser lineales y deben ser pensadas en un entorno de mayor complejidad, analizando otros tipos de variables. Quizás por ello diversas investigaciones aportan datos también diferentes, y añaden elementos como ser el género, el tipo y nivel de los déficits cognitivos, el padecimiento o no de patología esquizofrénica, así como algunos elementos de especificidad del VCT, como ser la materia gris, materia blanca, etc.

## 2) TAMAÑO VENTRICULAR

Como es habitual, las investigaciones arrojan a menudo resultados diversos, por ejemplo, De Lisi y col. (1991) y Hoff y col. (1992) no encontraron una relación significativa entre el tamaño de los ventrículos laterales y el rendimiento cognitivo, en pacientes. Sin embargo en el propio estudio de De Lisi, se ha encontrado que los pacientes crónicos y los pacientes de primer episodio muestran, respecto al grupo control, un aumento del volumen ventricular lateral, en especial el izquierdo. Por último, no se encontraron, en estos estudios, correlaciones entre el volumen del tercer ventrículo y la evaluación de las funciones cognitivas.

Hoff y col. (1992) ha encontrado, a su vez, correlaciones significativas inversas en casi todas las áreas cognitivas, respecto al volumen de los ventrículos laterales, en sujetos normales. El menor tamaño del ventrículo lateral izquierdo se asocia a

un mayor rendimiento en concentración - velocidad, y sensibilidad - percepción; el menor tamaño del ventrículo derecho se asocia a una mejora en el rendimiento en función ejecutiva, concentración-velocidad, sensibilidad-percepción, una mejora en el rendimiento global, memoria verbal y en la escala del hemisferio izquierdo. Se supone que la asociación del tamaño ventricular derecho con la escala del hemisferio izquierdo se debe a una muestra de lateralidad mixta.

Al reexaminar el rendimiento de un subgrupo de pacientes, 2 años después de la primera evaluación, se comprueba una mejora mayor en aquellas áreas que más deficiencias habían mostrado, es decir: función ejecutiva, concentración-velocidad, rendimiento global, y, en menor medida, en la escala sensorio-perceptiva. Justamente, estas son las escalas que se relacionan, en sujetos sanos, con el volumen del ventrículo izquierdo, y de aquí surge un paralelismo fenoménico que es intrigante, aunque no se ha hallado correlación entre la mejora cognitiva y una variación en el tamaño ventricular. Posiblemente, esta mejora cognitiva tenga relación con el estado sintomático en el momento de la primera evaluación; sin embargo, la relación entre sintomatología y nivel cognitivo no ha sido comprobada aún. Los estudios con gemelos unicigóticos son siempre útiles y clarificadores en casi todos los campos de la psicología. En el caso del estudio de Goldberg y col. (1994), se utilizaron 15 pares de gemelos en los cuales uno de ellos padecía esquizofrenia, y el otro no. Se observó que los gemelos esquizofrénicos presentaban un volumen mayor, en el ventrículo

izquierdo, en el arco ventricular y el tercer ventrículo. Similares resultados en el estudio de Vita y col. (1995) que ha encontrado un aumento del volumen ventricular izquierdo en pacientes crónicos, pero no ha hallado correlación con las habilidades lingüísticas.

Algunos autores sostienen que la ausencia de relaciones significativas entre el tamaño ventricular y las habilidades cognitivas, se debe al uso de valores absolutos, es decir, no comparando el tamaño ventricular con el tamaño cerebral del sujeto en cuestión. El hecho de que los pacientes esquizofrénicos suelen presentar un volumen cerebral total menor, distorsiona entonces los valores ventriculares tomados como valor absoluto (Green y col. 1989). Por ello, Bornstein y col. (1992) han realizado una investigación utilizando la relación volumen cerebral/volumen ventricular; encontrando entonces una relación significativa entre el aumento del volumen relativo ventricular lateral y algunas funciones cognitivas (atención-concentración y velocidad psicomotriz) principalmente en mujeres, y en menor medida, en hombres. En cuanto al volumen relativo del tercer ventrículo, se halló en ambos sexos, una correlación positiva con la presencia de esquizofrenia, y una correlación inversa con el rendimiento en tests de abstracción-categorización y atención-concentración. Sorprendentemente, en sujetos sanos, estas correlaciones entre volumen ventricular relativo y rendimiento cognitivo, se observaron pero en sentido inverso, es decir, a mayor volumen ventricular relativo, mayor rendimiento cognitivo. Se observó que a mayor volumen ventricular lateral relativo, mejor CI

verbal, y a mayor volumen relativo del tercer ventrículo, mejor rendimiento en fluencia verbal y formación verbal conceptual.

Estos resultados, aparentemente contradictorios, podrían deberse, entre otros factores, a la mínima variabilidad entre del tamaño ventricular relativo en sujetos sanos, dada la correlación lineal entre el tamaño cerebral y ventricular en un cerebro "normal". En pacientes, sin embargo, tanto la media como la variabilidad de esta correlación, son mucho mayores, existiendo un desproporcionado aumento relativo del tercer ventrículo.

En resumen de este punto (ver fig. 6):

- 1) La correlación entre volumen de los ventrículos laterales y cognición es compleja, asociándose a un mayor rendimiento cognitivo un volumen ventricular lateral (VVL) mayor en el grupo control, y pacientes femeninos (Hoff y col. 1992) y menor en grupos control (Bornstein y col. 1992) y pacientes masculinos (Goldberg y col. 1994).
- 2) La correlaciones entre el VVL y el funcionamiento cognitivo no se observan en pacientes masculinos (Hoff, 1992) en forma similar a lo que ocurre entre el volumen cerebral total (VCT) y el CI.
- 3) Las correlaciones entre volumen ventricular (VV) y cognición son más consistentes si se utiliza una medida de tamaño relativa al VCT, y no el volumen en términos absolutos.

4) El aumento del volumen del tercer ventrículo (VTV) parece ser el elemento más clarificador acerca de la naturaleza de la esquizofrenia, pues sería un indicador de patología talámica. Esta patología talámica causaría la interrupción de los circuitos cortico-estriatal-tálamo-cortical, y córtico – cerebelar – tálamo - cortical, causando deficiencias en atención-concentración y abstracción-flexibilidad (Bornstein y col. 1992).

### 3) LÓBULO FRONTAL

Podemos aquí diferenciar, a nivel pedagógico, los estudios que han enfocado el lóbulo frontal en su totalidad, y aquellos que se han centrado en áreas prefrontales.

#### A) Lóbulo frontal en su totalidad

Podemos citar aquí 2 estudios han hallado un volumen del lóbulo frontal (VLF) reducido en pacientes comparados con un grupo control sano (Raine y col. 1992, Sanfilipo y col. 2002) y grupo control psiquiátrico (Raine y col. 1992) limitándose al volumen de la materia gris (VMG). Baare y col. (1999) ha observado una disminución de la materia gris, y de la materia blanca, pero no ha podido obtener resultados estadísticamente significativos.

Dos estudios han encontrado relaciones entre el LF y funciones cognitivas. Sanfilipo y col. (2002) han encontrado un mayor volumen prefrontal de materia gris relacionado con un mejor rendimiento en tareas de

dígitos “Digit Symbol” en sujetos sanos, pero no en pacientes. A su vez, el mayor volumen prefrontal de la materia blanca se relaciona con una mayor flexibilidad cognitiva en pacientes, pero no en sujetos sanos.

El otro estudio (Baare y col. 1999) resalta la correlación positiva entre el volumen relativo del córtex prefrontal y el rendimiento en fluencia verbal, y en memoria inmediata verbal y visual en pacientes, y con memoria visual a medio plazo en grupo de control (recuerdo visual diferido). Se supone que estas diferencias entre pacientes y grupo control se debe a la dificultad relativa de las tareas propuestas. El recuerdo visual diferido es una tarea más difícil, que por lo tanto produce una mayor variabilidad en el grupo control, y por ende una correlación más potente. Por el otro lado, en los pacientes, se da el efecto contrario, con un menor rendimiento, menor variabilidad y una correlación menos potente.

De Lisi y col. (1991) y Raine y col. (1992) han encontrado una disminución de la materia gris y la materia blanca en esquizofrenia.

Dos estudios han comprobado la correlación entre el volumen del LF y el rendimiento en tareas del lóbulo frontal. Nestor y col. (2002) utilizando un partial least square análisis, ha hallado una correlación positiva, en pacientes, entre el volumen de la materia gris y de la materia blanca en el LF, con el rendimiento en tareas de memoria de trabajo. Raine y col. (1992), estudiando un subgrupo de pacientes que presentaban déficit en tareas frontales, y un rendimiento normal en tareas no frontales, y encontraron una reducción bilateral

del córtex prefrontal, en comparación con un grupo de control de pacientes psiquiátricos (predominantemente depresivos).

Otros estudios no han hallado correlaciones, posiblemente por errores en la definición y metodología de medición de las áreas neuroanatómicas, y de los dominios cognitivos a investigar (Sullivan y col. 1996).

En resumen podemos señalar que una disminución en el volumen del lóbulo frontal, en la esquizofrenia, estaría relacionado con:

- i) Función ejecutiva
- ii) Memoria de trabajo
- iii) Fluencia verbal
- iv) Memoria inmediata

Se han observado, en casi todas estas funciones, diferentes patrones de relación entre estructura cerebral y función cognitiva. Ello podría deberse a los diferentes grados de variabilidad dependiendo del grado de dificultad de las tareas propuestas para el análisis de las funciones cognitivas, por un lado, y a diferencias en la estructura neuroanatómica por otro, por ejemplo:

- i) En los pacientes hay una mayor variabilidad en el volumen de materia blanca prefrontal, y en sujetos sanos hay mayor variabilidad en el volumen de materia gris prefrontal.
- ii) Similares niveles de materia gris frontal no obtenían similares niveles cognitivos en pacientes y en sujetos sanos (sea debido a la interrupción de las conexiones de el lóbulo prefrontal con otras

áreas del cerebro requeridas para las tareas propuestas, sea por la ausencia de estrategias que permitan el aprovechamiento de estos recursos prefrontales.

Por otro lado, las técnicas de neuroimagen funcionales (PET y SPECT) parecen indicar una disminución en la actividad del lóbulo frontal (no relacionada con la cronicidad ni el tratamiento farmacológico), comparado con sujetos sanos. Ello refuerza las hipótesis que destacan de la importancia del lóbulo frontal en la esquizofrenia, y si bien no se ha podido comprobar una relación con los síntomas negativos, parece tener que ver con el déficit en la filtración de la información sensorial (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

#### B) Regiones del córtex prefrontal

Las áreas específicas acerca de las cuales podemos citar aquí investigaciones realizadas, son las siguientes (ver fig. 4):

- i) Cortex prefrontal dorsolateral (CPF DL)
- ii) Cortex prefrontal dorsomedial (CPF DM)
- iii) Cortex orbitofrontal (COF)
- iv) Giro frontal superior (GFS)
- v) Giro anterior cingulado (GAC)
- vi) Área de Broadmann 46
- vii) Áreas de Broadmann 8 y 9
- viii) Giro paracingulado

Podemos citar dos investigaciones que, utilizando un grupo control, han analizado las áreas CPDL, CPDM y COF. La de Gur y col. (2000a) halló alteraciones, en la materia gris, en las 3 áreas, a saber: a) una reducción (en

ambos sexos) del CPFDL, b) una reducción del CPFDM mayor en hombres que en mujeres y c) una reducción del COF solo en mujeres.

Se estudiaron a su vez seis dominios cognitivos (abstracción-flexibilidad, atención, memoria verbal y espacial, habilidades verbales y espaciales) y sus relaciones con las áreas anteriormente mencionadas, hallando las siguientes correlaciones:

En grupo control:

- Un mayor volumen de materia gris (VMG) del CPFDL se relaciona con un mejor rendimiento en abstracción-flexibilidad.
- Un mayor VMG del CPFDM y del CPFDL correlacionan con un mejor rendimiento en atención en ♂ sanos.
- Un mayor VMG del CPFDM y del CPFDL correlacionan con un mejor rendimiento en abstracción-flexibilidad en ♀ sanas.

2) En pacientes:

- En ♂, las correlaciones entre el VMG del CPFDL y las áreas cognitivas estudiadas se diluye (sin desaparecer) en el caso de los pacientes.
- En ♂, la correlación más consistente es entre el VMG del CPFDM y atención.
- En ♀, un mayor VMG del CPFDL se relaciona con un mejor rendimiento en atención.
- En ♀, un mayor VMG del COF lateral y medial se relaciona con una mejor memoria espacial.
- En ♀, un mayor VMG del COF lateral se relaciona con mejores habilidades espaciales.
- En ♀, un mayor VMG del COF medial se relaciona con una mejor memoria verbal.

