

Trastornos cognitivos en la esquizofrenia

I. Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: puesta al día

Educación médica
continua

Introducción

La esquizofrenia es una compleja enfermedad y su heterogeneidad clínica y evolutiva sigue constituyendo un desafío para psiquiatras clínicos e investigadores. Su patofisiología y su etiología son aún desconocidas a pesar de los avances en las neurociencias en diversas áreas: neuropsicología, neurofisiología, psicofisiología cerebral, imagenología funcional cerebral, etcétera¹.

Desde la descripción de la demencia precoz por Kraepelin, diferentes aproximaciones teóricas y prácticas han pretendido encontrar el “núcleo” de la enfermedad en la búsqueda de una “teoría de los síntomas” que pueda dar cuenta de su fenomenología. Para este autor los desórdenes básicos de la enfermedad estaban centrados en: a) “un debilitamiento de aquellas actividades emocionales que constituyen permanentemente los resortes de la volición” y b) “...la pérdida de la unidad interna de las actividades del intelecto, de la emoción y de la voluntad en sí mismos, y entre unas y otras”².

En 1911, Bleuler reformula el concepto de esquizofrenia con un abordaje estructural de los fenómenos psicopatológicos. Es ya clásica su distinción en síntomas fundamentales y accesorios, primarios y secundarios³. La perturbación de la asociación es el eje alrededor del cual gira prácticamente toda la constelación sintomática de la esquizofrenia. Para Bleuler, los síntomas accesorios son los que le dan el sello exterior al cuadro patológico y tienen para la enfermedad un carácter contingente y accidental (delirios, alucinaciones, síntomas catatónicos, etc.).

Los fenómenos “cognitivos” no habían pasado desapercibidos para Kraepelin ni para Bleuler. El primero describió la dificultad para mantener la atención fija, su fluctuación y el

fenómeno de la fijación excesiva de la misma en los pacientes con demencia precoz. Para él, las perturbaciones de la atención podrían estar vinculadas, por un lado, a la pérdida del interés y la motivación por las cosas en cuanto falla emocional y, por otro, al debilitamiento de la esfera volitiva². En cuanto a la memoria, refiere que está poco afectada; es de destacar que se refiere fundamentalmente a la memoria de evocación de recuerdos lejanos. Por su parte, Bleuler postula que los trastornos de la atención son secundarios a la falta de motivación afectiva y al trastorno asociativo. Describe además el fenómeno de la “atención pasiva”. En la memoria no describe mayores alteraciones³.

En los años 1938 y 1939, Kurt Schneider, con el objetivo de simplificar la psicopatología clásica y facilitar la práctica diagnóstica, publica su lista de síntomas de “primer y de segundo orden” de la esquizofrenia. De este modo, los síntomas alucinatorios y delirantes cobraron un primer plano⁴, hasta el punto de llegar a ser considerados patognomónicos de la enfermedad. Aunque esta aseveración fue refutada posteriormente, este ordenamiento sintomático fue precursor de nosografías psiquiátricas tales como el DSM-III en 1979.

Desde mediados de 1970 hasta principios de 1990, la mayoría de los trabajos científicos con relación al diagnóstico apuntó a la diada: síntomas positivos (alucinaciones, delirios por un lado y desorganización del pensamiento por otro) y negativos (avolición, aplanamiento afectivo, alogia, etc.)^{5, 6}.

Desde la década de los 90, la investigación sobre los trastornos cognitivos en la esquizofrenia ha crecido inusitadamente de modo tal que muchos investigadores han postulado a dichos trastornos como puntos nodales de la enfermedad. En tal sentido, la Psicología Cognitiva, con sus avances en la

Autor

Vicente Pardo

Médico Psiquiatra, ex Profesor Adjunto de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Correspondencia:
surpa@adinet.com.uy

conceptualización del procesamiento mental de la información, los conocimientos sobre las estructuras de la memoria, los modelos de la atención, etc.⁷, ha despertado el interés de muchos investigadores por dichos aspectos del funcionamiento mental en los trastornos mentales. La aproximación neuro-cognitiva a la Psiquiatría ha crecido tanto en importancia al punto que, a modo de ejemplo, toda la edición de marzo de 2004 de las Clínicas Psiquiátricas de Norte América está dedicada a los déficit cognitivos y neurológicos en los diferentes trastornos mentales⁸.

Es de importancia destacar que la suma de la evidencia apunta a la conclusión de que no hay un perfil neuropsicológico o estructural neuroanatómico que sea patognomónico de la esquizofrenia^{9, 10}. El rango de los déficit neurocognitivos en esta enfermedad es extremadamente amplio y desafía cualquier intento de sistematización. Además, se comprueban sustanciales variaciones en cuanto al funcionamiento neuropsicológico en el universo de pacientes con esquizofrenia, lo cual se atribuye a la conocida heterogeneidad clínica de la enfermedad¹¹. Esta revisión pretende centrarse en los dominios cognitivos más estudiados: atención y procesamiento temprano de la información, memoria y aprendizaje, memoria de trabajo (“working memory”), y funciones ejecutivas.

Trastornos en la atención y procesamiento temprano de la información

Rund y Borg establecen que, a pesar de la cantidad de estudios realizados, no ha surgido una clara caracterización acerca de la precisa naturaleza de los déficit atencionales en la esquizofrenia. Además, el concepto de atención es difuso y múltiple. Algunos autores sostienen que la atención no es en esencia una función cognitiva sino una “actividad direccional” que tendría como función facilitar el desarrollo de los procesos cognitivos propiamente dichos¹².

Se ha utilizado múltiples tests para su investigación: Continuous Performance Test (CPT), Span of Apprehension Test (Span), tareas de enmascaramiento retrógrado (bac-

kward masking tasks) (ER) y tests de escucha dicótica (TED), entre otros. El CPT y el TED apuntan a dimensionar la capacidad de atención sostenida (“vigilance” para los autores sajones) en el tiempo. El Span y el ER evalúan el procesamiento temprano de la información visual, es decir, el filtrado, la selección y la organización de la información. Los TED son indicadores de la atención selectiva.

