

Trabajo Final de Grado

Neuropsicología de la intervención y el deterioro neurocognitivo de personas con diagnóstico de Esquizofrenia y el trasfondo cerebral que presentan

Monografía

Estudiante: Fiorella Barolín Cremasco - C.I 4.886.825-0

Tutor: Prof. (Tit.) Luis Sergio Dansilio de Simone

Instituto de Fundamentos y Métodos en Psicología

Facultad de Psicología, Universidad de la República

Montevideo, 02 de Mayo de 2018

Índice

1.	Resumen / Abstract.....	pág.3
2.	Introducción.....	pág.4
3.	Marco teórico.....	págs.5-33
3.1.	Definición y nociones epidemiológicas de la esquizofrenia.....	pág.5
3.2.	Patofisiología y etiología de la esquizofrenia.....	págs.5-6
3.3.	Síntomas relacionados con el comportamiento, las conductas generales, el pensamiento y el sistema de creencias.....	págs.6-8
3.4.	Neuropsicología de la esquizofrenia.....	págs.8-26
3.4.1.	Modificaciones a nivel neurobioquímico.....	págs.9-12
3.4.2.	Hallazgos en la estructura y el funcionamiento cerebral.....	págs.12-18
3.4.2.1.	Funciones Ejecutivas.....	págs.13-15
3.4.2.2.	Recursos atencionales.....	pág.15
3.4.2.3.	Memoria.....	pág.16
3.4.2.4.	Lenguaje-Comunicación.....	págs.16-18
3.4.3.	Self.....	págs.18-19
3.4.4.	Cognición Social/Teoría de la Mente.....	págs.19-23
3.4.5.	Otros dominios.....	págs.23-26
3.4.5.1.	Praxias.....	págs.23-24
3.4.5.2.	Habilidades visuoespaciales.....	pág.24
3.4.5.3.	Habilidades perceptivas.....	págs.25-26
3.4.5.4.	Razonamiento y solución de problemas.....	pág.26
3.5.	Deterioro neurocognitivo en la esquizofrenia.....	págs.26-28
3.6.	Rehabilitación de los aspectos neurocognitivos.....	págs.28-34
4.	Consideraciones finales.....	pág.35
5.	Referencias bibliográficas.....	págs.36-49

1. Resumen / Abstract

En el presente trabajo monográfico se aborda la neuropsicología de la intervención y el deterioro neurocognitivo de la esquizofrenia. Se inicia con un recorrido conceptual breve acerca de la definición, epidemiología, patofisiología y etiología de la esquizofrenia para puntualizar en el trasfondo neural de su sintomatología clínica y cognitiva mediante una revisión sobre las modificaciones cerebrales a nivel neurobiológico y neuroanatómico. Se estudian las funciones neuropsicológicas implicadas con énfasis en las funciones ejecutivas, los recursos atencionales, la memoria y el lenguaje. A su vez, se abordan las temáticas self, cognición social y teoría de la mente, entre otros dominios que incluyen las habilidades visuoespaciales, perceptivas y de razonamiento y solución de problemas. Dando cierre con dos apartados que tratan sobre el deterioro neurocognitivo y la rehabilitación neuropsicológica de la esquizofrenia.

Palabras clave: neuropsicología, esquizofrenia, deterioro neurocognitivo, funciones neuropsicológicas, rehabilitación neuropsicológica

In the present monographic work, the neuropsychology of the intervention and the neurocognitive deterioration of schizophrenia are addressed. It begins with a brief conceptual journey about the definition, epidemiology, pathophysiology and etiology of schizophrenia to highlight the neural background of its clinical and cognitive symptoms through a review of brain changes at the neurobiological and neuroanatomical levels. The neuropsychological functions involved are studied with emphasis on executive functions, attentional resources, memory and language. At the same time, the subjects self, social cognition and theory of the mind are approached, among other domains that include the visuospatial, perceptive and reasoning abilities and problem solving. Giving closure with two sections dealing with neurocognitive impairment and neuropsychological rehabilitation of schizophrenia.

Key words: neuropsychology, schizophrenia, neurocognitive impairment, neuropsychological functions, neuropsychological rehabilitation

2. Introducción

La alta frecuencia en que se observa el deterioro neurocognitivo en las personas que padecen esquizofrenia y también el escaso conocimiento que se tiene sobre el mismo en cuanto a inicio, pronóstico y evolución son dos de los ejes que motivan el presente trabajo.

Las personas con esquizofrenia presentan un deterioro cognitivo en un 75-85% de los casos, afectando a diversos dominios (Orellana & Slachevsky, 2006; Cavieres & Valdebenito, 2005). De acuerdo con la OMS (1979) la esquizofrenia es considerada como una de las primeras diez causas de discapacidad en el mundo; por esto, y aunado a los costos económicos y sociales tan altos que demanda y la progresiva pérdida de autonomía y consiguiente dependencia que conlleva, es que se investiga sobre la temática para facilitar la comprensión, concientización y un acceso a la información más oportuno, sirviendo de guía acerca de la relación entre las anormalidades anatómicas y los síntomas clínicos observados en la enfermedad esquizofrénica.

Debido al nivel de incidencia, es necesario considerar un abordaje que atienda y dé cabida a una mejor calidad de vida a quienes padecen esta enfermedad. Conocer y profundizar acerca de los procesos cognitivos que se encuentran afectados en la esquizofrenia y lograr referirlos a su trasfondo neural nos habilitaría a crear propuestas de intervención y tratamiento más ajustadas a lo particular de la patología, orientando cada estrategia de abordaje en el por qué y para qué efectuar cada intervención.