Estos hallazgos serían concordantes con los conocimientos, funcionales y lesionales, que tenemos de dichas áreas y su papel en ciertas funciones cognitivas. Otra lectura podría ser que el CPF ventral, parecería estar relacionado con la memoria, mientras que el CPF dorsal, se relacionaría con la función ejecutiva (Miller y Cohen, 2001). A su vez un menor CPFDL se relaciona con errores del tipo de perseveración típicos de la esquizofrenia (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

Maher y col. (1995) hallaron que la memoria contextual, pero no la memoria procedural correlacionan con el volumen relativo frontal, en pacientes esquizofrénicos (en mayor medida en ♂), y con especial importancia acerca del papel del CPFDL en esta correlación. Según estos autores, dicho papel sería la utilización de la "redundancia" en tareas de memoria verbal, mediante la mejora en la codificación producida por la utilización del contexto.

En esta línea se ha producido la investigación de Manschreck y col. (2000). Dichos autores, partiendo de la hipótesis anterior, han investigado otras tareas que, sostienen, tienen también una participación importante de la utilización de la "redundancia". En este caso la habilidad cognitiva estudiada es la sincronización motriz, esperando encontrar una correlación de la misma con el volumen del CPF y con tareas de memoria verbal (con utilización de contexto) en un grupo de pacientes (mayormente hombres) esquizofrénicos o con desorden esquizoafectivo.

Un mayor volumen del COF se correlacionó con un peor rendimiento sincronización motriz, a causa de (según los autores) que este mayor COF implica un menor CPFDL, relacionado a su vez la utilización del contexto en tareas de memoria (Maher y col. 1995). Sin embargo, no se han hallado correlaciones significativas entre el rendimiento en tareas de sincronización motriz y el volumen del CPFDL. Un intento de explicación, ensayada por los autores, sería que el COF, a través de sus conexiones con el las cortezas límbica y olfatoria, juega un importante papel en el procesamiento afectivo, y un aumento desproporcionado del mismo obstruiría una correcta utilización de “redundancias” en el procesamiento cognitivo de los estímulos. Parte de esta explicación se basa en el hecho bastante admitido de que en los pacientes esquizofrénicos, todos los eventos se suelen analizar bajo una significación emocional mayor (Hemsley, 1994). El razonamiento sería el siguiente: COF mayor → fortalecimiento del procesamiento afectivo de los estímulos → peor utilización de la “redundancia” → peor rendimiento en sincronización motriz. De todos modos, al haber faltado en este estudio un grupo de control, no se ha establecido una relación entre el tamaño del COF y la presencia de esquizofrenia, por lo que esta explicación sigue siendo, por lo menos, discutible.

Seidman y col. (1994) han examinado la relación entre CPFDL y el COF, con el CI verbal y ejecutivo, con memoria verbal y espacial, y con función ejecutiva en un grupo de pacientes esquizofrénicos (mayormente hombres).

Un mayor DPFDL se correlacionó con:

- Un mayor CI, un mejor rendimiento en WAIS y en memoria lógica postergada diferida.
- El CPFDL izquierdo se correlacionó con un mayor CI, WAIS, similitudes, memoria lógica inmediata y postergada diferida, y copia visual inmediata.
- El CPFDL derecho se correlacionó con un menor número de errores en el “Continuous Performance Task” (CPT).

Por otra parte, no se apreciaron correlaciones significativas entre el tamaño del COF y ninguna medición neuropsicológica.

La investigación de Szeszko y col. (2000) ha tratado de comprobar la hipótesis de que la función ejecutiva y motor en pacientes de primer episodio (PPE), se correlaciona con el CPF dorsal “cuerno-cortical”, y no con el ventral “paleocortical”. Dicha hipótesis pudo ser finalmente corroborada en hombres, pero no en mujeres.

Estudiaron entonces en el CPF dorsal, el giro frontal superior (GFS), y el cíngulo anterior (CA), y en el CPF ventral, el COF. Por otro lado, además de las habilidades cognitivas implicadas en la hipótesis, se aplicaron test de lenguaje, atención, memoria y función viso-espacial para corroborar la especificidad de los déficits asociados al volumen de dichas áreas del cerebro.

Un mayor CA se correlacionó con la función ejecutiva de manera mucho mayor que otras funciones cognitivas,

y que el CI (como se dijo anteriormente, las hipótesis se comprobaron en hombres). Estos resultados se corroboran con lo que Seidman y col. (1994) obtuvieron, es decir, que el CPF dorsal, y no el ventral, se correlacionaban con la función ejecutiva. Si bien los resultados en ambas investigaciones son similares, presentan algunas diferencias que pueden deberse a diferencias en los métodos de medición (neuroanatómicos, y neuropsicológico-cognitivos). Ambos estudios (Seidman y col, 1994; Szeszko y col. 2000) coinciden entonces en que el CPF dorsal se correlaciona en función ejecutiva cognitiva y motriz, en tanto el CPF ventral se relaciona con los aspectos emocionales de la cognición (Fuster, 1985).

Otras investigaciones señalan las correlaciones entre el CA y el control motor ejecutivo e inhibitorio (Braver y col. 2001), y entre el CPFDL y las habilidades de abstracción - flexibilidad, categorización y atención sostenida (Garavan y col. 2002).

Zuffante y col. (2001) han tratado de corroborar la hipótesis de que las deficiencias en memoria de trabajo en esquizofrénicos se relaciona con el volumen del área 46 de Broadmann. Esta hipótesis se basa en los hallazgos de otros investigadores, McCarthy y col. (1994) ha descubierto la relación entre el área 46 de Broadmann y la memoria de trabajo en humanos sanos, y Goldman-Rakic (1987) en primates.

No hallaron una disminución del volumen de dicha área en esquizofrénicos, pero si una disminución de la memoria de trabajo

en tareas espaciales y no espaciales, estando ello en relación con una menor inteligencia "general". En sujetos normales si se encontraron relaciones entre el volumen del AB 46 y la memoria de trabajo espacial, sin embargo aplicando la corrección de Bonferroni dicha correlación no es significativa.

En definitiva, aunque no pudieron corroborar su hipótesis inicial, si pudieron establecer algunas conclusiones. La principal sería un intento de causación de las deficiencias en memoria de trabajo en la esquizofrenia, que podría deberse a:

- A) Alteraciones en otras regiones del cerebro relacionadas con la memoria de trabajo: AB 9, AB 40, cíngulo anterior, áreas promotoras y áreas motoras suplementarias y el córtex parietal posterior (Smith y Jonides, 1998).
- B) Conectividad alterada en la red neuronal implicada en la memoria de trabajo, debida por ej. a alteraciones en la materia blanca.
- C) Funcionamiento inapropiado del AB 46, a pesar de no mostrar alteraciones "físicas" significativas.

En resumen, podemos pensar que el CPF cuerno-cortical correlaciona significativamente en esquizofrenia (siguiendo el mismo patrón que en sujetos normales) con función ejecutiva (Seidman y col. 1994; Szeszko y col. 2000), atención (Gur y col. 2000a), memoria verbal (Seidman y col. 1994; Maher y col. 1995; Gur y col. 1992) y memoria visual (Seidman y col. 1994).

Estas correlaciones sin embargo, no eran iguales en hombres que en mujeres, en pacientes que en esquizofrénicos, estando especialmente disminuidas en pacientes masculinos. Ello indica la importancia de la diferenciación hemisférica, estando el CPFDL izquierdo correlacionado con memoria inmediata no verbal, categorización y abstracción-flexibilidad, y el CPFDL derecho con atención sostenida (Seidman y col. 1994).

Por su parte el paleocórtex (COF) ha mostrado correlaciones complejas con distintos dominios cognitivos, posiblemente debido a la intervención de la variable género y a la diferenciación en la varianza determinada por el nivel de la tarea en relación a los sujetos. Tampoco se han hallado correlaciones entre todas las funciones cognitivas frontales afectadas en la esquizofrenia, y una alteración en el volumen del CPF (total o por regiones), ni se han podido establecer alteraciones consistentes en el CPF en correlación a déficit en funciones frontales. Las funciones frontales, y la funcionalidad del lóbulo frontal, dependen de la interconexión de diferentes áreas del cerebro, y por lo tanto esta funcionalidad intermodal, que depende de una compleja y compleja red neuronal, y quizás por ello las correlaciones funcionales-anatómicas en el estudio del lóbulo frontal no son tan concluyentes como algunos investigadores habrían deseado.

Respecto a las habilidades sociales (TOM), existen también investigaciones que destacan la importancia de regiones de ciertas regiones del lóbulo frontal. Las áreas de Broadmann 8 y 9, el córtex

prefrontal medial, y especialmente el giro paracingulado, se activan (explorado a través de PET o SPECT) al realizarse tareas de este tipo. El giro paracingulado, que contiene un tipo de células llamadas “células eje” de aparición tardía en los homínidos, resulta crucial en las habilidades TOM, si bien aún no está del todo claro el papel que juega en el mismo. Como desarrollaremos en el capítulo destinado a “asimetrías cerebrales”, esta área de capital importancia en las habilidades sociales, es una en las que la asimetría normal está alterada en sujetos esquizofrénicos (el grado de asimetría es significativamente menor) (Brune, 2005). Otros estudios, han comprobado una activación de diversas áreas entre las que destacan:

- Mesencéfalo derecho.
- Córtex prefrontal medial derecho
- Córtex temporal

Otro trabajo, de Russell y col. (2000) ha encontrado durante tareas TOM activación de áreas mediales, frontales inferiores, y temporales mediales del cerebro. En esquizofrénicos, ha hallado además hipoactivación del giro frontal inferior izquierdo (áreas de Broadmann 44 y 45), pero no en la amígdala. Sin embargo los resultados no son del todo concluyentes debido a algunas deficiencias en la investigación, y a un reducido número de casos. Otro estudio (Brunet y col. 2001), más ambicioso, ha hallado hipoactivación (en pacientes esquizofrénicos, en tareas TOM) en el córtex prefrontal derecho. Como era de esperarse, al observar figuras humanas se activaron regiones encargadas del movimiento animal (regiones occitemporales, surco temporal superior posterior).

Estos estudios a su vez arrojaron resultados que concuerdan con lo que hemos venido desarrollando: para el desarrollo de habilidades sociales (TOM) es necesaria la participación de una red neuronal amplia, bi-hemisférica, que debe funcionar de forma integrada (señalando además la importancia del hemisferio derecho en cuanto a elementos novedosos, afectivos y flexibles de las TOM).

#### 4) LÓBULO TEMPORAL

Nuevamente separaremos con fines pedagógicos, los estudios que han estudiado el volumen total del LT, de otros que se han centrado en algunas áreas específicas, como el giro temporal superior, y las estructuras temporales mediales.

##### C) Lóbulo Temporal en su Totalidad

Un estudio realizado por Sanfilipo y col. (2002) ha podido hallar una correlación entre el volumen total del LT y la esquizofrenia, limitado eso si a la materia gris. Otros trabajos no han hallado correlaciones significativas (DeLisi y col. 1991; Di Michele y col. 1992; Hoff y col. 1992; Colombo y col. 1993; Vita y col. 1995; Sullivan y col. 1996), posiblemente debido a la falta de diferenciación entre materia gris y blanca, en algunos casos, y a la poca sensibilidad de los instrumentos de medición utilizados.

Dos estudios han encontrado relaciones entre el volumen del LT y el rendimiento cognitivo en esquizofrénicos (no en controles). Vita y col. (1995) encontraron una alteración en la precisión en nominación de imágenes, relacionada

con un menor volumen del LT, en pacientes crónicos (esta parecería ser una alteración específica del LT, pues no se ha observado en los estudios del CPF). Por su parte Hoff y col. (1992) han hallado una relación entre el volumen del LT y la concentración-velocidad en pacientes de primer episodio. Las alteraciones entre nominación de imágenes y el LT son específicas, y no se han visto relaciones con alteraciones en el LF (Vita y col. 1995).

La relación entre el volumen del LT y el CI no está del todo clara, si bien se ha podido comprobar en hombres y mujeres control, y en pacientes femeninas, en pacientes masculinos esta correlación se interrumpe (Flaum y col. 1994).

Tanto en el caso del LT como en los casos anteriores, no faltan investigaciones contradictorias (dentro de la propia investigación y entre si). Hasta ahora hemos citado investigaciones que demostraban una correlación positiva, pero también hay muchas que no han podido hallar dichas correlaciones.