En 1984, Nuechterlein y Dawson, retomando trabajos de la década del 70, jerarquizan ciertos déficit en el procesamiento temprano de la información –entre otros factores de vulnerabilidad al estrés– en pacientes con esquizofrenia, tanto compensados como con crisis psicóticas agudas y en poblaciones de alto riesgo (hijos de esquizofrénicos). Entre ellos, destacan: a) déficit en la atención sostenida en tareas con alta carga de procesamiento, b) déficit atencional ante estímulos auditivos distractores y c) déficit en mantener la disposición para realizar una tarea. Postularon que estos trastornos podrían ser indicadores duraderos de vulnerabilidad para las recaídas psicóticas¹³.

Cornblatt y Keilp, en un artículo de revisión, concluyen que el CPT es una medida efectiva y poco costosa para evaluar el déficit atencional tanto de los pacientes con esquizofrenia como de aquellas personas que están en riesgo genético de padecerla. De este modo tendría un valor predictivo en grupos de alto riesgo. Postulan que los trastornos atencionales constituirían un rasgo de esquizofrenia heredable, específico y estable en el tiempo independientemente de las fluctuaciones en el estado clínico. La especificidad de dichos trastornos estaría en relación con otros trastornos mentales y no aparece bien descripta refiriéndose a “déficit globales en tareas verbales y espaciales”¹⁴.

Schwartz y cols., en un estudio controlado ante una tarea cognitiva poco exigente (discriminación de estímulos visuales simultáneos e intermitentes con continuidad durante 30 a 45 minutos), concluyeron que los pacientes con esquizofrenia tratados con neurolépticos clásicos, respondieron igual que los controles¹⁵.

Friedman y Squires-Wheeler postularon que ciertos potenciales cerebrales relacionados a eventos podrían constituir indicadores

de riesgo de esquizofrenia y de trastornos del espectro esquizofrénico. Entre ellos, la reducción del componente del pico negativo a los 100 milisegundos después de un estímulo auditivo (N100) fue correlacionada con déficit en la atención selectiva de la enfermedad. Estos hallazgos, si bien son interesantes, no fueron específicos¹⁶.

Calev pone énfasis en la dificultad de los pacientes esquizofrénicos para distinguir entre la información fundamental y la accesoria o irrelevante. El problema principal está dado en la incapacidad para seleccionar los estímulos importantes y descartar o filtrar los irrelevantes¹⁷. Este autor afirma que en el sujeto normal, luego del filtrado, las estrategias atencionales están aplicadas para categorizar la información atendida para un ulterior procesamiento de la misma. Denomina a esta etapa “encasillamiento”, y establece que también está alterada en la esquizofrenia.

Schwartz y Evans, en un estudio controlado de movimientos sacádicos oculares de alta velocidad (estudio de la atención ante estímulos distractores), comprobaron que la muestra de pacientes con esquizofrenia requería un mayor nivel de control voluntario para “filtrar” los estímulos distractores que los controles, mostrando así una disminuida capacidad de inhibición (filtrado) de la información irrelevante¹⁸.

En suma, y a pesar de algunos resultados contradictorios, varios aspectos de la función atencional son disfuncionales en la esquizofrenia: a) atención sostenida (“vigilancia”), b) atención dividida (a más de un estímulo al mismo tiempo), y c) procesamiento temprano de la información visual¹¹. Green afirma que, según su criterio, la atención selectiva (concentrarse en un estímulo desechando otros presentados simultáneamente) es la más afectada¹⁹.

Trastornos de la memoria y del aprendizaje

El estudio neuropsicológico de la memoria ha tenido un gran desarrollo en los últimos años, hasta el punto de haber generado toda

una serie de constructos que responden a diferentes aspectos de dicha función. Se considera que la memoria no es una función unitaria y así se han conceptualizado diferentes tipos de memoria (corto y largo plazo, declarativa y procedural, episódica y semántica, etc.)²⁰.

Varios autores han sostenido que los pacientes con esquizofrenia muestran trastornos en la capacidad de recordar (“recall” –por ejemplo, rescatar de la memoria una lista de palabras de una historia–) y no en la de reconocimiento (“recognition” –por ejemplo, discriminar si una palabra le ha sido dicha previamente o no–), aunque este hallazgo es controvertido por discrepancias entre diversos estudios^{19, 21}.

En cuanto a la memoria de corto plazo los hallazgos, a pesar de ser contradictorios, apuntan a un déficit tanto en el área de memoria visual como en la verbal en pacientes con esquizofrenia. En cuanto a la memoria de largo plazo las conclusiones son aun menos concordantes¹¹. De todos modos, el déficit en la memoria verbal declarativa episódica (o autobiográfica), o sea, en la capacidad para aprender y recordar información de hechos previamente experimentados, parece ser el hallazgo más consistente⁹. Esto se corresponde con el hallazgo que los clínicos solemos tener con nuestros pacientes esquizofrénicos, en el sentido de que muchos de ellos –aun compensados– tienen grandes dificultades para reconstruir su historia personal.

Calev señala que los trastornos de la memoria en los pacientes con esquizofrenia, si bien existen, serían menos evidentes que los otros trastornos neuropsicológicos de la enfermedad. Jerarquiza en primer lugar el predominio del déficit en la memoria episódica, y en las memorias implícita (procedural) y semántica en un grado menor¹⁷.

Los trastornos de la memoria de la esquizofrenia no serían debidos a un olvido rápido sino a trastornos en la codificación y recuperación de los recuerdos. De algún modo, los recuerdos quedarían mal registrados y serían evocados con dificultad²². Los déficit en el aprendizaje y en la memoria estarían relacionados con una falla en el uso de señales contextuales y de procesos estratégicos para organizar la codificación y recuperación de la

información²¹. Esta carencia generaría una falla en la memoria verbal.