El deterioro neurocognitivo que la esquizofrenia genera impacto en las áreas funcionales pragmáticas como son cuidado personal, funcionamiento ocupacional, social, familiar y vida cotidiana. Las alteraciones en los distintos procesos neurocognitivos y la severidad de los mismos incide de forma directa en el mal pronóstico de la enfermedad y en el afrontamiento del cotidiano y sus requerimientos (Cavieres & Valdebenito, 2005; Lapedriza, Bilbao & Ríos, 2011). Varios han sido los autores que afirman que el deterioro neurocognitivo contribuye más a la discapacidad que los síntomas positivos o negativos característicos de la enfermedad, afectando su vida y funcionamiento cotidiano.

3. Marco teórico

3.1 Definición y nociones epidemiológicas de la esquizofrenia

El concepto de esquizofrenia nunca ha sido unitario y las concepciones de la enfermedad han reflejado diferentes modelos psicopatológicos sobre los síntomas y su origen.

Existen diferentes hipótesis etiológicas que conceptualizan sobre la esquizofrenia por definirse como una enfermedad multifactorial; es así que, con intención de acotar el campo de estudio, se utilizará el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* de la *American Psychiatric Association (APA)* reunida con otros enfoques que, desde la psiquiatría, se han logrado aunar en cuanto a criterios diagnósticos.

A criterio general, con el término esquizofrenia se designa a un trastorno psiquiátrico de curso habitualmente crónico caracterizado por una discapacidad a nivel cognitivo, del ámbito social y de las emociones, acompañada de sintomatología psicótica (Cuevas-Esteban, Campayo, Gutiérrez-Galve, Gracia-García & López-Antón, 2011).

3.2 Patofisiología y etiología de la esquizofrenia

Muchos son los estudios y hallazgos que evidencian la presencia de anormalidades estructurales a nivel encefálico que implican a gran número de regiones cerebrales. En los primeros años de investigación esto ha sido revelado a través de estudios post mortem lo cual pudo confirmarse con el advenimiento de la resonancia magnética en la década de los setenta.

Sin embargo, la patofisiología y etiología de la esquizofrenia se encuentra aún en debate. No se ha documentado un perfil neuropsicológico o una anatomía patológica que sea patognomónico o característico de la esquizofrenia (Barrera, 2008; Penadés, Villalta, Núria, Palma & Salavera., 2011; Casanova, 2009; Pardo, 2005) por lo que la enfermedad resulta muy heterogénea. Existen, sin embargo, diversos hallazgos que han dado lugar a diferentes hipótesis etiológicas. Los estudios revisados son consistentes en que el inicio y curso de la enfermedad se ve influenciado por factores neurobiológicos, psicosociales y ambientales.

Los factores genéticos probablemente son causa necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo de la enfermedad esquizofrénica. El riesgo de padecer esta enfermedad se ve

incrementado entre familiares de primer grado (Peralta & Cuesta, 2009). Dicha base genética ha sido reforzada por uno de los descubrimientos hechos por Sitskoorn, M., Aleman, A., Ebisch, S., Appels, M., & Kahn, R. (2004) donde se exhibe que familiares de personas con esquizofrenia presentan trastornos de la memoria verbal y las funciones ejecutivas.

Una de las conceptualizaciones de la enfermedad deviene de una teoría que la considera como un trastorno del neurodesarrollo con un inicio premórbido a edad temprana que ha interferido en el normal desarrollo encefálico. Franco, Valero & Labab-Alquézar (2012) retoman los lineamientos de algunos autores que, a comienzos de siglo, definen al neurodesarrollo como un proceso dinámico que determina el pasaje desde un estado premórbido de la enfermedad a uno mórbido en el que emergen las características clínicas y se establece la enfermedad esquizofrénica. Implica eventos determinados por lo socioambiental y genético que se evidencian desde la gestación hasta la adultez. Según Waddington et al. (1999) & Schiffman et al. (2002) (citado por Franco et al. 2012) en la esquizofrenia se pueden observar ciertas anomalías físicas menores (AFM) que podrían ser predictores de dichos eventos relacionados con la neuroprogresión hacia determinados perfiles de la esquizofrenia. Los estudios más contemporáneos, incluido lo relevado por Franco et al. (2012), afirman que las AFM se correlacionan con los síntomas positivos (John, Arunachalam, Ratnam & Isaac, 2008). Sin embargo, éstos últimos afirman que no sucede lo mismo en cuanto a los síntomas negativos; no así Franco et al. (2012), quienes argumentan que sujetos con una o más AFM mantienen mayores síntomas tanto positivos como negativos, incrementando significativamente la gravedad del cuadro.

Peralta & Cuesta (2009) definen la heredabilidad de la esquizofrenia en un 80% de probabilidad, lo cual es un nivel de incidencia alto, pero agregan que los factores ambientales también son significativos en el desarrollo de la misma; por lo que no se deben desestimar.

3.3 Síntomas relacionados con el comportamiento, las conductas generales, el pensamiento y el sistema de creencias

La esquizofrenia como cuadro clínico presenta una serie de manifestaciones psicopatológicas continuas, heterogéneas clínica y evolutivamente. Uno de los mayores desafíos para la identificación de las causas y curas de la esquizofrenia es la abrumadora

heterogeneidad del trastorno. No se ha logrado constatar una anormalidad genética ni neuroanatómica característica del cuadro clínico, tampoco se han documentado marcadores biológicos concretos que pueda identificarlo y distinguirlo notoriamente de un sujeto saludable (Keefe & Kahn, 2017). Por lo que no se han encontrado déficits cognitivos que sean exclusivos de la esquizofrenia (Sánchez, et al., 2011).