Otros trabajos no han hallado correlaciones positivas entre el volumen del LT y los déficits cognitivos específicos de la esquizofrenia (De Lisi y col. 1991; Di Michele y col. 1992; Seidman y col. 1994; Maher y col. 1995; Sullivan y col. 1996; Sanfilipo y col. 2002). Torres y col. (1997) no ha hallado correlaciones entre el LT y el rendimiento en tests de memoria verbal y no verbal, tanto en pacientes como en el grupo control. Por último, Colombo y col. (1993) no han hallado correlaciones alteraciones significativas del LT en pacientes con

alteraciones severas de memoria a corto plazo, y atención-concentración. Estos resultados contradictorios se deben probablemente, a que muchas de las áreas estudiadas se ven influenciadas de manera más evidente por el LF, o también cabe la posibilidad de que áreas más específicas del LT sean las que intervienen en dichas áreas.

#### D) Giro Temporal Superior

Un mayor volumen del GTS izquierdo está relacionado con una mayor precisión en tareas de nominación de imágenes en pacientes (Vita y col. 1995). Un mayor volumen de la materia gris del GTS posterior correlaciona a su vez con una mejor abstracción-categorización (Nestor y col. 1993), posiblemente porque esta área (que incluye el área de Wernicke) participa en tareas de lenguaje y comprensión verbal. Por ello los autores sostienen que estas alteraciones lingüísticas tienen un papel crucial en las alteraciones típicamente esquizofrénicas en áreas como la fluencia verbal semántica, abstracción-categorización, y nominación de imágenes. Otros autores como Sanfilipo y col. (2002) no han hallado estas correlaciones entre el GTS posterior y la fluencia verbal.

Como ha pasado en otras áreas, el estudio del GTS también da resultados diferenciales en pacientes y en grupos control. Gur y col. (2000b) sostiene que un mayor GTS se relaciona con atención en hombres sanos, y con memoria espacial en mujeres sanas. Sanfilipo y col. (2002) a su vez ha encontrado relaciones con una mayor velocidad de procesamiento.

En resumen, podemos sostener que posiblemente un procesamiento verbal más eficiente y mejor integrado, produce a su vez un procesamiento más veloz y eficaz, y mejora a su vez el rendimiento cognitivo en general.

#### E) Lóbulo Temporal Medial

Dentro de esta área, el giro parahipocampal es una zona en la cual se han encontrado correlaciones significativas con la esquizofrenia en numerosas investigaciones. Un mayor GPH se relaciona con una mayor inteligencia verbal en pacientes de primer episodio (Hoff y col. 1992; DeLisi y col. 1991), y en crónicos (DeLisi y col. 1991).

Surgen resultados contradictorios, nuevamente, Sanfilipo y col. (2002) hallaron una correlación inversa entre el volumen del GPH derecho e inteligencia verbal en pacientes crónicos masculinos. Esta correlación, parecería indicar que el aumento del GPH derecho sería una manifestación de la asimetría normal del lóbulo temporal posterior (debida al lenguaje) a favor de un volumen mayor del hemisferio izquierdo. En otras áreas del cerebro también se han observado correlaciones inversas en hombres esquizofrénicos, en comparación con el resto de grupos. En este caso, esta relación entre el GPH derecho y el CI verbal es específica de la esquizofrenia, pues no se ha observado en sujetos control. Otros autores han hallado correlaciones entre el volumen del GPH derecho y un mejor rendimiento en el test de Stroop, en la sección color-palabra, en pacientes crónicos (Krabbendam y col. 2000), con el aprendizaje asociativo en esquizofrénicos (de primer episodio

y crónicos) (De Lisi y col. 1991), abstracción-categorización en pacientes crónicos masculinos (Nestor y col. 1993), y memoria de historias en pacientes de primer episodio (De Lisi y col. 1991). Todas estas correlaciones fueron específicas de la esquizofrenia, no observándose en grupos control, lo cual parece indicar el importante papel que juega el GPH derecho en las funciones cognitivas en esta patología.

Otros autores han investigado correlaciones con áreas como la amígdala, el hipocampo, el GPH como sistema límbico y no encontraron correlaciones (Hoff y col. 1992). Sin embargo, existe un importante número de investigaciones sobre el hipocampo, el complejo amígdalo-hipocampal y sus relaciones con los déficit cognitivos. A pesar de este importante número, solo una de ellas ha encontrado una correlación positiva del volumen de materia gris hipocampal, en esquizofrénicos de ambos sexos (Gur y col. 2000b). Esta correlación es menos “fuerte” en pacientes de primer episodio que en crónicos (De Lisi y col. 1991). Posiblemente esta ausencia de correlación hipocampo-esquizofrenia, se deba en gran parte a esta especificidad del volumen de la materia gris, pues en estas investigaciones se careció de los instrumentos de medición lo suficientemente precisos.

En animales con lesiones hipocampales, se produce un síndrome muy similar a la esquizofrenia (Schmajuk, 1987; Lipska y Weinberger, 2002). Por otro lado, como por otra parte es evidente, el hipocampo juega un papel importante en las tareas mnésicas, y las

alteraciones en el volumen del mismo se relacionan con el desempeño en ese tipo de tareas, tanto en pacientes como en sujetos sanos. Un mayor volumen (bilateral) del hipocampo se relaciona con mejor memoria verbal y espacial en ambos sexos, ya sean pacientes o sujetos sanos (Gur y col. 2000b). Goldberg y col. (1994) ha estudiado un grupo de gemelos homocigóticos discordantes en cuanto al diagnóstico de esquizofrenia. Ha hallado una correlación consistente entre la diferencia en el volumen del hipocampo izquierdo intra-par, y su rendimiento en memoria de historias. Mientras que un mayor volumen bilateral del hipocampo se relaciona con memoria verbal en pacientes, en sujetos sanos una mejor memoria verbal se relaciona en cambio con un menor volumen del hipocampo derecho (Sanfilipo y col. 2002).

También existen correlaciones entre el hipocampo y funciones ejecutivas y motoras en pacientes de primer episodio (Bilder y col. 1995; Szeszko y col. 2002). Las correlaciones (en ambos géneros) entre hipocampo (anterior) y función ejecutiva son aún más consistentes que con funciones motoras y con el CI general, según el estudio de Bilder y col. (1995).

En pacientes psicóticos de primer episodio, el mayor hipocampo anterior se relaciona con mejor función ejecutiva y motora (mayor correlación que con el lenguaje o la memoria) en hombres, en mujeres no se observaron correlaciones significativas pero si una cierta “tendencia” a una mejor memoria (Szeszko y col. 2002).

En los estudios de Bilder y col. (1995) y Szeszko y col. (2002) se ha

estudiado la función ejecutiva a través de la perseveración y el control inhibitorio, obteniendo correlaciones significativas con el hipocampo, sin embargo otros estudios que han puesto el énfasis en las categorías abstracción y categorización de la función ejecutiva, no han hallado correlaciones con dicha área (Néstor y col. 1993).

Como en otros casos, existe una multitud de resultados contradictorios entre los distintos grupos (pacientes de primer episodio, crónicos, hombres, mujeres, sujetos sanos, etc...). Una teoría que nos puede auxiliar para tratar de ordenar esta información "caótica" es la del papel del hipocampo en el funcionamiento de los circuitos frontales. Varios autores han resaltado la importancia del déficit en el circuito fronto-límbico en la esquizofrenia (Lipska y Weinberger, 2002). Tal vez por ello se han establecido correlaciones entre el hipocampo y varias funciones supuestamente frontales, varias de ellas consideradas funciones cognitivas superiores (que presentan déficit en esquizofrénicos).

Por último, podemos citar la amígdala como un área que también ha interesado a los investigadores. Gur y col. (2000b) han hallado un menor volumen amigdalario en hombres esquizofrénicos, y un mayor volumen en mujeres esquizofrénicas, sin hallar correlaciones con ninguna función cognitiva. Por otro lado, otros investigadores como E. Fernández Egea y col. (2007) han señalado la disparidad de resultados en torno a la amígdala en la esquizofrenia. Por un lado se hallan alteraciones estructurales, por otro en técnicas de neuroimagen se ve tanto hipo-

activación, como normoactivación como hiperactivación. También teoriza acerca de la importancia de la amígdala en las alteraciones emocionales de la esquizofrenia (y en el reconocimiento facial-emocional) pero no puede obtener resultados concluyentes.

##### 5) LÓBULOS PARIETAL Y OCCIPITAL

Pocos estudios han investigado estos lóbulos y su relación con la esquizofrenia. Uno de estos estudios es de Sullivan y col. (1996), quienes no hallaron correlaciones entre la esquizofrenia y el volumen de la materia gris, ni de la materia blanca de dichos lóbulos, ni con 4 dominios cognitivos estudiados.

##### 6) GANGLIOS BASALES

Un trabajo, realizado por Stratta y col. (1997) han realizado una investigación intentando corroborar su hipótesis: la interrupción de las conductas dirigidas a fin, y la disfunción ejecutiva en la esquizofrenia, son causadas por anomalías en los núcleos estriados. En efecto, el rendimiento cognitivo, medido a través del test de Weschler, fue menor en aquellos sujetos con un menor volumen de los GB. Los esquizofrénicos, a su vez, tuvieron menores volúmenes del núcleo estriado derecho, núcleo caudado izquierdo y putámen izquierdo comparado con los sujetos sanos. Un menor putámen izquierdo y un menor complejo putámen-núcleos accumbens también diferenció a los de menor rendimiento en la escala de Weschler. En esta línea, los sujetos sanos y los esquizofrénicos con un

buen rendimiento en el WAIS obtuvieron volúmenes similares en las áreas estudiadas. A su vez, no se observaron relaciones significativas entre el rendimiento en el test, y el consumo de neurolépticos (que alteran el volumen de los GB, Chakos y col. 1994). De todos modos, no queda clara la relación entre los GB y el rendimiento en el test de WAIS en sujetos sanos, ni la especificidad de dicha correlación en la esquizofrenia. De Lisi y col. (1991) han estudiado los volúmenes de los núcleos caudados (NC) y los núcleos lenticulares (NL), en pacientes de primer episodio (PPE), crónicos, y en un grupo de control neurológico. Hallaron que los pacientes crónicos tenían un mayor NC que los PPE, pero ninguno se diferenció significativamente del grupo control, ni tampoco se hallaron correlaciones significativas entre el rendimiento cognitivo del sujeto y las áreas estudiadas.

A su vez, Flaum y col. (1994) han estudiado los NC y el putámen en relación con el CI. La única correlación significativa obtenida ha sido entre un mayor volumen del putámen izquierdo y un mayor CI en pacientes femeninas.

También existen relaciones entre los núcleos estriados (NE) y la utilización de información redundante. Maher y col. (1995) ha hallado una correlación negativa entre el NE y la memoria con ayuda del contexto (¿causado talvez por el uso de neurolépticos?), pero no así con tareas motoras (Manschreck y col. 2000).

En una investigación realizada con la finalidad de establecer las relaciones entre las variables estructurales y neuropsicológicas con la edad de comienzo de la esquizofrenia (ECE).

Una ECE menor se correlacionó con una peor abstracción-categorización, mayores volúmenes de los NC y NL, y un menor tálamo. Hallaron como predictores de una menor ECE un peor aprendizaje, un mayor NL y un menor tálamo. Sin embargo, cuando fueron controladas otras variables como la medicación, la duración de la enfermedad, etc... los predictores hallados fueron una menor flexibilidad cognitiva y abstracción, un menor tálamo y un mayor NC.

## 7) CEREBELO

Si bien algunos autores apuntan que el tamaño del cerebelo no presenta alteraciones en pacientes masculinos (Nopoulos y col. 1999; Levitt y col. 1999), pero si hay alteraciones en la vérnix en pacientes masculinos, relacionándose una reducción de la vérnix anterior con un menor CI general y verbal (Nopoulos y col. 1999). A su vez se observa una importante asimetría (favorable al hemisferio izquierdo) de la materia gris, y también una relación entre el volumen de materia blanca del vérnix y la memoria lógica, a mayor volumen peor rendimiento (Levitt y col. 1999). Todas estas alteraciones son específicas de la esquizofrenia.

También existen algunos elementos específicos a la esquizofrenia, y en particular a hombres. Algunos patrones que se observan en pacientes sanos y en mujeres esquizofrénicas no se observan en pacientes masculinos. Estos patrones son: una correlación entre un mayor volumen del cerebelo (bilateral) y un mejor desempeño cognitivo (CI) (Flaum y col. 1994) y neuropsicológico (escalas visuo-espaciales y de memoria) (Szeszko y col. 2003).