Hemsley, retomando una idea de Berze, ha planteado que el trastorno básico de la esquizofrenia radicaría en una disrupción en el momento de integración de la percepción actual con el material mnémico almacenado. Se daría así entremezclamiento entre percepción y memoria²³.

La memoria procedural (o implícita) parece no estar muy afectada en los pacientes con esquizofrenia y esto ha dado lugar al desarrollo de nuevas estrategias psicosociales de remediación cognitiva que tienden a mejorar el rendimiento de la memoria, por ejemplo, el denominado “aprendizaje sin error”²⁴.

Memoria de trabajo (working memory)

Es una forma de memoria de corto plazo que, desde su descripción a mediados de la década del 70, ha despertado un interés creciente²⁰. Se trata de un sistema de almacenamiento por el cual una representación mnémica es temporariamente mantenida. Sería la responsable de mantener “en línea” una representación del estímulo cuando este ya no está en el campo perceptivo y antes de que cualquier respuesta motora sea realizada (ejemplos: retener un número de teléfono por un corto lapso para luego digitarlo, monitorear el propio discurso)¹⁹. De acuerdo con Baddeley, el concepto de memoria de trabajo es la capacidad de procesamiento requerida para realizar dos tareas al mismo tiempo²⁵. Los circuitos neurales implicados en esta función estarían en la corteza prefrontal.

Algunos estudios han encontrado que el déficit de la memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia puede llegar a estar 4 desvíos estándar DS por debajo de la media, normal mientras que la memoria de largo plazo estaría tan solo 1 DS por debajo de la media²². Los trastornos en la memoria de largo plazo podrían ser explicados por el déficit de la memoria de trabajo.

Holcomb señala que el paciente con esquizofrenia funciona mal en tareas que requieren su memoria de trabajo a lo que se suma

las fallas en la capacidad para sostener la atención. De este modo, “...ninguna tarea es representada como una serie continua de reglas y características lógicas. Sin una buena memoria de trabajo, la actividad de mantenerse en una tarea momento a momento se vuelve fragmentada y temporal y lógicamente discontinua”²⁶.

De acuerdo con el pensamiento de Goldman - Rakic, entre otros, el mundo percibido depende de un equilibrio entre la estimulación inmediata (actual) y la información pasada e interiorizada. La memoria de trabajo es la que se encargaría de lograr esta “conexión”, dando continuidad témporo-espacial a la experiencia personal. Si el mecanismo que permite este equilibrio falla –como sucedería en la esquizofrenia–, el mundo aparece fragmentado, “...excesivamente dominado por la estimulación inmediata y no por el equilibrio entre la información actual, la pasada y la interiorizada”²⁷.

Trastornos en las funciones ejecutivas

Se entiende por funciones ejecutivas el conjunto de procesos cognitivos que posibilitan al sujeto responder y adaptarse apropiadamente a su entorno.

Incluye: a) habilidad para diseñar un plan, b) habilidad para preparar y ejecutar acciones, c) capacidad para modular el nivel de actividad, d) capacidad para integrar la conducta, e) funciones de automonitoreización y de evaluación de los errores¹¹ durante la realización de una tarea. Su normalidad implica el concepto de flexibilidad cognitiva por el cual la persona puede variar el plan motor sobre la marcha, realizando las correcciones adecuadas al fin perseguido. De algún modo este concepto se corresponde con el clásico de “abstracción”¹⁹ en algunos aspectos y con el de volición en otros. Se considera que la memoria de trabajo y el manejo de la información contextual forman parte de las funciones ejecutivas¹².

El Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) ha surgido como el más utilizado en la investigación de las funciones ejecutivas en la esquizofrenia y en trastornos

del espectro esquizofrénico. La multiplicidad de trabajos al respecto así lo confirma. Numerosos estudios concuerdan en que los pacientes con esquizofrenia rinden de modo inferior a los controles en una o más variables del WCST^{11, 28, 29}, lo cual indica una anomalía en el funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) que se correlaciona con disfunciones ejecutivas y dificultades en la resolución de problemas. La escasa habilidad para planificar, los trastornos en la voluntad, la tendencia a perseverar en las respuestas, el pobre juicio social y la falta de flexibilidad cognitiva serían la consecuencia clínica de dichos trastornos¹⁷.

Cabe destacar que se puede estimar que el 30% de los pacientes con esquizofrenia no expresa ningún trastorno significativo en su funcionamiento cognitivo o neuropsicológico¹¹.

Otra consideración que debe realizarse es acerca de la existencia o no de un trastorno cognitivo global en la esquizofrenia. Algunos estudios en poblaciones de pacientes adolescentes esquizofrénicos, en comparación con pacientes adolescentes psiquiátricos no psicóticos, con mediciones de coeficiente intelectual (CI), extraen conclusiones no concordantes. Ha sido descrita una peor performance en el CI de ejecución –no en el verbal– para pacientes con esquizofrenia. El componente “global” no parece ser tan importante como los déficit específicos ya reseñados³⁰.