La sintomatología de la esquizofrenia clásicamente ha sido agrupada en dos categorías: síntomas positivos y síntomas negativos. Los síntomas positivos, también llamados síntomas de primer rango o de Schneider, refieren a experiencias intrusivas experimentadas como “voces dialogantes o comentadoras y vivencias de influencia a nivel del pensamiento, sentimientos, voluntad y corporalidad” (Peralta & Cuesta, 2009, p.275); refieren a “delirios, alucinaciones, pensamiento (discurso) desorganizado, comportamiento motor muy desorganizado o anómalo” (American Psychiatric Association, 2014, p.87) los cuales parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones psicológicas normales. Los síntomas positivos no son considerados como específicos de la esquizofrenia, lo que guarda relación con que podamos hallar dichas manifestaciones psicopatológicas en otros cuadros clínicos.

Por otro lado, los síntomas negativos “comprenden restricciones del ámbito y la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), de la fluidez y la productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia), y del inicio del comportamiento dirigido a un objetivo (abulia)” (Pichot, López-Ibor Aliño & Valdés Miyar, 1995, p.280-81). Esta última puede derivar de una falta crónica de estimulación ambiental o desmoralización, como ocurre con la apatía. Otros síntomas negativos (p. ej., la anhedonia) son incluidos en un apartado diferente referido a los «Síntomas y trastornos asociados» (Pichot et al., 1995).

Los síntomas negativos parecen reflejar una disminución o pérdida de las ya mencionadas funciones psicológicas y, a diferencia de supuestos clásicos que sugieren que la esquizofrenia es un trastorno de continuo declive (Bleuler, 1950; Kraepelin, 1971), según un metaanálisis reciente dirigido por Savill, Banks, Khanom & Priebe (2014) se considera que los síntomas negativos disminuyen y mejoran significativamente en todas las intervenciones de tratamiento, sugiriendo que no tienden a ser estables en el curso de la enfermedad, persistentes y resistentes al tratamiento como lo que se había supuesto. No obstante, según Pichot et al. (1995) reiterativamente los síntomas negativos tienden a mantenerse en medio de los episodios agudos de la enfermedad donde emerge la sintomatología positiva, sugiriendo que pueden volverse más destacados.

De acuerdo con el *Manual Diagnóstico y Estadístico* DSM-IV (1994), la combinación de los síntomas positivos y/o negativos ha contribuido a la agrupación de los mismos en función de los dominios que quedan afectados: percepción, en la que la principal alteración son las alucinaciones; pensamiento, donde destaca la pérdida de la capacidad asociativa y las alteraciones del contenido del pensamiento, donde se altera el sistema de creencias acerca de la realidad (delirios); afectividad, que puede o ser inapropiada o ir desde el aplanamiento hasta la labilidad; comportamiento, que puede ser desorganizado, catatónico o reducido.

La diferente agrupación de los síntomas, así como el inicio y la evolución del cuadro, han llevado a los autores del DSM-IV (1994) a crear diferentes subtipos dentro del espectro de la esquizofrenia, a saber, tipo paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado y residual. No obstante, la reciente edición del manual (DSM-V, 2014) ha incluido un enfoque unidimensional que reúne los criterios diagnósticos del espectro de las esquizofrenias en detrimento de los subtipos diagnósticos clásicos basados en la fenomenología, debido a su inestabilidad, escasa fiabilidad y validez. Es esperable que estos enfoques basados en síntomas fracasen porque tienden a limitarse a identificar individuos que se encuentran en un extremo de un continuo y en realidad la generalidad de las personas con esquizofrenia cumple con los criterios diagnósticos para diferentes subtipos transversales en diferentes momentos vitales (Keefe & Kahn, 2017).

3.4 Neuropsicología de la esquizofrenia

En torno a la neuropsicología de la esquizofrenia, los hallazgos se basan en pruebas de evaluación neuropsicológica y estudios neuroimagenológicos y neurofisiológicos, en intento por correlacionar los déficits cognitivos con cambios en el volumen o la actividad cerebral (Sánchez, et al., 2011). En los mismos se ha evidenciado trastornos en la administración de los recursos atencionales, las funciones ejecutivas, la memoria, el lenguaje, la cognición social, entre otros dominios neurocognitivos característicos que serán detallados más adelante.

El interés por el estudio y evaluación de las funciones cognitivas implicadas en la esquizofrenia posee un especial valor ya que es relevante para determinar el pronóstico del trastorno. Definir cuáles son las funciones cognitivas afectadas ha provocado antagonismos entre los diversos investigadores, por lo que sigue sin estar claro el nivel o grado de incidencia tanto a nivel neural como psicológico.

A pesar de que en la esquizofrenia se constata un déficit neuropsicológico generalizado, a nivel funcional refiere a una combinación de dominios particulares que resultan en perfiles heterogéneos (Sánchez, et al., 2011). Es preciso afirmar que la heterogeneidad se aplica también a los trastornos cognitivos ya que no todos los pacientes muestran déficits cognitivos con un perfil definido (Barrera, 2006; Barrera, 2008; Espert, Navarro & Gadea, 1998; Keefe & Kahn, 2017).

Esta heterogeneidad de criterios y falta de consenso convoca a reunir diferentes hallazgos en búsqueda de contribuir a la elaboración de un perfil de rendimiento neurocognitivo en la esquizofrenia destacando lineamientos que enmarcan los fundamentos precisos para una adecuada identificación y caracterización de los procesos cognitivos implicados.

3.4.1 Modificaciones a nivel neurobioquímico

En este apartado se documenta la evidencia científica que sustenta los planteamientos teóricos de la hipótesis dopaminérgica de la psicosis y su relación con los sistemas de recompensa y asignación de "prominencia de incentivos" (Berridge & Robinson, 1998; Berridge, 2007). Desde el punto de vista neuroquímico, esta hipótesis es una de las más formuladas y tempranamente establecidas; si bien existen otras hipótesis como la noradrenérgica, serotoninérgica y aquella que la considera una combinación de distintos neurotransmisores (Casanova, 2009).