## 8) MESENCÉFALO

Una investigación realizada por Nopoulos y col. (2001) ha hallado una correlación significativa entre un menor volumen total del mesencéfalo y la presencia de esquizofrenia en hombres, si bien no halló relación entre este volumen y el CI.

## 9) ASIMETRÍA CEREBRAL

De Lisi y col. (1997) han estudiado las asimetrías hemisféricas frontales, temporales y occipitales, y las secciones de la fisura de Silvio (anterior, horizontal y vertical). Los PPE de ambos géneros mostraron una disminución de la asimetría normal de los lóbulos temporal y occipital, así como una disminución del hemisferio izquierdo y de la asimetría del segmento horizontal de la cisura de Silvio. La asimetría occipital tuvo un comportamiento inesperado, teniendo un mejor y más complejo lenguaje expresivo aquellos que tenían una asimetría más “anormal”. También inesperado fue comprobar que las alteraciones en la asimetría en la cisura silviana no tuvieron una correlación significativa con el lenguaje y si con otras funciones cognitivas como la atención sostenida. En sujetos normales se dio un perfil similar, y además se observó una relación positiva entre asimetría y memoria no verbal. Otras relaciones observadas son: asimetrías silvianas con fluencia verbal, asimetrías frontales con memoria verbal y habilidad no verbal, asimetría temporal con memoria verbal.

Hoff y col. (1992) ha estudiado la asimetría hemisférica en la longitud del surco lateral, que a su vez se relaciona con el plano temporal (área de especial relevancia en el lenguaje). En sujetos sanos no halló correlación entre cognición y lateralización, ni halló relaciones entre el grado de lateralización y el lenguaje ni en PPE, ni en sujetos sanos. Si que ha hallado en PPE una disminución de la asimetría normal en mujeres, y no en hombres. Por otro lado, dentro del grupo de pacientes, quienes tenían una asimetría menos “normalizada” tenían un mejor desempeño cognitivo verbal, ejecutivo y espacial.

En general, podemos señalar también que las alteraciones en la asimetría normal suelen tener una cierta tendencia: disminución de regiones temporales izquierdas y frontales derechas, reducción de la sustancia gris del giro temporal anterior y agenesia del cuerpo calloso (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

Resulta llamativo el hecho de que los esquizofrénicos diestros, manifiesten menores déficits de tipo neuropsicológico que los no-diestros (zurdos o bilaterales), alrededor de 0.5 ds (Bilder y col. 2000). Estos mismos autores hallaron que sujetos diestros, con menores déficits cognitivos (CI normal o casi normal) tenían también menos probabilidades de cronicación. La explicación estaría en las alteraciones (ya mencionadas) en la asimetría cerebral normal, y sus consecuencias respecto a la especialización neuroanatómica.

## 10) DOPAMINA Y CIRCUITOS DOPAMINÉRGICOS

Como ha sido expuesto, las alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia son diversas y complejas. Resulta lógico el intento de muchos autores por tratar de explicar las mismas a partir de un grupo reducido de alteraciones “de base” que sean “causa” del resto de déficits. Un interesante enfoque, propuesto por autores como Laviolette (2007) sostiene que las alteraciones dopamínicas (observadas en la esquizofrenia) serían una de las principales causantes de los déficits cognitivos, las alteraciones en el funcionamiento de los circuitos corticales y subcorticales, los déficits cognitivos (aprendizaje, modulación emocional, memoria...) y los patrones de neurodesarrollo diferenciales observados en esta patología. En efecto, la dopamina juega un importante papel en la regulación de los circuitos implicados en el aprendizaje emocional, la memoria y la percepción; interviene también en el funcionamiento de los circuitos córtico – mesencefálicos - límbicos, implicados en el aprendizaje, la memoria y las emociones; también se destaca el papel de este neurotransmisor en el funcionamiento de los circuitos córtico – prefrontal - amigdalares implícitos en el procesamiento emocional (Laviolette, 2007). Debido a la importancia de los circuitos dopaminérgicos en el funcionamiento de los circuitos cortical-subcorticales, así como de áreas cerebrales y funciones cognitivas especialmente relevantes en los déficits esquizofrénicos y las alteraciones observadas respecto del neurodesarrollo (Laviolette, 2007).

## TEORÍAS EXPLICATIVAS NEUROPSICOLÓGICAS

Algunos autores sostienen que la esquizofrenia entraña interrelaciones interrumpidas entre las áreas corticales de asociación heteromodal, y con el sistema límbico, los ganglios basales y el tálamo. Como resultado, se da un fallo en el procesamiento de la información que se manifiesta a través de alteraciones en las funciones cognitivas superiores (Pearlson y col. 1996).

Otros autores se han concentrado en áreas prefrontales temporolímbicas, en cuanto a alteraciones estructurales y de su conectividad funcional (Weinberger y Lipska, 1995) así como a las interacciones prefronto-temporolímbicas con los núcleos estriados ventrales (Buchsbaum, 1990; Carlsson y Carlsson, 1990; Grace, 1991; Gray, 1995, 1998; Csernansky y Bardgett, 1998; O'Donnell y Grace, 1998).

Las alteraciones respecto a la dismetría cognitiva también son importantes (Andreasson y col. 1996, 1998, 1999), un deficiente procesamiento, selección, recuperación, coordinación y respuesta de la información, a causa de la interrupción del circuito cortico-cerebelar-tálamo-cortical, que juega un importante papel en la coordinación de estos procesos motores y cognitivos (Schmahmann 1991, 1996, 1997; Schmahmann y Sherman, 1997; Middleton y Strick, 1994, 2000).

Respecto al género, se ha encontrado que en pacientes masculinos, las alteraciones cognitivas son mayores,

el proceso degenerativo es más severo. También se ha encontrado que las alteraciones son más focalizadas y más lateralizadas que en mujeres (Gopal y Variend, 2005).

Las teorías que se fundamentan en alteraciones que se basan en alteraciones en el cortex prefrontal tienen también sus detractores, algunos autores sostienen que las alteraciones observadas no son lo suficientemente importantes como para explicar la magnitud sintomática. Graybiel (1997) propone un modelo en el enfocado hacia las alteraciones en los ganglios basales y los circuitos neuronales paralelos que los conectan con el neocortex, incluyendo eferentes a) del cortex prefrontal hacia el núcleo caudado, b) cortex motor con el putámen, y c) del cortex límbico con el núcleo accumbens. Se sostiene que el papel de los ganglios basales en la conducta consiste en la generación de patrones cognitivos respecto a conductas que impliquen pensamiento, movimiento y emociones.

Relacionados con los déficits en los circuitos a), b) y c) respectivamente; el resultado de estos procesos serían entonces los síntomas cognitivos, negativos y psicóticos de la esquizofrenia.

También se ha descubierto como la pérdida de células talámicas (ya sea como una patología primaria, o secundaria a otra patología cortical o subcortical) puede llevar a la desintegración de los procesos de pensamiento en la esquizofrenia debido a la falla del tálamo para inducir la oscilación de los grandes conjuntos de neuronas corticales y talámicas que permitiría el funcionamiento integrado de las diversas

áreas del cerebro, como un todo funcional.

Las alteraciones en el lenguaje esquizofrénico han sido descritas desde los primeros trabajos y definiciones de la enfermedad, desde Kraepelin hasta nuestros días. Es uno de los elementos semiológicos más notables y más “detectables” en casi cualquier evaluación de la enfermedad. Por ello, algunos autores han hecho hincapié en la importancia de dichas alteraciones, como elemento de causación principal. Las alteraciones en la asimetría cerebral de las áreas del lenguaje, debido (según algunos autores) a una predisposición genética, son la causa de estas alteraciones lingüísticas, y por ende de la esquizofrenia (Crow, 1989, 1990, 1993, 1995).

Las investigaciones muestran una relación entre el volumen cerebral y la inteligencia general, así como algunas funciones cognitivas específicas en sujetos normales, y en mujeres esquizofrénicas, pero no así en hombres esquizofrénicos (Antonova y cols. 2004).

El aumento de tamaño del tercer ventrículo, suele relacionarse con déficits en abstracción y flexibilidad cognitiva (¿funciones frontales? Pre-frontales) lenguaje y atención-concentración (Antonova y cols. 2004). A su vez, un aumento significativo en los ventrículos laterales se vincula en mujeres esquizofrénicas (no en hombres) con déficits en velocidad psicomotriz y en atención-concentración. Las áreas arco-corticales (no paleocorticales) se relacionan a su vez con las funciones ejecutivas en ambos sexos (Antonova y cols. 2004).

El lóbulo temporal, el hipocampo y el giro parahipocampal se relacionan con la precisión y velocidad en la realización de tareas, memoria y funciones ejecutivas, comprensión verbal y abstracción-categorización, respectivamente. Algunas relaciones entre áreas temporales mediales y funciones neuropsicológicas, parecen ser específicas en la esquizofrenia, pues no se observan en sujetos normales. El tamaño de los núcleos estriados están relacionados con las conductas dirigidas a fin, pero no con perseveración. La materia blanca de la vérnix está relacionada con déficits lingüísticos y memoria verbal inmediata (Antonova y cols. 2004).

## REHABILITACIÓN

A lo largo de este artículo hemos se ha expuesto las evidencias y teorías respecto a los déficits cognitivos y neuropsicológicos de la esquizofrenia, el paso siguiente es el intento de utilización de dichos conocimientos para la rehabilitación de estos pacientes. En las últimas décadas, y en concordancia con los avances en el conocimiento de los mencionados déficits, se han ido desarrollando un número importante de técnicas de rehabilitación cognitivas en la esquizofrenia. Las técnicas de rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia se basan en una serie de supuestos teóricos que las sustentan y las motivan (Bellack y cols. 1999):

- 1- Existe una relación causal entre los déficits a nivel neurocognitivo y el funcionamiento social deficitario en la esquizofrenia.

- 2- Mediante una mejora a nivel cognitivo puede efectuarse una mejora también en las esferas social y psicopatológica.
- 3- La mejora significativa a nivel cognitivo es posible.

A su vez, pueden clasificarse según su finalidad:

- i. Restitución.
- ii. Compensación.

Y también según el tipo de técnicas utilizadas en la práctica de determinadas tareas (Twamley y cols. 2003)<sup>α</sup> :

- 1- Práctica de tareas automatizadas (0.42).
- 2- Práctica de tareas orientadas estratégicamente (0.23).
- 3- Práctica de tareas automatizadas asistidas por ordenador (0.49).
- 4- Práctica de tareas orientadas estratégicamente asistidas por ordenador (0.38).
- 5- Estudio de la adaptación ambiental (1.22).

La práctica de tareas automatizadas busca mejorar el nivel en áreas como atención, vigilancia, abstracción verbal, aritmética y habilidades visoespaciales. A su vez la práctica de tareas orientadas estratégicamente hace hincapié en aspectos relativos a funciones típicamente afectadas en esta patología (funciones ejecutivas, flexibilidad cognitiva, procesamiento pre-atencional, planificación, coherencia y relevancia del discurso,

<sup>α</sup> Nota: los T.E. (Cohen) obtenidos en la mencionada investigación a través de un meta-análisis (Twamley y cols. 2003).

alteraciones del pensamiento, resolución de problemas interpersonales, desorganización y reconocimiento social de indicaciones – “social cue recognition”-), algunas de las cuales se suele relacionar también con el funcionamiento de áreas frontales y prefrontales -fundamentales en la elaboración y ejecución de estrategias- (Twamley y cols. 2003). Finalmente, los estudios de adaptación ambiental utilizan estrategias que permiten la mejora de habilidades socialmente funcionales, requeridas para la vida diaria de los pacientes, mediante técnicas compensatorias que otorguen estrategias alternativas que compensen sus déficits. Por ejemplo la realización de listas de tareas, asistencia organizacional, temporizadores para la realización de determinadas conductas, orientadas a la mejora de la adaptación ambiental del paciente (medicación, socialización, área laboral, etc...). A su vez se puede dividir este tipo de intervenciones entre las que desarrollan técnicas de asistencia ambiental “externa” (por ejemplo temporizadores o listas de tareas) e “interna” (por ejemplo la repetición de determinadas pautas, o consignas que ayuden en determinadas tareas). En ambos casos la capacidad de generalización y el mantenimiento de los logros obtenidos son limitados. Estos estudios han obtenido resultados promisorios observándose mejoras significativas respecto a la sintomatología positiva, negativa, funcionamiento en la comunidad, motivación, funcionamiento “global” y porcentajes de hospitalización (Twamley y cols. 2003). No es de extrañar por ende el gran T.E. obtenido.