Correlación con otros síntomas no cognitivos de la enfermedad

Los patrones de disfunción cognitiva en los pacientes con esquizofrenia son propuestos por varios autores como primarios y vinculados a la patofisiología del trastorno³¹. Algunos estudios han demostrado eficacia de la clozapina en la sintomatología positiva y negativa de la enfermedad pero no en el área cognitiva, por lo que se postulan vías patofisiológicas diferentes¹⁷. Esto implicaría que los déficit cognitivos no serían una consecuencia de los síntomas de la enfermedad, como tampoco lo serían de la institucionalización ni de los

efectos secundarios de los neurolépticos. Green afirma que los trastornos neurocognitivos son un componente tan nuclear de la enfermedad que pueden tener lugar aun en ausencia de síntomas (psicóticos - desorganización - positivos). Varios estudios han hallado que ciertos rendimientos en: seguimiento ocular lento, movimientos sacádicos oculares, rendimiento en el CPT, Span y ER, que traducen dificultades en los procesos sensorio-perceptivos tempranos, se encuentran mucho más a menudo deficitados en pacientes del espectro esquizofrénico y en familiares de primer grado no enfermos, que en controles sanos. De este modo, estos y otros déficit cognitivos han sido postulados como marcadores de vulnerabilidad genética de esquizofrenia. Algunos investigadores suponen que estos marcadores podrían brindar pistas acerca de los procesos etiológicos de la enfermedad, al permitir la localización de zonas cerebrales alteradas o con un disfuncionamiento de sistemas neuroquímicos^{11, 32}. Además, varios trabajos sugieren una relación consistente entre los síntomas negativos por un lado, y un mayor grado de deterioro cognitivo, agrandamiento de los ventrículos laterales y un pobre ajuste premórbido, por otro¹⁷. Tales hallazgos se encuentran predominantemente en subgrupos de esquizofrenias de mala evolución como el síndrome tipo II de Crow³³. Rund y Borg afirman que varios síntomas y disfunciones de la enfermedad esquizofrénica influyen sobre el funcionamiento cognitivo de la misma y destacan: funcionamiento premórbido, tiempo de hospitalización, grado de síntomas positivos y negativos, síntomas paranoides y no paranoides, y etapa de la enfermedad (reagudización vs. remisión)¹¹.

Los síntomas negativos primarios o puros parecen estar en correlación significativa con ciertos déficit neurocognitivos, especialmente en el procesamiento visual y en los procesos de respuesta rápida³⁴. Green y Nuechterlein sostienen que hay una fuerte correlación entre déficit neurocognitivos y síntomas negativos³⁵.

Gold y cols., en un estudio de seguimiento de cinco años de pacientes con esquizofrenia, tratados con neurolépticos, concluyeron que los síntomas negativos están asociados a un pobre resultado (outcome) cognitivo a largo

plazo y que pueden estar estrechamente vinculados al déficit cognitivo primario de la enfermedad³⁶.

Los déficit atencionales han sido frecuentemente asociados con el síndrome deficitario y con el trastorno formal del pensamiento²². Los síntomas de desorganización parecen correlacionarse de modo consistente sobre todo con disfunciones en el lenguaje y la memoria, y posiblemente, con trastornos en las tareas visuo espaciales. Se estima que la performance cognitiva puede dar cuenta solamente de un pequeño monto de variabilidad en los síntomas positivos y negativos³⁴.

Historia natural de los trastornos cognitivos en la esquizofrenia

Spaulding y cols. han establecido un modelo trifactorial para la evaluación clínica de los deterioros cognitivos en la esquizofrenia. El factor 1 es de vulnerabilidad, y es estable, duradero, no vinculado a episodios y con escasa propensión a mejorar mediante los diversos tratamientos. Sería detectable –como marcador de vulnerabilidad– en sujetos previo al comienzo de la enfermedad. Comprendería un amplio espectro de trastornos cognitivos desde el procesamiento pre atencional hasta la resolución de problemas (funciones ejecutivas). El factor 2 está vinculado a los episodios de reagudización. Abarcaría déficit en la formación de conceptos, la memoria de trabajo y la resolución de problemas. El factor 3 es un factor residual y sería el más modificable por los tratamientos de rehabilitación psicosocial³⁷.

En una revisión de quince estudios de seguimiento de pacientes con esquizofrenia con evaluaciones neuropsicológicas, se concluyó que, desde el inicio de la enfermedad, los déficit cognitivos son relativamente estables durante largos períodos³⁸.

En un estudio comparado de evaluación longitudinal neuropsicológica, Hoff y cols. encontraron que los pacientes con esquizofrenia tenían una considerable disfunción cognitiva en los primeros 4 ó 5 años de la enfermedad

que se estabilizaba en un nivel de 1 ó 2 desvíos estándar por debajo de los sujetos control. La memoria verbal fue la dimensión cognitiva que menos mejoró³⁹. Otros estudios concluyen en que el o los deterioros cognitivos son estables a lo largo de varios años –pudiendo incluso mejorar– en pacientes tratados con neurolépticos^{9, 36}, mientras que otros señalan que esta evolución estable de los trastornos cognitivos se daría en pacientes más jóvenes con evolución favorable. En cambio, en pacientes de peor curso evolutivo se ha comprobado deterioro cognitivo en edades más avanzadas⁹.

Papel de los trastornos cognitivos en la patogenia de la enfermedad. Algunas teorías cognitivas de los síntomas

La conceptualización de la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo postula que la enfermedad a menudo tiene un inicio preclínico a edad muy temprana (incluso intrauterina) en vinculación con interferencias en el normal desarrollo encefálico. Se producirían así trastornos en la migración neuronal con un posterior defectuoso “cableado” (wiring) sináptico. Estos eventos se traducirían en dificultades en la infancia del tipo de: alejamiento social, menores habilidades verbales y no verbales, trastornos en la atención, anormalidades neuromotoras y trastornos de conducta⁴⁰. Esta anormalidad del neurodesarrollo, condicionaría la irrupción de síntomas negativos y disfunciones cognitivas durante la adolescencia o la adultez. Para ello coadyuvarían algunos procesos biológicos en la adolescencia: el “podado sináptico”, los procesos de mielinización neuronal y los cambios neuroendócrinos. Las disfunciones cognitivas, los síntomas negativos, la depresión y el deterioro social serían los primeros síntomas o síntomas de inicio de la enfermedad. Así se configura una etapa prodrómica que puede durar un mínimo de dos años antes del primer episodio psicótico⁴¹. Varios estudios de cohorte han demostrado que los descendientes de padres esquizofrénicos pueden tener signos neuroconductuales precoces, que persisten a lo largo de la vida, constituyéndose en marcadores de rasgo para la enfermedad^{42, 43}.