La presente hipótesis fisiopatológica trata de explicar cómo surgen los síntomas de la psicosis dadas ciertas anormalidades neuroquímicas; sostiene que una función central de la dopamina (DA) es mediar en el "saliencia" (relevancia) de los eventos ambientales y las representaciones internas. El mecanismo cerebral que media la recompensa es la vía dopaminérgica mesolímbica; esta vía conecta el área tegmental ventral del mesencéfalo con el sistema límbico y está vinculada con la modulación de las respuestas conductuales frente a estímulos emocionales y motivacionales (Lahera, Freund & Sáiz-Ruiz, 2013).

Según Lahera (2013) de acuerdo con Kapur (2003), la esquizofrenia es agrupada dentro de las denominadas psicosis. Los mismos proponen que en esta condición hay una transmisión de dopamina desregulada que conduce a una liberación hiperdopaminérgica fásica mesolímbica independiente del estímulo, usurpando el proceso normal de atribución de prominencia de incentivos que es proporcional al valor que tienen para nuestra

adaptación y supervivencia los estímulos que focalizan nuestra atención. Es un fenómeno subjetivo y de experiencia de la mente que se rige y se forma por los esquemas cognitivos y socioculturales de cada individuo, aunque se mantenga como base neurobiológica común una hiperdopaminergia meso-límbica y sea ésta la fuerza impulsora; esto explica cómo una misma sustancia química (dopamina) produce manifestaciones clínicas heterogéneas en la singularidad de cada caso.

Es así que, en la fase aguda de la enfermedad, la asignación de relevancia aberrante provocaría que los estímulos que típicamente captan el interés y la atención de la persona en una fase no psicótica, queden aplacados por estímulos irrelevantes dando como resultado experiencias perceptivas anormales que subyace a los síntomas de la esquizofrenia (Gradin, et al., 2010).

Según Kapur (2003) el delirio sería la expresión cognitiva que la mente ofrece ante la experiencia anómala, que refiere a la realidad vivenciada como impredecible y errática, en un afán por otorgarle sentido. Mientras que las alucinaciones reflejan una experiencia directa de la confusión que emerge entre estímulos externos y representaciones internas. De acuerdo a la experiencia de trabajo clínico de Lahera et al. (2013), cuando surge el delirio es notable cómo se reduce la angustia y el desconcierto que caracteriza a la fase prepsicótica al poder dar sentido a la experiencia anómala.

Ya en 1999, O'Donnell (citado por Pardo, 2005) considera a los síntomas de la esquizofrenia como expresión de un funcionamiento alterado en los circuitos que conectan las estructuras corticales y subcorticales, en específico el núcleo accumbens. Los síntomas psicóticos serían producto de una liberación fásica de dopamina (DA en adelante) en el núcleo accumbens con un impacto ulterior en el hipocampo, el cual alteraría la liberación de DA en los ganglios basales. Este hallazgo es consistente con lo expuesto con posterioridad por Kapur (2003) al subrayar que dicha desregulación de las respuestas fásicas de DA, producida por una activación alterada del estriado ventral, genera una atribución aberrante de prominencia a los estímulos ambientales dando cuenta de los síntomas psicóticos.

Siguiendo en la misma línea, Zipursky, Meyer & Verhoeff (2007) tras una revisión de varios estudios que tratan sobre la fisiopatología de la esquizofrenia y su vinculación con la DA, mencionan que en esta enfermedad los niveles de DA intra sináptica son más elevados y que, a su vez, a mayores nivel de DA síntomas psicóticos más graves y con mayores posibilidades de mejorar tras ser medicados con fármacos bloqueadores de este neurotransmisor. Este planteo se refuerza con los resultados del estudio llevado a cabo por

Gradin et al. (2010) donde constatan que, en personas con esquizofrenia, el grado de alteración en la codificación de errores de predicción en la ínsula, complejo amígdala-hipocampo, mesencéfalo y circunvolución parahipocámpica, se correlaciona con una mayor gravedad de síntomas psicóticos. Registrando a su vez señales de error de predicción reducidas en el complejo caudado superior, tálamo, cuerpo estriado ventral izquierdo y corteza medial orbitofrontal. De acuerdo con Murray, Lappin & Di Forti (2008) las personas con psicosis presentan una respuesta fisiológica irregular en los sistemas dopaminérgicos del cerebro medio, cuerpo estriado y región límbica, vinculada a la desregulación en la predicción de recompensas.

Esto sugiere que, para una adecuada adaptación al medio es necesario que la habilidad para predecir recompensas y evitar adversidades no presente deficiencias. Es acá donde media la DA alterando los circuitos estriatales y actuando en función de lo relevado en experiencias anteriores en relaciones de tipo estímulo-respuesta, habilitando al aprendizaje y la predicción de la realidad de donde los comportamientos psicomotores futuros se asisten (Morrison & Murray, 2009).

Por otro lado, en un estudio realizado por Juckel et al. (2006) se observó que, en comparación al grupo control, las personas con esquizofrenia sin tratamiento farmacológico muestran activaciones reducidas en el estriado ventral durante la presentación de estímulos que predicen recompensa o pérdida monetaria, lo cual entienden podría asistir a la aparición de los síntomas negativos. Dado que la región estriatal es objetivo de las neuronas dopaminérgicas, los resultados podrían estar indicando (y así lo confirman) patrones alterados de activación de las señales dopaminérgicas al procesar incentivos. A su vez, se encontró que a mayor severidad de los síntomas negativos más reducida era la activación estriatal en respuesta a estímulos que predicen recompensa. Siguiendo a O'Donnell, una disminución de la liberación tónica de DA en el accumbens produciría síntomas negativos por impulso cortical insuficiente en las neuronas del núcleo caudado, con disminución de la actividad de la CPFDL (O'Donnell, 1999, citado por Pardo, 2005). Sin embargo, de acuerdo con Gradin et al. (2010) se desconoce cómo una alteración en el funcionamiento de la DA podría devenir en tales síntomas; pudiendo sólo constatar que la codificación de la señal anormal de predicción se correlaciona únicamente con la gravedad de los síntomas psicóticos.