En los últimos años ha tenido un gran desarrollo la introducción de una gran variedad de intervenciones asistidas por ordenador, por diversos motivos principalmente la utilidad del trabajo mediante estas herramientas, y la accesibilidad de las mismas (económica y logísticamente), así como la existencia de personal capacitado para el diseño e implementación de estas intervenciones. La eficacia de este tipo de intervenciones (como siempre, en combinación con otras) ha sido demostrada en numerosos estudios, entre ellos el de Bellucci y cols. (2003). En dicho estudio se demuestra la utilidad de estas intervenciones para la reducción de la sintomatología negativa y la mejora cognitiva (especialmente en cuanto a memoria verbal y atención) a través de un programa denominado CACR (rehabilitación cognitiva asistida por ordenador).

También estas intervenciones son de gran utilidad en otro tipo de áreas más específicas y de gran importancia en la esquizofrenia como es el reconocimiento emocional facial. Un estudio (Wölmer y cols. 2005) que ha comparado 3 tipos de intervención: TAR (una intervención asistida por ordenador orientada a la mejora del reconocimiento emocional), PRC (programa de rehabilitación cognitiva), y TU (tratamiento usual). Mientras el TAR ha obtenido significativas mejoras en el reconocimiento emocional facial (cercanas al nivel de sujetos sanos), los sujetos bajo el programa PRC obtuvieron mejoras en memoria verbal (pero no en el reconocimiento emocional facial), y el TU no registró mejoras en ninguna de las áreas señaladas (Wölmer y cols. 2005).

En términos generales, este tipo de intervenciones tienen algunas ventajas no desdeñables, principalmente de tipo logístico (posibilidad de trabajar con un mayor número de pacientes, con menos personal, posibilidad de trabajar a distancia o en ausencia del profesional, etc...), de tipo práctico (nuevas herramientas y posibilidades) que abren un abanico de posibilidades antes impensables, y a ello debe agregarse, obviamente, la eficacia demostrada por estos métodos.

La metodología conocida como “error less” ha sido también introducida en el trabajo con este tipo de pacientes, dando excelentes resultados por ejemplo respecto a las habilidades aplicadas a la resolución de problemas sociales (Kern y cols. 2005). En el caso de la esquizofrenia, en donde la motivación y la escasa capacidad de tolerancia a la frustración, juegan un papel de gran importancia, este tipo de metodologías que minimizan las frustraciones y otorgan “pequeños premios”, pueden resultar de gran utilidad. Y si por otra parte se tiene en cuenta que estas técnicas se basan fundamentalmente en habilidades “procedurales” (memoria y aprendizaje procedural) y que este tipo de habilidades están generalmente preservadas en estos pacientes, se observa otro punto a favor pues se puede trabajar mediante estrategias que compensen los déficits objetivados en otras áreas (aprendizaje verbal, memoria, etc...) y pese a ello se puedan obtener progresos significativos (Kopelowicz y Liberman, 2006).

Un enfoque más reciente y adecuado para establecer los principales déficits cognitivos en la esquizofrenia es el denominado MATRICS (medición y

tratamiento para la mejora cognitiva en la esquizofrenia) que incluye una batería cognitiva estandarizada (MCCB) que mide las áreas cognitivas más destacables y proporciona también un índice (puntaje) general (Kern y cols. 2008). Es un modelo utilizado tanto para la evaluación como para la rehabilitación e investigación. Este enfoque establece entonces, que las categorías cognitivas más destacadas en el estudio de la esquizofrenia son (Kern y cols. 2008, McGurk y cols. 2007, Nuechterlein y cols. 2008):

- 1) Atención-vigilancia.
- 2) Velocidad de procesamiento.
- 3) Memoria de trabajo (verbal y no verbal).
- 4) Memoria y aprendizaje verbales.
- 5) Memoria y aprendizaje visual.
- 6) Razonamiento-resolución de problemas.
- 7) Cognición social.

Respecto al género y la edad, se observan algunas diferencias que llaman la atención. La variable edad, por ejemplo, reduce paulatinamente el rendimiento general y en todos los dominios cognitivos excepto en el de “cognición social” (Kern y cols. 2008). Respecto a la variable género, los hombres parecen tener mejores rendimientos en las áreas 2, 3, 5, 6 y en el puntaje total (levemente), mientras que las mujeres rinden mejor en las áreas 1, 4 y 7. Por último, el nivel académico influyó positivamente (como era de esperarse) en todas las áreas y en forma más leve en las áreas 6 y 7 (áreas “sociales”) (Kern y cols. 2008). Este es actualmente el modelo más aceptado y bajo el cual trabajan la mayoría de investigadores que se dedican a esta área.

Otro meta-análisis más reciente y de gran “impacto” es el realizado por McGurk y cols. (2007) que arroja resultados algo distintos del anterior. Con este tipo de intervenciones se obtuvieron los siguientes T.E. en las principales variables analizadas respecto a la mejora de los pacientes:

- Mejoras cognitivas, 0.41
- Funcionamiento social, 0.36.
- Sintomatología, 0.28.

En términos generales este estudio brinda una visión positiva de la rehabilitación cognitiva, pues en el área cognitiva se obtienen mejoras significativas (0.41) así como en 6 de las 7 áreas propuestas según el MATRICS (0.39 a 0.54). Además de ello se observan mejoras moderadas respecto a la sintomatología y algo mayores respecto al funcionamiento social.

Respecto a los déficits cognitivos, no existe un perfil único y homogéneo de los mismos (Sociedad española de psiquiatría, 1998). La memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la capacidad de aprendizaje-memoria son algunos déficits que parecen tener una especial importancia, dado su papel central en el funcionamiento de otras habilidades cognitivas que se apoyan en las primeras (por ejemplo la memoria de trabajo afecta a las funciones ejecutivas) (Bellack y cols. 1999). Aunque también hay algunos autores que sostienen que los déficits más significativos, globales y característicos en esta patología se refieren a las habilidades sociales, mientras que los déficits cognitivos típicamente estudiados (memoria, atención, etc...) son mucho más difusos e inespecíficos (Blanchard y Neale, 1994).

Algunos autores otorgan a los déficits cognitivos “de base” un rol fundamental en la capacidad de rehabilitación y recuperación funcional de los pacientes, pues (por ejemplo en la esfera laboral, muy trabajada) se ha hallado que dichos déficits marcan de manera significativa las posibilidades de recuperación del paciente, posiblemente debido a la influencia de las mismas en la capacidad de aprendizaje de nuevas habilidades requerida para este proceso de “rehabilitación funcional” (Bell y Bryson, 2001).

La relación entre cognición y habilidades sociales es una de las “zonas oscuras” relativas a los últimos avances. Están bien documentadas las alteraciones cognitivas (habilidades cognitivas “clásicas”: memoria, funciones ejecutivas, etc...) y también son reconocidas y demostradas desde los inicios de la psicología y psiquiatría modernas, las alteraciones y déficits sociales de los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, no está del todo claro si hay una relación (y como se produce esa relación) entre estas dos facetas sintomáticas. Algunos autores sostienen que los déficits en atención, verbales y en memoria son la base de los déficits sociales, pues para un correcto funcionamiento social es necesario “atender” al interlocutor, comprenderle, utilizar información contextual-histórica, etc. (Bellack y cols. 1999)... Otros autores dan mayor importancia a los déficits emocionales, especialmente en el reconocimiento emocional (Heimberg y col. 1992), aunque este punto no ha sido claramente demostrado experimentalmente, excepto en pacientes crónicos (Bellack y col. 1996).

Es largamente documentada la relación existente entre esquizofrenia y déficits en el reconocimiento emocional, déficits que tienen una moderada estabilidad en el transcurso de la enfermedad (Addington y Addington, 1998). Se hallaron correlaciones entre los mismos y síntomas psicóticos (Addington y Addington, 1998), como son las conductas bizarras (Poole y col. 2000), alucinaciones, alteraciones del pensamiento (Kohler y col. 2000) y síntomas negativos como la alogia (Kohler y col. 2000) y anergia (Mueser y col. 1996). Estos déficits a su vez tienen correlaciones significativas con dos aspectos muy importantes de la rehabilitación funcional de estos pacientes, como son el rendimiento laboral y la capacidad de vida realizar una vida independiente (Kee y cols. 2003). En general se observaron correlaciones con diversos aspectos del funcionamiento social, como ser adaptación conductual, competencia social, capacidad de enjuiciamiento social, habilidades conversacionales, higiene personal, conducta sexual, etc... Pareciera ser que el procesamiento emocional ejerciera un papel importante entre las habilidades neuropsicológicas “de base” y el éxito de las mismas en una adaptación funcional-social adecuada al entorno (Kee y cols. 2003).

Resulta curioso que la duración de los programas de rehabilitación no muestren una correlación significativa con el nivel de mejora en las destrezas, aunque algunos autores sugieren que si podría tener relación con la persistencia de estas mejoras a lo largo del tiempo (Krabendam y Aleman, 2003). También parecería haber una mejora en la sintomatología paralelamente a las mejoras cognitivas

exhibidas (Medalia y col, 1998). Y también se hallaron mejoras en la autoestima de los pacientes (Wykes y col. 1999).

No todas las habilidades cognitivas, sin embargo, parecen mejorar del mismo modo. Algunos autores señalan en especial las funciones ejecutivas como muy resistentes a la mejora a través del entrenamiento, estando este déficit relacionado con anomalías en el córtex prefrontal dorsolateral (Bellack y cols. 1999), si bien otros autores difieren respecto a este punto. A pesar de que en los últimos años las técnicas de rehabilitación cognitiva se han diversificado, en su mayoría se basan en el supuesto de la restitución de la función, tanto en el caso de la esquizofrenia como de la mayoría de enfermedades mentales (Bellack y cols. 1999). Si bien es ampliamente demostrado que puede mejorarse cognitivamente a los pacientes, no parece del todo claro que esta mejora sea “esencial” respecto a su rehabilitación (Bellack y cols. 1999). Está claro que hasta el momento no existe ninguna intervención psicosocial, farmacológica, neuropsicológica o de ningún tipo que pueda eliminar la esquizofrenia o cualquier otra patología mental (Bellack y cols. 1999). Los modelos de abordaje del tipo “compensatorio” suelen dar mucho mejor resultado en pacientes esquizofrénicos que los de tipo “restauratorio”. Si el sujeto puede diversificar sus estrategias de modo que pueda evitar situaciones que expongan sus deficiencias en áreas como memoria, verbal, etc... entonces su funcionamiento social será más adecuado y sano. Por ejemplo, es ampliamente aceptado que en tareas sobre-aprendidas, el proceso de automatización concomitante baja las

exigencias sobre otras áreas como la memoria de trabajo (Ericsson y Hastie, 1994). Mediante el sobre-aprendizaje de ciertas habilidades requeridas para la vida diaria puede entonces resultar de gran utilidad, pese a que las deficiencias cognitivas sigan poniendo en apuros al sujeto ante situaciones nuevas que exijan sus habilidades (Bellack y cols. 1999).

Respecto a las áreas o habilidades cognitivas a rehabilitar, hay también diferentes posturas. La más extendida es aquella que evalúa las habilidades de los pacientes en comparación con los sujetos sanos, y en las áreas donde se observan déficits significativo es en las que se trabaja. Se parte del presupuesto de que estos déficits son los causantes de las importantes limitaciones a nivel funcional que presentan los pacientes. Sobra decir que este modelo presenta algunos inconvenientes: a) algunas de las áreas cognitivas rehabilitadas deben tener mejoras muy significativas para poder obtener mejoras muy leves a nivel "funcional"; y b) muchas de las áreas cognitivas a rehabilitar resultan imposibles de mejorar debido a la conformación del sujeto (a nivel cerebral, genético, etc...) (Bellack y cols. 1999).

En resumen se puede indicar que es posible la mejora a nivel cognitivo en la esquizofrenia, mediante técnicas que mejoren la predisposición, motivación, el esfuerzo, práctica, y el provisionamiento de técnicas específicas; estas mejoras observan un cierto nivel de generalización (a nivel de la misma habilidad cognitiva en diferentes tareas, pero no así respecto a funciones cognitivas "superiores"), aunque no se ha demostrado consistentemente que los mismos se

mantengan en el tiempo, ni que repercutan de manera significativa en la calidad de vida de los pacientes (su integración social, su sintomatología, etc...) (Bellack y cols. 1999). Respecto a este punto existe una investigación que resulta particularmente lapidaria (Spaulding y col. 1999b), en la misma se concluye que las mejoras observadas no son diferentes de las que pudiera obtener un sujeto cualquiera practicando una tarea nueva cualquiera, y además que no existe evidencia alguna de que dichas mejoras otorguen beneficio alguno a nivel ecológico-social.