Green ha realizado un buen resumen de algunos modelos cognitivos de los delirios y las alucinaciones³⁴. Las experiencias delirantes se generarían a partir de alteraciones en los procesos sensorio-perceptivos. Los delirios serían intentos de la mente de poner orden ante observaciones que resultan confusas o ambiguas. Las alucinaciones se darían a partir de una pérdida de la inhibición cortical sobre la musculatura de la fonación con consecuente subvocalización de la que el paciente no se daría cuenta. La teoría de Hoffman propone una falla en el sentimiento de intencionalidad del discurso propio con una atribución errónea a una fuente externa. El trastorno en la memoria de trabajo podría dar lugar a los síntomas positivos, por ejemplo, el de desorganización. Se ha encontrado una correlación importante entre el déficit en esta función y el desorden formal del pensamiento (trastorno asociativo). El paciente con esquizofrenia al hablar no podría recordar el sentido o la intención original de lo que está hablando. De este modo, su discurso podría ser llenado con asociaciones erróneas, produciéndose el descarrilamiento²².

Otros modelos cognitivos han pretendido dar cuenta no ya de fenómenos parciales como los delirios y las alucinaciones, sino de la enfermedad esquizofrénica toda. Cornblatt y Keilp proponen un modelo etiopatogénico y evolutivo de la esquizofrenia a partir de un déficit atencional que comenzaría en la infancia. Este condicionaría una inhabilidad para procesar la información vinculada a la comunicación interpersonal. La evitación de contactos sociales se daría desde etapas tempranas y sería una estrategia inconsciente para reducir el estrés que aquellos generan. Los síntomas psicóticos (alucinaciones, delirios) irrumpirían al sobrepasarse la capacidad de manejo del estrés interpersonal en vinculación a eventos de vida¹⁴.

Frith expresa que en esta enfermedad hay una falla en la monitorización tanto de la acción como de la intención de la acción. Sin el sentido de la intención los pensamientos pueden ser experimentados como ajenos o como insertados por un agente externo³⁴. Se daría una disociación entre la voluntad y la acción por la que el sujeto no podría reconocer que una acción es consecuencia de su propia

voluntad. Los síntomas positivos tendrían su razón última en desconexiones entre regiones cerebrales. Por otra parte, este autor pretende explicar los síntomas negativos por un daño en las estructuras cerebrales responsables de la acción. De este modo, se daría una pérdida en el sentimiento de la acción voluntaria que daría lugar a la abulia y la falta de iniciativa²⁷.

Hemsley, de su lado, parte del modelo de cognición normal por el cual la percepción es dependiente de la interacción entre los estímulos presentes y “los recuerdos almacenados de regularidades (experiencias) sensoriales previas”. Este autor retoma el concepto de Berze del entremezclamiento entre percepción y memoria en la esquizofrenia, postulando que “la condición esquizofrénica está caracterizada por una reducción en la influencia de las regularidades de la pasada experiencia en la percepción actual”. La esquizofrenia resultaría de un trastorno en la integración momento a momento del material almacenado con el input sensorial actual²³. De este modo, el input sensorial es percibido en forma ambigua y no estructurada, penetrando en la conciencia aspectos del ambiente habitualmente inhibidos y, por ende, no percibidos²⁷. Así, se produciría una sobrecarga de estímulos. Los síntomas negativos representarían estrategias adaptativas frente a dicha sobrecarga. La atribución de ese exceso de “material” a una fuente externa condicionaría la aparición de alucinaciones.

Bases neurales

La investigación centrada en el hallazgo de los sistemas y conexiones neuro-encefálicas implicados en los síntomas de la esquizofrenia, ha tenido un gran desarrollo en las últimas décadas.

Se sabe que al realizar tareas que activan la corteza frontal (por ejemplo, el WCST) los pacientes con esquizofrenia muestran un incremento menor de su flujo sanguíneo cerebral y de su metabolismo de la glucosa (ya sea con medicación antipsicótica o sin ella)⁴⁴. Esta hipofrontalidad ante la activación se ha observado en el 60% de los trabajos, tanto en pacientes medicados como en no medicados y

ha sido ampliamente replicada¹⁷. La disfunción más significativa se da en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL). La hipoactivación de la CPFDL ha sido asociada al síndrome de pobreza psicomotora (pobreza del lenguaje, aplanamiento afectivo y retardo motor), equivalente al conjunto de síntomas negativos⁴⁵. Otros autores invocan una disfunción fronto-témporo-límbica. Los déficit en la memoria de trabajo, toma de decisiones y otros aspectos de la función ejecutiva se han correlacionado con la hipoactividad de la CPFDL. El trastorno en la memoria declarativa se ha atribuido a una disfunción del lóbulo temporal medial. El trastorno atencional aparece como menos circunscripto; involucraría las conexiones entre tronco encefálico, tálamo y lóbulos frontales⁴⁶.

Frith y cols., estudiando el flujo sanguíneo cerebral (FSC) con tomografía con emisión de positrones (PET) en tareas de fluencia verbal y categorización y repetición de palabras, encontraron, en una muestra de pacientes esquizofrénicos, una activación frontal normal en comparación con el grupo control; sin embargo, el grupo de pacientes no mostraba las esperadas reducciones de actividad en la corteza temporal superior izquierda. Dedujeron que este resultado podría reflejar una conectividad funcional anormal entre la corteza frontal y la temporal⁴⁷.

Investigaciones electroencefalográficas con estudio de potenciales sensoriales evocados han señalado disfunciones en regiones sub-corticales con fallas en la integración tálamo-cortical. La esquizofrenia sería el resultado no de déficit localizados y aislados sino de un desorden de diversos sistemas cerebrales funcionales, implicando así un fracaso en la integración de los mismos⁴⁸.