De acuerdo con Cuevas-Esteban (2011) es aún contemporánea la correlación que realizan Okubo et al. (1997) entre una disfunción de los receptores dopaminérgicos D1(D1R) en el córtex prefrontal de pacientes con esquizofrenia y la consiguiente afección de la

memoria de trabajo y señala que una reducción de dichos receptores dopaminérgicos se relaciona con la gravedad de los síntomas negativos y los déficits cognitivos en la esquizofrenia. A su vez, se evidencia una alteración en la concentración de los receptores DA D2 en la corteza cingulada anterior y subregiones talámicas lo cual provocaría una liberación dopaminérgica irregular desde el tálamo hasta la corteza (Cropley, Fujita, Innis & Nathan, 2006; Guillin & Laruelle, 2005; Takahashi et al., 2006). Según Dansilio (2004a) esta corteza (o córtex cingulado anterior) involucra el núcleo accumbens, el globo pálido (anterolateral) y el tálamo (núcleo dorsomedial), el cual mantiene conexiones con el sistema límbico.

En suma, si bien comúnmente se ha asociado a los síntomas psicóticos con una hiperactividad de la transmisión dopaminérgica (basado en evidencia que muestra que drogas estimulantes que actúan sobre el sistema dopaminérgico aumentan la transmisión sináptica de dopamina causando síntomas psicóticos en personas saludables (Harris & Batki, 2000; Zipursky et al., 2007) y reforzado por el efecto bloqueador de los receptores de dopamina D2 de la mayoría de las drogas antipsicóticas (Guillin & Laruelle, 2005)), hay evidencia que sostiene que una alta actividad del sistema dopaminérgico podría aumentar el “ruido” del mismo, interfiriendo con las señales que procesan recompensas, dando lugar a síntomas negativos (Juckel et al. 2006; Lahera et al., 2013).

3.4.2 Hallazgos en la estructura y el funcionamiento cerebral

A nivel cognitivo global, las estructuras cerebrales mayormente implicadas en la neuropsicología de la esquizofrenia son las relacionadas con el control de las funciones cognitivas, con énfasis en los circuitos fronto-subcorticales, el área temporal medial y el sistema hipocámpico (Abelleira & Touriño, 2010). A pesar de un volumen cerebral total relativamente normal, el volumen intracraneal es más pequeño; esta reducción volumétrica se extiende a la materia gris en regiones cerebrales frontales, temporales y subcorticales y materia blanca generalizada (Woodward & Heckers, 2015).

Rund & Borg (1999) (citado por Pardo, 2005) listaron los factores que intervienen en el funcionamiento neurocognitivo de la esquizofrenia, donde destaca el funcionamiento premórbido del sujeto, la etapa de la enfermedad en la que se encuentra, la sintomatología negativa y positiva clásica característica del trastorno y su grado de repercusión y el tiempo de hospitalización obtenido.

Li, et al., (2017) afirma que los síntomas negativos se destacan por presentar una correlación significativa con los déficit neurocognitivos. Ciertos déficits estructurales de los lóbulos frontal y temporal se vinculan directamente con los síntomas negativos (Honey, et al., 2003; Hovington & Lepage, 2012; Li, et al., 2017). Específicamente, los déficits en las funciones cognitivas en las que el córtex prefrontal tiene implicación se asocian a la sintomatología negativa, mientras que aquellas que implican el lóbulo temporal se relacionan con la positiva o psicótica (Honey, et al., 2003).

La sintomatología psicótica podría relacionarse con “anomalías sutiles en las estructuras límbicas, es decir, el hipocampo, el giro parahipocampal, el córtex entorrinal, la amígdala, el giro cingulado y el septum” (Bogerts, 1993, p.431). Para Salgado-Pineda et al. (2007) las falsas creencias, la ideación delirante y la percepción distorsionada del mundo externo podría corresponderse con un fallo en la conectividad entre el córtex prefrontal dorsolateral derecho y otras áreas frontales. A su vez, se ha observado que “el aumento de la actividad en el córtex auditivo primario y secundario, regiones de Broca y de Wernicke, el estirado, el complejo amígdala-hipocampo y el córtex cingular anterior” (Cuevas-Esteban, 2011, p.31) son áreas que también se encuentran implicadas en las alucinaciones auditivas.

3.4.2.1 Funciones ejecutivas

El interés por el estudio de las funciones ejecutivas en la esquizofrenia se encuentra marcado por la similitud de algunas de sus manifestaciones clínicas en relación a pacientes con lesiones frontales.

Para Dansilio (2004a) las funciones o procesos ejecutivos se vinculan a las estructuras prefrontales de la corteza y sus conexiones y son la base neurológica para la adaptación de la especie humana. En acuerdo con la conceptualización de Mesulam de finales de los 80, el autor vincula la tarea de la corteza prefrontal como mediadora entre los estímulos exteroceptivos e interoceptivos y el sistema límbico, y en Dansilio (2004b) señala que para describir a un trastorno de las funciones ejecutivas se lo debe necesariamente correlacionar a un daño estructural o funcional de los lóbulos frontales o sus conexiones. Dicha perturbación funcional de los procesos de orden ejecutivo refieren al síndrome disejecutivo, el cual se caracteriza por perturbar la capacidad de administrar los recursos atencionales, alternar entre tareas duales o concurrentes, establecer o reproducir la información de forma estructurada, inhibir estímulos irrelevantes, alternar los programas de acción (perseveración) y realizar tareas novedosas.