Parece haber un acuerdo bastante generalizado respecto a que la mejoría de la esquizofrenia, su evolución, son fenómenos multidimensionales (sintomático, social, laboral) con escasas correlaciones entre las mismas (Carpenter y Strauss, 1991). Sin embargo, existen elementos que nos sugieren que esta conclusión no es del todo acertada.

Las intervenciones de tipo psicosocial, enfocadas directamente hacia la mejora de las habilidades sociales, y especialmente aquellas en las que se utiliza un enfoque multidisciplinario, son las que han obtenido mejores resultados. Spaulding y col. (1999b) han señalado una mejora en las habilidades sociales de los pacientes que participaban en este tipo de programas. Y yendo a aspectos más concretos, mejoras en el área laboral (Bell y col. 2001), mejora en la autonomía personal (Medalia y col. 2001) y una mejor integración y funcionamiento en la sociedad por parte del paciente al recibir el alta (Green, 1996). el área laboral es una sobre la que ha habido especial interés e infinidad de trabajos. Se ha

podido demostrar que una adecuada integración laboral permite también una mejoría en diversos elementos a nivel clínico, excepto en aquellos que tuvieran un alto nivel de déficits cognitivos y de alteraciones del pensamiento (desorganización) (Bell y Lysaker, 1997). Un pequeño porcentaje de esquizofrénicos (entre 10 y 20%) son capaces de “rehabilitarse” en esta área y tener una vida laboral adecuada, aunque más baja que la esperada para una persona (no-paciente) en su entorno socio-económico y familiar (Bellack y cols. 1999).

La rehabilitación de las habilidades sociales en la psiquiatría moderna, ha pasado por diferentes etapas con distintas metodologías (Roder y cols, 2001):

- En la década de los 60 se trabajaba fundamentalmente a través del condicionamiento operativo.
- En los 70's se introdujeron elementos como el aprendizaje social modelado, “role playing”, y diversas técnicas de influencia cognitiva.
- En la actualidad se integran esas técnicas y muchas otras bajo un enfoque multidisciplinario, por ejemplo el IPT (terapia psicológica integrada).

Existen diversos modelos que buscan la rehabilitación del paciente a través de sus habilidades sociales y su capacidad de reinserción en la sociedad. Desde un punto de vista cognitivo, pero dirigido específicamente a este tipo de habilidades, se pueden citar 3 modelos como los más importantes: 1 - Enseñanza de habilidades sociales básicas, 2 - Resolución de problemas y

3- Focalización de atención (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

Es aceptado que los pacientes esquizofrénicos son capaces de adquirir nuevas habilidades sociales, aunque no está del todo claro que ayuden a disminuir la sintomatología psicótica, y si lo hace sería de forma temporal (Sociedad española de psiquiatría, 1998).

El IPT está estructurado de forma (como lo indica su propio nombre) integrada, atendiendo a diversos aspectos y variables de la enfermedad, utilizando diversos enfoques y técnicas, etc... A nivel formal son intervenciones en grupos de 5 a 7 pacientes, 3 veces a la semana y en sesiones de entre 30 y 60 minutos. Diversos subprogramas aportan a la intervención su carácter integrado (Spaulding y cols. 1999a):

- Cognitivos (diferenciación cognitiva, percepción social y comunicación verbal)
- Conductuales - Sociales (habilidades sociales, resolución de conflictos interpersonales)

Además de tener en cuenta este tipo de técnicas, si se integran estos aportes al enfoque psiquiátrico tradicional y especialmente, si se toma en cuenta la particularidad de cada sujeto en el diseño e implementación de las sesiones de trabajo, el éxito de las mismas es aún mejor. Este tipo de intervenciones han demostrado una efectividad muy superior a otros más “univariantes” o menos “ecológicos”, y si bien resulta difícil evaluar cuales de los componentes de las mismas son las que aportan una mayor parte de

esa efectividad, pareciera ser que la misma radicara justamente en ese carácter multivariable ecológico-social-funcional (Spaulding y cols. 1999a), que aporta una aproximación más “realista” a la patología. También se obtiene una mejora sustancialmente superior en cuanto a las habilidades sociales del sujeto (más del doble respecto a un enfoque psiquiátrico tradicional) y además, también mejora el rendimiento cognitivo del sujeto en áreas como memoria, conceptualización y funciones ejecutivas (Spaulding y cols. 1999a).

Estas intervenciones (IPT) han demostrado tener una efectividad mucho mayor que otro tipo de intervenciones (farmacológicas, cognitivas, conductuales –por separado-) manteniendo diferencias significativas con otro tipo de intervenciones hasta un promedio de 8.1 meses después de la intervención (Roder y cols. 2006).

En términos generales, podemos señalar que si bien las intervenciones de tipo cognitivo “puro” obtienen mejoras cognitivas importantes, las repercusiones “reales” de las mismas son escasas. Resultan mucho más provechosas las intervenciones de tipo multidisciplinario, enfocadas hacia la mejora de habilidades sociales, que resultan mucho más “ecológicas” y funcionales, además de obtener mejoras cognitivas similares a las obtenidas por modelos “cognitivos puros”.

## CONCLUSIONES

La mayoría de investigaciones que han intentado establecer una correlación anátomo - funcional en la esquizofrenia, tienen carencias metodológico-conceptuales, que dificultan la obtención de resultados consistentes, y la comparación a su vez con otros estudios. Uno de los principales escollos es la falta de teorías previas o hipótesis a contrastar, algo lógico en parte si pensamos que este es un campo relativamente nuevo y desconocido. También tenemos dificultades de orden metodológico-estadístico, de tipo conceptual (definiciones de objeto y método inconsistentes, y diferentes muchas veces entre estudios), etc... Es frecuente que se utilicen diferentes tests para evaluar la misma área cognitiva, o que se evalúen diferentes áreas con el mismo test, muchas investigaciones carecen además de una suficiente precisión neuro-anatómica y partiendo además de delimitaciones anatómicas diferentes. También se echa en falta estudios más precisos respecto a las diferencias de género, y en otros se carece de un grupo control... A su vez muchos de los tests neuropsicológicos utilizados, han sido creados para el estudio de trastornos cognitivos causados por una lesión cerebral. Son tests que utilizan tareas que implican diversas áreas y habilidades, y no ofrecen muchas veces una visión exacta del funcionamiento de áreas neuro-anatómicas específicas. Por último existen también ciertas carencias teóricas respecto al propio diagnóstico de la enfermedad, basado en criterios estadístico-sintomáticos, pero ignorando buena parte de los hallazgos

neuropsicológicos referidos en el presente artículo.

Todos estos elementos hacen aún más difícil la investigación acerca de esta temática, y también dificultan la inteligibilidad de dichos estudios, y seguramente estén en la base de muchos resultados aparentemente contradictorios o ilógicos, muchos resultados que parten de supuestos distintos y llegan a conclusiones también distintas.

El rol del tálamo en la esquizofrenia debería ser estudiado más a fondo, pues parece tener un papel relevante en el desarrollo de la enfermedad y resulta un predictor bastante eficaz de la edad de inicio de la enfermedad, por lo cual parece de especial importancia para entender la génesis de la enfermedad (Jeste y col. 1998).

También es una prometedora línea de investigación el cerebelo, en especial el circuito vérmix – mesencéfalo – talamo - limbico que parece tener un importante papel en los déficit cognitivos y conductuales propios de la esquizofrenia (Antonova y cols. 2004). Además, en esquizofrénicos ♂ existe una fuerte interrelación entre estas 4 áreas, es decir que cuando una suele ser menor, las otras también, y en sujetos sanos esta relación desaparece (Nopoulos y col. 1999). Lesiones en el cerebelo, incluyendo su lóbulo posterior y la vérmix producen una sintomatología similar en muchos aspectos a la esquizofrenia (perseveración, memoria de trabajo y espacial, planificación, fluencia verbal, desorganización visuo-espacial, pensamiento abstracto, secuenciación lógica y alteraciones emocionales –afectos inapropiados,

discordantes o incontrolados - (Schmahmann y Sherman, 1997).

Podemos destacar también la necesidad de profundizar en el conocimiento del papel de la amígdala, pues parece tener un importante papel en el desarrollo de la esquizofrenia, y en especial en su relación con el hipocampo. Keshavan y col. (1998) ha hallado en hijos de esquizofrénicos tamaños menores tanto del hipocampo como de la amígdala.

También son relevantes el cíngulo anterior (relacionado con las inervaciones dopaminérgicas, y teniendo un importante papel en las alteraciones emocionales y cognitivas de la esquizofrenia), el lóbulo parietal y sus subregiones (especialmente las mediales), y el mesencéfalo, de capital importancia pues es núcleo de 3 importantes circuitos dopaminérgicos (existe un caso documentado de un síndrome pseudo - esquizofrénico causado por una lesión en esta área). También podemos destacar hallazgos relativos a estilos cognitivos somato-sensoriales diferenciales, como por ejemplo la relación hallada entre esquizofrenia y amplificación somato-sensorial (Valdés y cols. 2008), que muestra una percepción exagerada y distorsionada, en concordancia con los hallazgos relativos a alteraciones perceptivo-cognitivas, alteraciones en circuitos dopaminérgicos y sub-corticales, etc...

Al parecer, las alteraciones a nivel neurológico correlacionan en forma bastante significativa con la presencia o no de patología esquizofrénica; sin embargo, al tratar de hallar una correlación neurocognitiva se presentan dificultades importantes,

estudios contradictorios entre sí, diferencias entre géneros, entre pacientes y sujetos sanos, y esta correlación anatómica funcional se diluye. A modo de reflexión deberíamos preguntarnos si es el modelo cognitivo realmente eficiente para explicar, definir y explicar la esquizofrenia, y en caso negativo, cuáles son los motivos, si se debe definir más precisamente las áreas cognitivas afectadas por la enfermedad, o si es necesario utilizar otro marco teórico. Las alteraciones cognitivas halladas en relación a la enfermedad son demasiado inespecíficas como para pensar en ellas como “causa” o aspecto más relevante de la enfermedad. Parientes sanos de sujetos esquizofrénicos tienen déficits cognitivos similares a los enfermos, y a su vez existe un buen número de sujetos con déficits similares o mayores que no han desarrollado esta patología (baste citar, por ejemplo, déficits intelectuales sin enfermedad mental). Algunos autores han sugerido que el entusiasmo mostrado por muchos científicos en esta área es simplemente su facilidad de “operativización”, medición, control estadístico, etc... Han surgido una serie de enfoques alternativos mucho más adecuados, orientados hacia habilidades o áreas más específicas y relevantes, como por ejemplo las habilidades sociales, metacognitivas, habilidades lingüísticas secundarias y terciarias (ironías, metáforas, etc...), TOM, etc...

En general, hay algunos puntos a destacar. Primeramente, es necesaria una redefinición del concepto de esquizofrenia. Este es un diagnóstico basado fundamentalmente en criterios funcionales, y son diversas las causas (como hemos visto) que pueden estar

detrás de ese déficit funcional (fundamentalmente en habilidades sociales). Por ello, no es de extrañar que se obtengan resultados contradictorios en diferentes investigaciones si tenemos en cuenta que posiblemente estemos diagnosticando de la misma manera trastornos de diferente naturaleza. Los distintos subtipos del DSMIV por ejemplo son bastante disímiles respecto a sus perfiles cognitivos y a las alteraciones cerebrales concomitantes. La diferenciación entre delirios sistematizados o desorganizados (por citar un ejemplo) nos habla de alteraciones de áreas frontales totalmente diferentes, así como los cuadros preponderantemente negativos difieren de los positivos, también se observan diferencias entre los de aparición más temprana y más tardía, etc... Es necesaria una redefinición del concepto mismo de esquizofrenia, pues bajo los criterios diagnósticos actuales se trata de “las esquizofrenias”, y una categorización más precisa y adecuada a los nuevos hallazgos es necesaria y relevante.

Las neuronas espejo son un hallazgo relativamente reciente y que sugieren la presencia de una línea de investigación promisoría. Este área del cerebro tiene una gran importancia en el aprendizaje por imitación y en la comprensión de las conductas (y pensamientos, y emociones, etc...) de otros congéneres. No es de extrañar pues que tengan un papel central en el desarrollo de las habilidades sociales, especialmente el meta-pensamiento o meta-cognición y la empatía. Por ello parece evidente la importancia de esta área en el estudio de la esquizofrenia. Las “neuronas espejo” son importantes en la adquisición de conductas imitativas, una menor capacidad de

imitación puede relacionarse con pautas “desaviadas” respecto de la norma social, y ello puede implicar originalidad y/o inadaptación. ¿Es este el nexo “mítico” que une genialidad y locura?