La hipótesis de la desconexión propone que la esquizofrenia es el resultado de una ruptura en la normal conectividad funcional entre diversos sistemas neuronales. La patofisiología radicaría en un trastorno en el nivel de la modulación de los cambios asociativos en la eficacia sináptica, específicamente en la modulación de la plasticidad en los sistemas cerebrales que son responsables del aprendizaje, la memoria y la emoción⁴⁹. O'Donnell señala que los síntomas de la esquizofrenia pueden

ser la expresión de una alteración funcional en los circuitos que unen las estructuras corticales y subcorticales, en particular aquellos que incluyen el córtex prefrontal y la región límbica del estriado, o sea, el núcleo accumbens. Este modelo abarca los sistemas dopaminérgicos y otros sistemas cerebrales. El núcleo accumbens es un centro de integración de información y recibe aferencias del córtex prefrontal, del hipocampo (información espacial y contextual) y de la amígdala (información emocional). De acuerdo con esta hipótesis los síntomas positivos estarían vinculados a un aumento en la liberación fásica de dopamina en el accumbens con posterior impacto en el hipocampo. Por su parte, la disminución de la liberación tónica de dopamina en el accumbens produciría: a) síntomas de desorganización por interferencia con el núcleo talámico reticular; y b) síntomas negativos por impulso cortical insuficiente en las neuronas del núcleo caudado con disminución de la actividad de la CPFDL⁵⁰. Andreasen habla de una “dismetría cognitiva” debida a un síndrome de desconexión del circuito córtico-cerebelo-tálamo-cortical⁵¹. Estudios con resonancia nuclear magnética funcional (RNMF) han encontrado anomalías fisiológicas en la función de la CPFDL en hermanos sin trastorno cognitivo de pacientes esquizofrénicos⁵².

El trastorno en la neurotransmisión glutamatérgica, especialmente el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), está siendo crecientemente implicado en la patofisiología del trastorno esquizofrénico, especialmente en la génesis de los síntomas negativos y de deterioro cognitivo⁵³.

Importancia pronóstica - correlación con diversas áreas de funcionamiento

El impacto de los deterioros del funcionamiento cognitivo de la esquizofrenia en las áreas funcionales pragmáticas (cuidado personal, funcionamientos ocupacional, social, con la familia, actividades de la vida cotidiana, etc.) ha sido objeto de muchos estudios, sobre todo relacionados con la rehabilitación psicosocial y vocacional. La evaluación funcional incluye una diversidad de áreas vinculadas

a la adquisición y retención de habilidades que se requieren para el funcionamiento en la comunidad.

Los psiquiatras clínicos conocemos bien el significativo deterioro ocupacional y social de nuestros pacientes con esquizofrenia. La tasa de empleo competitivo en enfermos mentales crónicos es del orden del 20%⁵⁴ y en esquizofrénicos es aun menor, estimándose en apenas un 10% (en sociedades desarrolladas)²². El desempleo, a su vez, redundará en un incremento en el deterioro social con disminución de los roles sociales y de las oportunidades para utilizar habilidades y capacidades valoradas socialmente⁵⁵. Se estima que menos del 10% de los varones con esquizofrenia ha tenido un hijo, lo que evidencia la dificultad en iniciar y mantener una relación social comprometida.

Green ha planteado que los déficit en ciertas áreas neurocognitivas pueden limitar la capacidad del paciente para adquirir, retener o reaprender ciertas habilidades⁵⁶. Tres han sido hasta ahora las áreas de funcionamiento más estudiadas en la esquizofrenia: a) funcionamiento social, b) funcionamiento ocupacional y c) adquisición de habilidades para la vida cotidiana independiente. Esta última incluye: manejo de la medicación, habilidades

de conversación, actividades de tiempo libre y habilidades vocacionales. Los dominios o áreas cognitivas más estudiados son: memoria verbal secundaria (o declarativa episódica), memoria inmediata o memoria de trabajo, función ejecutiva medida por la performance en el WCST, y atención sostenida (“vigilance”). Algunos autores sostienen que el deterioro cognitivo influye el resultado funcional más que los síntomas positivos y negativos⁵⁷. Ciertos constructos cognitivos como los de memoria verbal y atención sostenida (vigilance) han sido postulados como consistentemente predictivos del resultado funcional en las áreas de: funcionamiento en la comunidad, solución de problemas sociales y adquisición de habilidades sociales. La neurocognición y sus trastornos parecen correlacionarse de mejor modo que los síntomas positivos y negativos con la capacidad funcional³⁵.

No se ha encontrado que todos los desempeños cognitivos deficitarios en la esquizofrenia se correlacionen con las diversas áreas funcionales en el mismo grado. Las correlaciones mejor estudiadas y más significativas se presentan en la Tabla 1.

El trastorno en la memoria verbal declarativa episódica ha sido el dominio cognitivo más afectado en las tres áreas de funcionamiento

Memoria declarativa episódica ----- correl ----- Func. Social
“ ---- Func. Ocupacional
“ ---- Func. Vida independiente
Funciones ejecutivas ----- correl ----- Func. Ocupacional
Func. Vida independiente
Memoria de trabajo ----- correl ----- Func. Ocupacional
Func. Vida independiente
Atención sostenida ----- correl ----- Func. Ocupacional
Func. Social

Tabla 1

Correlaciones significativas entre áreas cognitivas y funcionales en la esquizofrenia

mencionadas²². Recordar los hechos sociales protagonizados con otros, el aprendizaje de habilidades vinculadas a una tarea laboral, memorizar nombres, pagar las facturas, confeccionar una lista de artículos domésticos a adquirir, etc., son actividades, entre otras, que requieren de una función mnésica conservada.

El trastorno en la función ejecutiva se ha correlacionado con un fuerte impacto en las áreas de funcionamiento ocupacional y en las actividades para la vida independiente. En su revisión, Rund y Borg establecen que la performance en el WCST predecía la evolución ocupacional y el funcionamiento social del día a día¹¹. Por ejemplo, planificar una jornada de trabajo o jerarquizar ciertos temas para estudiar en vistas a preparar un examen implican que la función de realizar y ejecutar planes (f. ejecutiva) sea adecuada.