Los déficits neurocognitivos son observados a través de la aplicación de pruebas de evaluación neuropsicológica que determinan el estado funcional de las funciones ejecutivas. Como se mencionó más arriba, cada uno de los procesos ejecutivos depende de una normalidad funcional de la corteza prefrontal (CPF). Esto en la esquizofrenia no sucede; a través de neuroimágenes funcionales, se ha evidenciado una hipofunción de la CPF durante la ejecución de tareas que subyacen a las funciones ejecutivas (Orellana & Slachevsky, 2006). Un rendimiento deficitario en la ejecución de la prueba de evaluación neuropsicológica *Wisconsin Sorting Test (WCST)* (Heaton, 1981) indica una anomalía funcional (hipoactivación) de la corteza prefrontal dorsolateral que se encuentra involucrada en los procesos ejecutivos (Dansilio, 2004a).

Se ha documentado que quienes presentan un deterioro acentuado de las funciones ejecutivas también mantienen una sintomatología negativa asociada y persistente (Sánchez, et al., 2011). Ya en Rodríguez-Arias, Aguilar, Espert & Miñarro (1996) se considera que las funciones ejecutivas justifican la sintomatología negativa de la esquizofrenia, manteniendo similares características conductuales a las presentes en quienes han padecido lesiones en los lóbulos frontales. Al caracterizarse, entre otros aspectos, por mantener dificultades para atender a los incentivos o estímulos relevantes a causa de la complejidad (casi nula) que les genera inhibir respuestas aprendidas; esto los vuelve susceptibles de cometer errores de perseveración (Orellana & Slachevsky, 2006; Gargiulo, 2003).

Las funciones ejecutivas se enmarcan dentro de la memoria de trabajo o memoria operativa; ésta se encarga de mantener presente la representación mnémica de un estímulo cuando éste ya no se encuentra en el campo perceptivo y con antelación a una respuesta motora. Mediante estudios imagenológicos se ha confirmado que la memoria de trabajo se asocia con el área prefrontal, y cada uno de sus componentes con la región dorsolateral y ventrolateral (Sánchez, et al., 2011). Un adecuado funcionamiento de la memoria de trabajo depende del ejecutivo central, el bucle fonológico y el registro visuoespacial. Si estos componentes se encuentran afectados, en especial el ejecutivo central, significa que no se podrán realizar oportunamente los mecanismos de organización, control y coordinación de los sistemas de memoria accesorias, así como de estrategias de codificación y recuperación de los procesos atencionales (Dansilio, 2004a). En la esquizofrenia estos componentes se encuentran afectados y devienen en alteraciones de la memoria de trabajo verbal y espacial (Bowie & Harvey, 2006).

Barrera (2006) plantea que los trastornos de la memoria de trabajo (y la atención) son anteriores al inicio de la psicosis y persistentes en todo momento. Sharma & Antonova

(2003) sostienen que la memoria de trabajo en personas con esquizofrenia puede llegar a presentarse hasta 4 desvíos estándar por debajo de la media normal y afirman que su alteración podría originar los síntomas positivos.

3.4.2.2 Recursos atencionales

Los errores atencionales que se expresan en la esquizofrenia responden a un desajuste atencional hacia los estímulos del medio, que implica la participación de estructuras neuronales de la corteza prefrontal y parietal inferior, cíngulo, formación reticular, estriado y tálamo (Espert et al., 1998). Por lo que existiría un aspecto deficitario en los procesos inhibitorios, ocasionando la percepción de estímulos de forma intrusiva (Rodríguez-Arias et al., 1996).

De acuerdo con Fuentes (2001) en la esquizofrenia se presentan destacados déficits en los mecanismos inhibitorios atencionales, que podrían contribuir a la explicación de la sintomatología positiva (en especial los procesos alucinatorios). El autor fundamenta las alteraciones de los recursos atencionales con el procesamiento de la red ejecutiva, la cual “implica la activación de áreas frontales mediales y áreas prefrontales dorsolaterales, entre ellas el córtex cingular y el área motora suplementaria” (Fuentes, 2001, p.388). A su vez involucra en este sistema la participación de los ganglios basales.

Por lo que existe gran consenso en considerar a la atención ejecutiva o explícita como la red más disfuncional en la esquizofrenia (Fioravanti, Bianchi & Cinti, 2012; Fuentes, 2001; Orellana & Slachevsky, 2006). La misma incluye la atención sostenida y selectiva e involucra la participación de “los lóbulos frontal, parietal y temporal, el sistema límbico y sistemas subcorticales como el tálamo” (Penadés, 2011, p.211).

Ya los autores Espert et al. (1998), Green (1998) & Nuechterlein & Dawson (1984) distinguen ciertos déficits en el procesamiento temprano de la información donde destacan los déficit de atención sostenida, que implica la habilidad para filtrar la información percibida discriminando estímulos diana de otros. Conjuntamente, destacan alteraciones en el procesamiento de la atención selectiva, que implica atender a un estímulo en detrimento de otros tantos que se presentan en simultáneo (Fuentes, 2001).

3.4.2.3 Memoria

Se presenta en la esquizofrenia un deterioro significativo del funcionamiento mnésico confirmado por una probabilidad del 81% de los casos totales (Fioravanti et al., 2012). Según Espert et al. (1998) un vasto número de estudios sugieren que esta alteración conlleva una disfunción bilateral de las redes neurales del lóbulo temporal medial.

Específicamente, se ha constatado un trastorno significativo de la memoria declarativa (o explícita) verbal y espacial, que podría corresponder con un déficit en el uso de procesos estratégicos que organizan la codificación de la información novedosa, con una tasa de olvido moderada, y dificultades para recuperar la información (Cirillo & Seidman, 2003; Vargas, Sanz, López-Luengo, 2010; Penadés et al., 2011).