Es necesario evaluar qué alteraciones de orden neuroanatómico son importantes respecto a la causación de la enfermedad, cuales son producto de la evolución de un cerebro que funciona en forma alterada, y cuales son las alteraciones que están en la misma base de la patología. Es decir, si las alteraciones son hereditarias o evolutivas, o en qué modo interactúan ambos y otros factores. Debemos partir de la base de una definición funcional de la esquizofrenia, y de una concepción de alteración de la función empatía-socialización como clave. Posiblemente a nivel neuroanatómico la expresión de esta alteración sea la incapacidad para establecer un funcionamiento integrado heteromodal, pluricortical (circuitos dopaminérgicos, circuitos córtico-subcorticales, etc...). En este punto debemos destacar la importancia que adquiere la detección precoz de la enfermedad, pues se ha observado que un mayor período de desarrollo de la enfermedad sin una intervención adecuada, se relaciona significativamente con un peor funcionamiento social (y menor capacidad de rehabilitación funcional) (Thomas y cols. 2008). Resulta evidente que si la esquizofrenia está estrechamente relacionada con alteraciones en el desarrollo neuropsicológico (y psicológico) “normal”, cuanto más temprana sea la intervención más posibilidades habrá de obtener resultados satisfactorios y

significativos. Alteraciones en los procesos de aprendizaje (¿relacionado con alteraciones en el sueño?) y maduración cerebral (poda neuronal y dendrítica), maduración de áreas frontales y prefrontales, alteraciones neuroanatómicas subcorticales y déficits cognitivos precoces, alteraciones en los neurotransmisores, etc... Todo ello debe generar una reflexión respecto al papel que podría tener la prevención como arma fundamental de afrontamiento a esta enfermedad (aunque todos conocemos las dificultades que suele tener este tipo de intervenciones, por ejemplo respecto a la financiación). Este será probablemente el sector que adquiera mayor relevancia en los próximos años, la detección precoz de factores de riesgo multifactoriales (psicosociales, psicológicos, neuropsicológicos, hereditarios, etc...) y la creación de métodos efectivos y específicos (también multifactoriales) orientados hacia la prevención del desarrollo posterior de la enfermedad. En este último punto las neurociencias tienen mucho que aportar, y este será un área en la cual el desarrollo será aún más rápido y explosivo.

Sin embargo, queda aún mucho camino por recorrer, y si bien tenemos cientos, talvez miles de pistas acerca de esta patología, aún no hemos sabido unir las piezas del rompecabezas. ¿Alguien podrá?

#### AGRADECIMIENTOS:

A mi familia  
Al Dr. Raúl Cacho Fernández

## REFERENCIAS

- Addington, J.; Addington, D.** (1998) "Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder" *Schizophrenia Research*, 32(3):171—181.
- Andreasen, N.C. y cols.** (1996) "Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal – thalamic - cerebellar circuitry" *Proceedings of the National. Academy of Sciences of the U.S.A.* 93, 9985–9990.
- Andreasen, N.C. y cols.** (1998) "'Cognitive dysmetria' as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?" *Schizophrenia Bulletin* 24, 203– 218
- Andreasen, N.C. y cols.** (1999) "Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms" *Biological Psychiatry* 46, 908– 920.
- Antonova, E. y cols.** (2004) "The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review" *Schizophrenia Research* 70, 117– 145.
- Asarnow, R.F.** (1999) "Neurocognitive impairments in schizophrenia: A piece of the epigenetic puzzle" *European Child & Adolescent Psychiatry* 8: Suppl. 1, 1/5–1/8 Steinkopff Verlag.
- Baare, W.F. y cols.** (1999) "Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology" *Biological Psychiatry* 45, 1597– 1605.
- Bell, M.D.; Lysaker, P.H.** (1997) "Clinical benefits of paid work activity in schizophrenia: 1-year followup" *Schizophrenia Bulletin*, 23(2):317-328.
- Bell, M.D.; Bryson, G.** (2001) "Work Rehabilitation in Schizophrenia: Does Cognitive Impairment Limit Improvement?" *Schizophrenia Bulletin*, 27(2):269-279.
- Bell, M.D. y cols.** (2001) "Neurocognitive enhancement therapy with work therapy. Effects on neuropsychological test performance" *Archives of General Psychiatry* 58:763–768.
- Bellack, A.S. y cols.** (1999) "Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Problems, Prospects, and Strategies" *Schizophrenia Bulletin*, 25(2):257-274.
- Bellucci, D.M. y cols.** (2003) "Computer-assisted cognitive rehabilitation reduces negative symptoms in the severely mentally ill" *Schizophrenia Research* 1; 59(2-3):225-32, feb.
- Bilder, R.M. y cols.** (2000) "Neuropsychology of First-Episode Schizophrenia: Initial Characterization and Clinical Correlates" *American Journal of Psychiatry*, Abril 2000, 157:4.
- Blanchard, J.J.; y Neale, J.M.** (1994) "The neuropsychological signature of schizophrenia: Generalized or differential deficit?" *American Journal of Psychiatry*, 151:40-48.
- Borg, E.** (2007) "If Mirror Neurons are the Answer, What was the Question?" *Journal of Consciousness Studies*, Volume 14, Number 8 (January), pp. 5-19.
- Bornstein, R.A y cols.** (1992) "Third-ventricle enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia" *Biological Psychiatry* 31, 954–961.
- Braver, T.S. y cols.** (2001) "Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors" *Cerebrum Cortex* 11, 825–836.
- Brune, M.** (2005) "Theory of Mind in Schizophrenia: A Review of the Literature" *Schizophrenia Bulletin* vol. 31 no. 1 pp. 21–42.
- Brunet, E. y cols.** (2001) "P.E.T study of the attribution of intentions to others in schizophrenia. Comparison with normal subjects on a non-verbal task" *Schizophrenia Research*, 49 (Suppl 1):174.

- Buchsbaum, M.S.** (1990) "The frontal lobes, basal ganglia, and temporal lobes as sites for schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin* 16, 379–389.
- Carlsson, M.; Carlsson, A.** (1990) "Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia— implications for schizophrenia and Parkinson's disease" *Trends Neurosciences* 13, 272–276.
- Carpenter, W.T. y Strauss, J.S.** (1991) "The prediction of outcome in schizophrenia, IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort" *Journal of Nervous and Mental Disease*; 179:517–525.
- Chakos, M.H. y cols.** (1994) "Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs" *American Journal of Psychiatry* 151, 1430–1436.
- Colombo, C. y cols.** (1993) "Memory functions and temporal-limbic morphology in schizophrenia" *Psychiatry Research* 50, 45–56.
- Crow, T.J.** (1989) "Pseudoautosomal locus for the cerebral dominance gene" *Lancet* 2, 339–340.
- Crow, T.J.** (1990) "Schizophrenia as a genetic encephalopathy" *Recent Progresses in Medicine* 81, 738–745.
- Crow, T.J.** (1993) "Sexual selection, Machiavellian intelligence, and the origins of psychosis" *Lancet* 342, 594–598.
- Crow, T.J.,** (1995) "Constraints on concepts of pathogenesis. Language and the speciation process as the key to the etiology of schizophrenia" *Archives of General Psychiatry* 52, 1011–1014.
- Cuesta, M.J. y cols.** (2000) "Neuropsicología y esquizofrenia" *ANALES Sis San Navarra*, Vol. 23, Suplemento 1.
- Csernansky, J.G.; Bardgett, M.E.,** (1998) "Limbic-cortical neuronal damage and the pathophysiology of schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin* 24, 231–248.
- Decety, J.; Jackson, P.L.** (2006) "A Social-Neuroscience Perspective on Empathy" *Current Directions in Psychological Science* 15(2): 54-58.
- De Lisi, L.E. y cols.** (1991) "Brain morphological changes in 1st episode cases of schizophrenia: are they progressive?" *Schizophrenia Research* 5, 206–208.
- DeLisi, L.E. y cols.** (1997) "Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin* 23, 255–271.
- Di Michele, V. y cols.** (1992) "Neuropsychological and clinical correlates of temporal lobe anatomy in schizophrenia" *Acta Psychiatrica of Scandinavia* 85, 484–488.
- Ericsson, K.A.; Hastie, R.** (1994) "Contemporary approaches to the study of thinking and problem solving" In: Steinberg, R.J., ed., *Thinking and Problem Solving*. San Diego, CA: Academic Press, pp. 37-82.
- Fernández-Egea, E. y cols.** (2007) "Papel de la amígdala en el reconocimiento facial de las emociones en la esquizofrenia" *Psiquiatría biológica* vol. 14, N°1-2007, 31-39.
- Flaum, M.** (1994) "IQ and brain size in schizophrenia" *Psychiatry Research* 53, 243–257.
- Friedman, J.I. y cols.** (2001) "Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging" *American Journal of Psychiatry* 158, 1441–1448.
- Frith, C.D.** (1992) *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia* Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates.
- Frith, C.D.; Allen, H.A.** (1988) "Language disorders in schizophrenia and their implications for neuropsychology" In: Bebbington, P., and McGuffin, P., eds. *Schizophrenia: The Major Issues*. Oxford, UK: Heinemann, pp. 172–186.
- Frith, C.D. y cols.** (2000) "Explaining the symptoms of schizophrenia: Abnormalities in the awareness of action" *Brain Research*, 31:357–363.
- Frith, C.D.; Corcoran, R.** (1996) "Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia" *Psychological Medicine*, 26:521–530.

- Frith, C.D.;** **Frith, U.** (1999) "Interacting minds—a biological basis" *Science*, 286:1692–1695.
- Frith, U.;** **Frith, C.D.** (2001) "The biological basis of social interaction" *Current Directions in Psychological Science*, 10:151–155.
- Fuster, J.M.** (1985) *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe* Raven Press, New York.
- Garavan, H. y cols.** (2002) "Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction" *Neuroimage* 17, 1820–1829.
- Goldberg, T.E. y cols.** (1994) "Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia" *Psychiatry Research* 55, 51–61.
- Goldman-Rakic, P.S.** (1987) "Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory" *Handbook of Physiology. The Nervous System*, vol. 5, pp. 373–417.
- Goldman-Rakic, P.S.** (1995) "More clues on "latent" schizophrenia point to developmental origins" *American Journal of Psychiatry* 152, 1701–1703.
- Goldman-Rakic, P.S.** (1999) "The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia" *Biological Psychiatry* 46, 650–661.
- Goldman-Rakic, P.S.;** **Selemon, L.D.** (1997) "Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin* 23, 437–458.
- Gopal, Y.V.;** **Variend, H.** (2005) "First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation" *Advances in Psychiatric Treatment*, vol. 11, 38–44.
- Grace, A.A.** (1991) "Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia" *Neuroscience* 41, 1–24.
- Gray, J.A.** (1995) "Dopamine release in the nucleus accumbens: the perspective from aberrations of consciousness in schizophrenia" *Neuropsychologia* 33, 1143–1153.
- Gray, J.A.** (1998) "Integrating schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin* 24, 249–266.
- Graybiel, A.M.** (1997) "The basal ganglia and cognitive pattern generators" *Schizophrenia Bulletin* 23, 459–469.
- Green, M.F. y cols.** (1989) "Minor physical anomalies in schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin* 15, 91–99.
- Green, M.F.** (1996) "What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?" *American Journal of Psychiatry* 153:321–330.
- Gur, R.E.** (1992) "MRI and cognitive behavioral function in schizophrenia" *Journal of Neural Transmitters* 36, 13–22.
- Gur, R.E. y cols.** (1999) "Reduced gray matter volume in schizophrenia" *Archives of General Psychiatry* 56, 905–911.
- Gur, R.E. y cols.** (2000a) "Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia" *Archives of General Psychiatry* 57, 761–768.
- Gur, R.E. y cols.** (2000b) "Temporolimbic volume reductions in schizophrenia" *Archives of General Psychiatry* 57, 769–775.
- Harvey, P.** (1997) "Cognitive function in patients with schizophrenia: Report from a roundtable meeting" *Organon, Janssen-Cilag*.
- Hay, D.F.** (1994) "Prosocial development" *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35:29–71.
- Heaton, R.K. y cols.** (2001) "Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia" *Archives of General Psychiatry* 58, 24–32.
- Heimberg, C y cols.** (1992) "Facial emotion discrimination: III. Behavioral findings in schizophrenia" *Psychiatry Research*, 42:253–265.
- Hemsley D.R.,** (2005) "The development of a cognitive model of schizophrenia: Placing it in context" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29, 977–988.