Se ha encontrado una fuerte correlación entre el trastorno en la memoria de trabajo y los funcionamientos ocupacional y de la vida independiente²². Recordar un número de teléfono por unos segundos mientras se realiza una tarea, recordar tareas que se han completado, monitorizar cuáles deben ser iniciadas y supervisar las que se están realizando en un momento dado, serían ejemplos de una memoria de trabajo que funciona adecuadamente.

La capacidad de sostener la atención ha sido correlacionada consistentemente con los funcionamientos ocupacional y social. Resulta obvio que mantener la concentración en una tarea es un requisito fundamental para cualquier actividad laboral o de estudio. También lo es para sostener una conversación y mantener adecuados contactos interpersonales en cuanto a los aspectos de comunicación verbal y no verbal que aquellos implican. Se ha observado correlación entre las performances en la memoria verbal y en el procesamiento de la información visual con aquellas habilidades sociales que permitirían la captación de pistas o claves sociales, a veces sutiles pero cruciales para la comunicación. Algunos autores han propuesto el constructo “cognición social” como un posible mediador entre la neurocognición básica y el resultado funcional³⁵. La cognición social incluye la per-

cepción de la emoción del otro como uno de sus componentes principales.

Referencias bibliográficas

1. **Tamminga CA.** Foreword. In: Tamminga CA (ed). *Schizophrenia in a Molecular Age* (Review of Psychiatry Series; Oldham JO and Riba MB, series eds). Washington (DC): American Psychiatric Press; 1999, pp. 11-17.
2. **Kraepelin E.** La Demencia precoz. 1ª parte. Colección Clásicos de la Psiquiatría. Dirección de Juan Carlos Stagnaro. 1ª edición en castellano. Buenos Aires: Editorial Polemos; 1996. Título original: *Lehrbuch der Psychiatrie*, 8ª edición. Barth, Leipzig (1909-1913). De la 1ª edición en inglés: *Dementia praecox and paraphrenia*, Edimburgo, 1919.
3. **Bleuler E.** Demencia precoz. El grupo de las esquizofrenias. Buenos Aires: Ediciones Hormé; 1960, pp. 21-104-361. Título del original inglés: *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York: International Universities Press.
4. **Lipton AA, Cancro R.** Esquizofrenia: manifestaciones clínicas. En: Kaplan HI, Sadock BJ. *Tratado de Psiquiatría* (6ª ed vol 2). Buenos Aires: Editorial Intermédica; 1997, pp. 906-923.
5. **Andreasen NC, Olsen S.** Negative y positive schizophrenia. Definition and Validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:789-794.
6. **Andreasen NC, Flaum M.** Schizophrenia: The characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 1991; 17:27-49.
7. **de Vega M.** Introducción a la psicología cognitiva. Madrid: Alianza Editorial; 1984.

8. **Flashman LA.** Cognitive and Neurologic Impairments in Psychiatry Disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27(1).
9. **Flashman LA, Green MF.** Review of cognition and brain structure in schizophrenia: profiles, longitudinal course and effects of treatment. *Psychiatr Clin N Am* 2004, 27:1-18.
10. **Green MF.** Neurocognition and Schizophrenia: General Approaches and Specific Models. In: Green MF (ed). *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Probing the Impenetrable Darkness.* Boston: Allyn and Bacon; 1998, pp. 23-39.
11. **Rund BR, Borg NE.** Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100:85-95.
12. **Penadés R, Boget T, Salamero M, Catarineu S, Bernardo M.** Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia y su modificación. *Actas Esp Psiquiatr* 1999; 27:198-208.
13. **Nuechterlein KH, Dawson ME.** A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 1984; 10:300-311.
14. **Cornblatt BA, Keilp JG.** Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20:31-46.
15. **Schwartz BD, Livingston JE, Sautter F, Nelson A, Winstead DK.** Sustained Attention by Schizophrenics. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry* 1990; VI (4): 169-176.
16. **Friedman D, Squires-Wheeler E.** Event-related potentials (ERPs) as indicators of risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20:63-74.
17. **Calev A.** Neuropsychology of Schizophrenia and related disorders. In: Calev A (ed). *Assesment of Neuropsychological Functions in Psychiatric Disorders.* Washington (DC): American Psychiatric Press; 1999, pp. 33-66.
18. **Schwartz BD, Evans WJ.** Neurophysiologic mechanisms of attention deficits in schizophrenia. *Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav Neurol* 1999; 12: 207-220.
19. **Green MF.** The Scope of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia. In: Green MF (ed). *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Probing the Impenetrable Darkness.* Boston: Allyn and Bacon; 1998, pp. 41-60.
20. **Dalmás JF.** Neuropsicología de la memoria. En: Dalmás JF. *La memoria desde la Neuropsicología.* Montevideo: Roca Viva; 1993, pp. 21-42.
21. **Jeste DV, Galasko D, Corey-Bloom J, Walens S, Granholm E.** Neuropsychiatric Aspects of the Schizophrenias. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM (ed). *Neuropsychiatry.* USA: Williams & Wilkins; 1996, pp. 325-344.
22. **Sharma T, Antonova L.** Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences and future treatment. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26:25-40.
23. **Hemsley DR.** A cognitive model for schizophrenia and its possible neural basis. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90 (Suppl 384):80-86.
24. **O'Carroll RE, Russell HH, Lawrie SM, Johnstone EC.** Errorless learning and the cognitive rehabilitation of memory-impaired schizophrenic patients. *Psychol Med* 1999; 29:105-112.
25. **Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C, Everitt B.** The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25:291-307.
26. **Holcomb HH, Medoff DR, Lahti AC, Tamminga CA.** Functional Neuroimaging in Schizophrenia: Symptoms, Treatment, and Etiology. In: Tamminga CA (ed). *Schizophrenia in a Molecular Age.* (Review of Psychiatry Series; Oldham JO and Riba MB, series eds). Washington (DC): American Psychiatric Press; 1999, pp. 77-107.