De acuerdo con Lozano & Acosta (2009) los sujetos con esquizofrenia muestran un compromiso en la memoria prospectiva, que describe la capacidad para ejecutar una intención futura. La misma se relaciona directamente con las funciones ejecutivas, con especial relación con la planificación y supervisión e implica operaciones cognitivas que dependen de las funciones mnésicas retrospectivas y prospectivas (Lapedriza et al., 2011).

Sin embargo, la memoria declarativa procedimental o implícita, también llamada memoria procedural o no declarativa (de carácter automático) relacionada con las habilidades psicomotoras, parece no estar significativamente afectada en esta población (Sharma & Antonova, 2003; Vargas et al., 2010). Lo mismo en cuanto a la memoria declarativa episódica (o autobiográfica), la cual se encuentra preservada (Penadés et al., 2011).

3.4.2.4 Lenguaje-Comunicación

El estado comunicacional de la persona es de vital importancia porque su disfuncionalidad repercute negativamente en cómo ésta se vincula con el entorno, alterando la capacidad de establecer una comunicación oportuna; lo que puede tornar al proceso de intervención y rehabilitación neuropsicológica dificultoso. Por lo que el estado comunicacional es marcador de evolución y pronóstico en la esquizofrenia y, por consiguiente, de una calidad de vida digna (Salavera & Puyuelo, 2010).

Los desórdenes comunicacionales en la esquizofrenia se encuentran mayormente comprometidos a nivel de la producción del mismo; no así en cuanto al correcto uso de la lengua (Salavera & Puyuelo, 2010). Esto evidencia dificultades en los aspectos semánticos y

pragmáticos del lenguaje, siendo los niveles más significativamente alterados en relación a una relativa preservación del nivel morfológico, donde la pronunciación y la gramática no presentan alteraciones notables (Penadés et al., 2011; Salavera & Puyuelo, 2010).

En la pragmática de la comunicación verbal de las personas con esquizofrenia, al igual que ocurre con las funciones ejecutivas y la atención sostenida, se observa la repercusión de las psicosis. De acuerdo con Champagne-Lavau & Joannette (2009) la comprensión de los aspectos pragmáticos del lenguaje depende de una adecuada capacidad para establecer inferencias sobre las intenciones de los demás, y sugieren que una disfunción ejecutiva sumada a los déficits de ToM podría pronosticar las características relacionadas a los déficits pragmáticos. Las personas con esquizofrenia no son capaces de valerse de la ironía tanto al comunicar como al recibir comentarios con sentido irónico, por lo que sólo acceden a la información literal o interpretan de forma errónea. Esto también ocurre a nivel metafórico, donde un uso inadecuado de la metáfora sugiere y correlaciona significativamente con alteraciones en la comprensión de creencias falsas de segundo orden (Mo, Su, Chan & Liu, 2008; Stratta et al. 2007) (aspecto sobre ToM donde se profundizará en detalle más abajo).

En cuanto a las anomalías del discurso a nivel semántico, se caracterizan por presentar un discurso con una sintaxis pobre con exceso de monólogos (Marvel, 2006; Salavera, 2008; Tavano, et al., 2008) y con escasa capacidad de anexar las frases dando cuerpo a lo que quieren expresar, ya que presentan carencias y/o excesos en el discurso (falta global de estructura) (Salavera, 2008). Les resulta difícil dar continuidad al habla y cambiar de tópico de forma recursiva. Es ínfimo el uso de comentarios espontáneos y emplean palabras poco ordinarias, lo cual sugiere un vocabulario indeme (Salavera & Puyuelo, 2010). Conjuntamente, mantienen una tendencia a accionar el significado dominante del discurso (Sitnikova, Salisbury, Kuperberg & Holcomb, 2002).

La estructura del discurso se encuentra alterada debido a una distracción de los sonidos de las palabras, tras mantener dificultades fonológicas (Marvel, 2006), lo cual altera el lenguaje mezclando de manera arbitraria las palabras (sin orden sintáctico) (Salavera & Puyuelo, 2010) y añadiendo neologismos (Casanova, 2009; Bowie & Harvey, 2006; Penadés et al., 2011). Como resultado, un discurso incoherente e ininteligible que define al denominado descarrilamiento o ensalada de palabras definido hace treinta y dos años atrás por Andreasen (1986) y que implica narraciones poco informativas y tendientes a la tangencialidad (Marini, et al., 2008; Salavera, 2008).

Es así que al momento de almacenar, recuperar y organizar la información semántica exhiben alteraciones. Esto correlaciona con el grado de severidad de la enfermedad y el rendimiento de la fluidez verbal (Bowie & Harvey, 2006; Salavera & Puyuelo, 2010). De acuerdo con Wolf, Vasic & Walter (2006) los déficits en la codificación del lenguaje refieren a la correlación entre el córtex prefrontal dorsolateral con el área temporal cerebral.

Mediante estudios imagenológicos se ha evidenciado que el procesamiento semántico de las palabras activa el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo, desde donde se mantienen conexiones con el córtex cingular mediante el suministro de dopamina por medio de los ganglios basales, los cuales se encuentran afectados en esta enfermedad (Fuentes, 2001). Estas conexiones se encuentran alteradas en la esquizofrenia.

Espert et al. (1998) afirma:

El lenguaje de los pacientes con esquizofrenia puede presentar diversas formas de desorganización. El sujeto puede perder el hilo de la conversación, saltando de un tema a otro ("pérdida de las asociaciones"); las respuestas pueden tener una relación oblicua o no tener relación alguna con las preguntas ("tangencialidad") y, en raras ocasiones, el lenguaje puede estar tan gravemente desorganizado que resulta casi incomprensible y se asemeja a la afasia de Wernicke en su desorganización lingüística. (p.39)

De acuerdo con Casanova (2009) la integridad funcional del lenguaje subyace, en una proporcionalidad alta de los casos, a la morfología del hemisferio cerebral izquierdo. Este hallazgo se replica en varios estudios. A su vez, Penadés et al. (2011) asocian las alteraciones del lenguaje en esta población como expresión de un rendimiento atencional deficiente que ocasiona de forma progresiva alteraciones a nivel del lenguaje pragmático, semántico y sintáctico. De acuerdo con Fuentes (2001) un fallo en los mecanismos inhibitorios atencionales podrían fundamentar la aparición del habla ininteligible en la esquizofrenia; presentándose entonces un mecanismo de inhibición semántica, lo cual implica un déficit lateralizado (hemisferio izquierdo) en el mecanismo inhibitorio de la red ejecutiva.