- Hoff, A.L. y cols.** (2002) "Anomalous lateral sulcus asymmetry and cognitive function in first-episode schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin* 18, 257– 272.
- Hogarty, G.E.; Flesher, S.** (1999) "Developmental Theory for a Cognitive Enhancement Therapy of Schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin*, 25(4): 677-692.
- Iacoboni, M.; Dapretto, M.** (2006) "The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction" *Natural Review Neuroscience* 7(12): 942-51.
- Kareken, D.A. y cols.** (1995) "Cognitive functioning and neuroanatomic volume measurements in schizophrenia" *Neuropsychology* 9 (2), 211 – 219.
- Kee, K.S. y cols.** (2003) "Is Emotion Processing a Predictor of Functional Outcome in Schizophrenia?" *Schizophrenia Bulletin*, 29(3):487-497.
- Kern, R.S. y cols.** (2005) "Extensions of Errorless Learning for Social Problem-Solving Deficits in Schizophrenia" *American Journal of Psychiatry*; 162:513-519, March.
- Kern, R.S. y cols.** (2008) "The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-Norming and Standardization" *American Journal of Psychiatry*; 165:214–220.
- Keshavan, M.S. y cols.** (1998) "Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible?" *Journal of Psychiatry Res.* 32, 161– 167.
- Kohler, C.G. y cols.** (2000) "Emotion recognition deficit in schizophrenia: Association with symptomatology and cognition" *Biological Psychiatry*, 48:127-136.
- Kopelowicz, A.; Liberman, R.P.** (2006) "Recent Advances in Social Skills Training for Schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin* 32(Supplement 1):S12-S23.
- Krabbendam, L.; Aleman, A.** (2003) "Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies" *Psychopharmacology* 169:376–382.
- Kraepelin, E.** (1919) "*Dementia Praecox and Paraphrenia*" Livingstone, Edinburgh.
- Kurtz, M.M. y cols.** (2001) "Approaches to Cognitive Remediation of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis" *Neuropsychology Review*, Vol. 11, No. 4, December 2001.
- Langdon, R. y cols.** (2002a) "Disturbed communication in schizophrenia: The role of poor pragmatics and poor mind-reading" *Psychological Medicine*, 32:1273–1284.
- Langdon, R. y cols.** (2002b) "Understanding minds and understanding communicated meanings in schizophrenia" *Mind and Language*, 17:68–104.
- Lawrie, S.M.; Abukmeil, S.S.** (1998) "Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies" *British Journal of Psychiatry* 172, 110– 120.
- Levitt, J.J. y cols.** (1999) "Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates" *American Journal of Psychiatry* 156, 1105– 1107.
- Lindenmayer J.P. y cols.** (1994) "Five-factor model of schizophrenia. Initial validation" *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182:631-638.
- Lipska, B.K.; Weinberger, D.R.** (2002) "A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus" *Neurotox. Research* 4, 469–475.
- Maher, B.A. y cols.** (1995) "Frontal brain volume and context effects in short-term recall in schizophrenia" *Biological Psychiatry* 37, 144–150.
- Manschreck, T.C. y cols.** (2000) "Impaired verbal memory is associated with impaired motor performance in schizophrenia: relationship to brain structure" *Schizophrenia Research* 43, 21– 32.
- Mc Carthy, G. y cols.** (1994) "Functional magnetic resonance imaging of human prefrontal cortex activation during a spatial working memory task" *Proceedings of the National. Academy of Sciences of the U.S.A.* 91, 8690– 8694.

- Mc Gurk, S.R. y cols.** (2007) "A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia" *American Journal of Psychiatry*; 164, 1791-1802.
- McNeil, T.F.** (1995) "Perinatal risk factors and schizophrenia: selective review and methodological concern" *Epidemiologic Reviews*, 17:197-112.
- Medalia, A. y cols.** (2001) "The remediation of problem-solving skills in schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin* 27:259–267.
- Middleton, F.A.; Strick, P.L.** (1994) "Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function" *Science* 266, 458–461.
- Middleton, F.A.; Strick, P.L.** (2000) "Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies" *Brain Cognition* 42, 183–200.
- Miller, E.K.; Cohen, J.D.** (2001) "An integrative theory of prefrontal cortex function" *Annual Reviews of Neurosciences* 24, 167– 202.
- Mueser, K.T. y cols.** (1996) "Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia" *Journal of Abnormal Psychology*, 105:271-275.
- Nestor, P.G. y cols.** (1993) "Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia" *American Journal of Psychiatry* 150, 1849– 1855.
- Nestor, P.G. y cols.** (2002) "A new statistical method for testing hypotheses of neuropsychological/MRI relationships in schizophrenia: partial least squares Análisis" *Schizophrenia Research* 53, 57–66.
- Nopoulos, P.C. y cols.** (1999) "An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept" *Biological Psychiatry* 46, 703–711.
- Nopoulos, P.C. y cols.** (2001) "An MRI study of midbrain morphology in patients with schizophrenia: relationship to psychosis, neuroleptics, and cerebellar neural circuitry" *Biological Psychiatry* 49, 13– 19.
- Nuechterlein, K.H. y cols.** (2008) "The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: test selection, reliability and validity" *American Journal of Psychiatry*; 165, 203-213.
- Oberman, L.M.; Ramachandran, V.S.** (2007) "The Simulating Social Mind: The Role of the Mirror Neuron System and Simulation in the Social and Communicative Deficits of Autism Spectrum Disorders." *Psychological Bulletin* 133(2): 310-327.
- Oberman, L.M. y cols.** (2007) "The human mirror neuron system: A link between action observation and social skills" *Social Cognitive and affective neuroscience* Mar; 2(1):62-66.
- O'Donnell, P.; Grace, A.A.** (1998) "Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters" *Schizophrenia Bulletin* 24, 267–283.
- Paneth, G.** (1981) "M answers in Rorschach's test, the superego and the rubrothalamic system: The network of a neuropsychological theory." *Magyar Pszichologiai Szemle* 38(6): 541-550.
- Pearlson, G.D. y cols.** (1996) "Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex" *Neuropsychofarmacology* 14, 1-17.
- Pineda, J.A.** (2008) "Sensorimotor cortex as a critical component of an 'extended' mirror neuron system: Does it solve the development, correspondence, and control problems in mirroring?" *Behavioral and Brain Functions*, 4:47.
- Poole, J.H. y cols.** (2000) "The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia" *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6:649-658.
- Raine, A. y cols.** (1992) "An evaluation of structural and functional prefrontal deficits in schizophrenia: MRI and neuropsychological measures" *Psychiatry Research* 45, 123– 137.
- Rizzolatti, G. y cols.** (1996) "Premotor cortex and the recognition of motor actions" *Cognitive Brain Research* 3 131-141.

- Roder, V. y cols.** (2001) "Rehab Rounds: Improving Recreational, Residential, and Vocational Outcomes for Patients With Schizophrenia" *Psychological Services* 52:1439-1441, November.
- Roder, V. y cols.** (2006) "Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia: Is It Effective?" *Schizophrenia Bulletin*; 32(Supplement 1):S81-S93.
- Roncione, R. y cols.** (2002) "Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits?" *Psychopathology*, 35:280–288.
- Riley, E.M. y cols.** (2000) "Neuropsychological functioning in first-episode psychosis—evidence of specific deficits" *Schizophrenia Research* 43, 47–55.
- Russell, T.A. y cols.** (2000) "Exploring the social brain in schizophrenia: Left prefrontal underactivation during mental state attribution" *American Journal of Psychiatry*, 157:2040–2042.
- Sanfilippo, M. y cols.** (2002) "Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms" *Psychiatry Research* 116, 1– 23.
- Saykin, A.J. y cols.** (1991) "Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning" *Archives of General Psychiatry* 48, 618– 624.
- Schmahmann, J.D.** (1991) "An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function" *Archives of Neurology* 48, 1178– 1187.
- Schmahmann, J.D.** (1996) "From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing" *Human Brain Mapping* 4, 174– 198.
- Schmahmann, J.D.** (1997) "Rediscovery of an early concept" *International Review of Neurobiology* 41, 3– 27.
- Schmahmann, J.D.; Sherman, J.C.** (1997) "Cerebellar cognitive affective syndrome" *International Review of Neurobiology* 41, 433–440.
- Schmajuk, N.A.** (1987) "Animal models for schizophrenia: the hippocampally lesioned animal" *Schizophrenia Bulletin* 13, 317– 327.
- Seidman, L.J.** (1994) "Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia" *Biological Psychiatry* 35, 235– 246.
- Shenton, M.E. y cols.** (2001) "A review of MRI findings in schizophrenia" *Schizophrenia Research*. 49, 1–52.
- Sitskoorn, M. y cols.** (2004) "Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis" *Schizophrenia Research* 71, 285– 295.
- Smith, E.E.; Jonides, J.** (1998) "Neuroimaging analyses of human working memory" *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 95, 12061– 12068.
- Sociedad española de psiquiatría** (1998) "Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia" Madrid.
- Sorensen, H.J. y cols.** (2006) "Premorbid Neurocognitive Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorder" *Schizophrenia Bulletin* vol. 32 no. 3 pp. 578–583.
- Spaulding, W.D. y cols** (1999a) "Cognitive Functioning in Schizophrenia: Implications for Psychiatric Rehabilitation" *Schizophrenia Bulletin*, 25(2):275-289.
- Spaulding, W.D. y cols.** (1999b) "Effects of cognitive treatment in psychiatric rehabilitation" *Schizophrenia Bulletin* 25:657–676.
- Stratta, P. y cols.** (1997) "Association between striatal reduction and poor Wisconsin card sorting test performance in patients with schizophrenia" *Biological Psychiatry* 42, 816–820.
- Sullivan, E.V. y cols.** (1996) "Cognitive and motor impairments are related to gray matter volume deficits in schizophrenia" *Biological Psychiatry* 39, 234– 240.
- Szeszko, P.R. y cols.** (2000) "Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia" *Schizophrenia Research* 43, 97– 108.

- Szeszko, P.R. y cols.** (2002) "Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia" *American Journal of Psychiatry* 159, 217–226.
- Szeszko, P.R. y cols.** (2003) "Lack of normal association between cerebellar volume and neuropsychological functions in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 106, 1884–1887.
- Thomas, R.E. y cols.** (2008) "Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia" *The British Journal of Psychiatry* 193: 203-209.
- Torres, I.J. y cols.** (1997) "Lack of an association between delayed memory and hippocampal and temporal lobe size in patients with schizophrenia and healthy controls" *Biological Psychiatry* 42, 1087–1096.
- Twamley, E.W. y cols.** (2003) "A Review of Cognitive Training in Schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin*, 29(2):359-382.
- Valdés, M. y cols.** (2008) "La amplificación somatosensorial en la esquizofrenia está relacionada con la preservación del rendimiento neuropsicológico" *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* (Barcelona);1:3-9
- Van Os, J. y cols.** (2005) "The schizophrenia environment" *Current Opinion in Psychiatry*, 18:141–145.
- Vita, A. y cols.** (1995) "Language and thought disorder in schizophrenia: brain morphological correlates" *Schizophrenia Research* 15, 243–251.
- Weickert, T.W.; Goldberg, T.E.** (2000) "The course of cognitive impairment in patients with schizophrenia" In: Sharma, T., Harvey, P. (Eds.), *Cognition in Schizophrenia: Impairments, Importance and Treatment Strategies*. Oxford Univ. Press, New York, pp. 3–15.
- Weinberger, D.R.; Lipska, B.K.** (1995) "Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground" *Schizophrenia Research* 16, 87–110.
- Wölmer, W. y cols.** (2005) "Remediation of impairments in facial affect recognition in schizophrenia: efficacy and specificity of a new training program" *Schizophrenia Research* 15;80(2-3):295-303, dic.
- Wright, I.C. y cols.** (2000) "Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia" *American Journal of Psychiatry* 157, 16–25.
- Wykes, T. y col.** (1999) "The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia" *Schizophrenia Bulletin*, 25:291–307.
- Zipursky, R.B.** (1998) "Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis" *Archives of General Psychiatry* 55, 540–546.
- Zuffante, P. y cols.** (2001) "Working memory deficits in schizophrenia are not necessarily specific or associated with MRI-based estimates of area 46 volumes" *Psychiatry Research* 108, 187–209.

#### IMÁGENES:

Fig. 1 <http://thebrain.mcgil.ca/www.wikipedia.es>

Fig. 2 [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)

Fig. 3 [www.cancerhelp.org.uk](http://www.cancerhelp.org.uk)

Fig. 5 <http://thebrain.mcgill.ca>  
<http://scienceblogs.com/neurotopia>

Fig. 6 <http://www.columbia.edu>

**Recibido:** 7 Octubre 2008. **Aceptado:** 3 Noviembre 2008.