27. **Martínez Suárez PC, Lemos Giráldez S, Bobes García J.** Indicadores cognitivos en los trastornos del espectro esquizofrénico: en busca de nuevos marcadores. En: Sáiz Ruiz J (ed). Esquizofrenia. Enfermedad del cerebro y reto social. Barcelona: Masson; 1999, pp. 83-106.
28. **Rubin P, Holm A, Moller-Madsen S, Videbech P, Hertel C, Povlsen UJ et al.** Neuropsychological deficit in newly diagnosed patients with schizophrenia or schizophreniform disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92:35-43.
29. **Salvador J, Cortés J F, Galindo y Villa G.** ¿Qué significado neuropsicológico tiene la perseveración de los pacientes con esquizofrenia paranoide en el Wisconsin Card Sorting Test? *Salud Mental* 2000; 23:28-37.
30. **Kenny JT, Friedman L.** Deterioro cognoscitivo en los estadios iniciales de la esquizofrenia. En: Zipursky RB, Schulz SC (ed). Estadios iniciales de la esquizofrenia. Barcelona, *Ars Medica* 2003; pp.213-240.
31. **Elías M, Chesa D, Izquierdo E, Fernández E, Sitjas M.** Eficacia de la rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia: una revisión. *Rev Asoc Esp Neuropsiquiat* 2003; 23:91-103.
32. **Green MF.** Neurocognitive Indicators of Vulnerability to Schizophrenia. In: Green CF (ed). *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Probing the Impenetrable Darkness.* Boston: Allyn and Bacon; 1998, pp. 61-82.
33. **Silva Ibarra H.** Crow y las esquizofrenias de tipo I y II. En: Silva Ibarra (ed). *La Esquizofrenia. De Kraepelin al DSM-IV.* Santiago: Ediciones Universidad Católica de Chile; 1993, pp. 131-139.
34. **Green MF.** Symptoms and Neurocognition. In: Green CF (ed). *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Probing the Impenetrable Darkness.* Boston: Allyn and Bacon; 1998, pp. 83-102.
35. **Green MF, Nuechterlein KH.** Should Schizophrenia Be Treated as a Neurocognitive Disorder? *Schizophr Bull* 1999; 25:309-318.
36. **Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC.** Longitudinal Study of Cognitive Function in First - Episode and Recent - Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1342-1348.
37. **Spaulding WD, Sullivan M, Weiler M, Reed D, Richardson C, Storzbach D.** Changing cognitive functioning in rehabilitation of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90 (Suppl 384):116-124.
38. **Rund BR.** A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 1998; 24:425-435.
39. **Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, De Lisi LE.** Longitudinal Neuropsychological Follow - Up Study of Patients With First - Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1336-1341.
40. **Waddington JL, Lane A, Scully PJ, Larkin C, O'Callaghan A.** Neurodevelopmental and Neuroprogressive Processes in Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21:123-149.
41. **Häfner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, an der Heiden W.** Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100:105-118.
42. **Hans SL, Marcus J, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Styr B, Auerbach JG.** Déficit neuroconductuales en la adolescencia en niños con riesgo de esquizofrenia. *The Jerusalem Infant Development Study.* (edición en español Janssen-Cilag). *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:741-748.
43. **Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW.** Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects, and strategies. *Schizophr Bull* 1999; 25:257-274.
44. **McClure RJ, Keshavan MS, Pettegrew JW.** Chemical and physiologic brain imaging in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21:93-122.

45. **Liddle PF.** The multidimensional phenotype of Schizophrenia. In: Tamminga CA (ed). Schizophrenia in a Molecular Age (Review of Psychiatry Series; Oldham JO and Riba MB, series eds). Washington (DC): American Psychiatric Press; 1999, pp. 1-28.
46. **Arnold SE.** Cognition and neuropathology in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99 (Suppl 395):41-50.
47. **Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C et al.** Regional brain activity in chronic schizophrenia patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry* 1995; 167:343-349.
48. **Gruzelier J.** Implications of Early Sensory Processing and Subcortical Involvement for Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. In: Tamminga CA (ed). Schizophrenia in a Molecular Age (Review of Psychiatry Series; Oldham JO and Riba MB, series eds). Washington (DC): American Psychiatric Press; 1999, pp. 29-75.
49. **Friston KJ.** Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99 (Suppl 395):68-79.
50. **O'Donnell P, Grace AA.** Disruption of Information Flow Within Cortical - Limbic Circuits and the Pathophysiology of Schizophrenia. In: Tamminga CA (ed). Schizophrenia in a Molecular Age (Review of Psychiatry Series; Oldham JO and Riba MB, series eds). Washington (DC): American Psychiatric Press; 1999, pp. 109-140.
51. **Andreasen NC.** A Unitary Model of Schizophrenia. Bleuler's "Fragmented Phrenia" as Schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:781-787.
52. **Callicott JH, Egan MF, Mattay VS, Bertolino A, Bone AD et al.** Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:709-719.
53. **Goff DC, Coyle JT.** The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367-1377.
54. **Lauriello J, Lenroot R, Bustillo JR.** Maximizing the synergy between pharmacotherapy and psychosocial therapies for Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26:191-211.
55. **Hayes RL, Halford WK.** Time use of unemployed and employed single male schizophrenia subjects. *Schizophr Bull* 1996; 22:659-669.
56. **Green MF.** Neurocognitive Correlates of Functional and Clinical Outcome. In: Green MF (ed). Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Probing the Impenetrable Darkness. Boston: Allyn and Bacon; 1998, pp. 145-162.
57. **Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J.** Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the "Right Stuff"? *Schizophr Bull* 2000; 26:119-136.