3.4.3 SELF

Los procesos ejecutivos se mantienen involucrados en la conciencia de sí o autoconciencia (el self-awareness) (Dansilio, 2004a). Estudios imagenológicos han asociado

las estructuras corticales a lo largo de la línea media cortical (CMS) con el procesamiento auto-específico (Qin, Duncan & Northoff, 2013).

Un reciente estudio realizado por Friston & Frith (2015) considera la comunicación en términos de inferencia y, por tanto, predicción bidireccional sobre el comportamiento de los demás (y nuestro propio comportamiento). Para ello se enfocan en el modelo implícito que origina predicciones en forma de “regresión infinita” (en palabras de los autores) donde el primer agente debe poseer un modelo del segundo agente, que incluye un modelo del primero, y así sucesivamente. El sustento es que los prototipos utilizados para inferir el propio comportamiento se pueden implementar para inferir las creencias ajenas; esto se relaciona con el sistema de neuronas espejo (Ruggieri, 2013). Lo aquí considerado sugiere que las creencias previas sobre las causas del comportamiento se emplean para advertir futuras consecuencias; lo que afirma que la comunicación induce el aprendizaje perceptual (Friston & Frith, 2015).

Valiéndose de tareas de falsas creencias, Bradford, Jentsch & Gómez (2015) observaron que adoptar la perspectiva de otra persona requiere un mayor esfuerzo cognitivo que recordar y reflexionar sobre los estados de creencia auto orientados. Esto sugiere que la capacidad de reflexionar sobre los estados mentales propios y ajenos se sirven de mecanismos neurales distintos (Jardri, et al., 2011; Samson, Apperly, Kathirgamanathan & Humphreys, 2005) aunque probablemente interconectados.

Los hallazgos sugieren que la capacidad de comprender la perspectiva del “SELF” es un requisito previo para comprender las perspectivas de otras personas (Hobson, 2010; Frith & Frith, 2003).

3.4.3 Cognición Social y Teoría de la Mente en la Esquizofrenia

Según Lozano & Acosta (2009) el compromiso social en la esquizofrenia suele empeorar con el curso de la enfermedad, la expresión de los síntomas negativos, los síntomas de desorganización, la disfunción ejecutiva, la memoria de trabajo, la memoria verbal y el déficit en la vigilancia; contribuyendo a la aparición de problemas en la adquisición de habilidades sociales que implica pobre funcionamiento social.

La cognición social comprende el conjunto de procesos cognitivos necesarios para lograr inferir y predecir lo estados mentales de las personas, lo cual nos permite mantener

relaciones sociales eficaces (Lahera et al., 2013). Involucra la *Teoría de la Mente (ToM)* o autorrepresentación, la percepción e interpretación de las emociones, la generación de respuestas a los estados mentales de los otros, el procesamiento de señales sociales y el monitoreo de la acción (Brunet & Decety, 2006; Sánchez, et al., 2011).

Se ha documentado que las personas con esquizofrenia mantienen una respuesta de activación anormal en regiones que participan en el procesamiento de la cognición social, donde destaca la corteza prefrontal medial (mPFC), la amígdala y el lóbulo parietal inferior como las regiones más afectadas. La corteza prefrontal medial interviene en la interacción entre la cognición de alto nivel y el procesamiento social y emocional. Araujo, Kaplan & Damasio (2013) asocian la corteza prefrontal medial con rasgos propios, en contraste con regiones posteromediales que están más asociadas con los rasgos de otros.

Frith (2001) afirma: "... la red circunscrita que está activa durante la mentalización conecta regiones prefrontales mediales con el surco temporal superior posterior y los polos temporales" (p.969). Un fracaso de mentalización en la esquizofrenia podría significar conexiones deficientes entre las áreas recientemente destacadas, si equiparamos la ToM en la esquizofrenia en relación a la propuesta del autor al evaluar a personas con TEA.

Es en este punto donde cobra importancia el concepto de ToM acuñado en 1978 por Premack & Woodruff, la cual se define como la capacidad de comprender, explicar y predecir el comportamiento de otras personas a través del proceso de realizar inferencias acerca de sus estados mentales, a saber, su conocimiento, intenciones, deseos y creencias (Baron-Cohen, 1997; Dansilio, 2011; Premack & Woodruff, 1978; Leslie, 1994).

"Los déficits de ToM son repetibles, estables y heredables" (Martin, 2014, p104). Se presentan tanto en personas con un primer episodio de esquizofrenia, como en quienes están en remisión y en los familiares sanos; el hecho apoya ToM como un endofenotipo (Martin et al., 2014).

En cuanto a esto, Frith propuso que sólo la teoría de la mente explícita se ve perjudicada, en oposición al procesamiento implícito de los estados mentales de otras personas (Frith, 2004). El funcionamiento explícito de ToM, donde las personas deben inferir los estados mentales de otros, implica conexiones entre las áreas mPFC y la unión temporoparietal (TPJ) relacionadas con la empatía (Amodio & Frith, 2006; Saxe & Wexler, 2005). Estos hallazgos han sido recientemente retomados por Martin et al. (2014) y Ruggieri (2013).

A finales del siglo pasado, Frith desarrolla una teoría que explica la sintomatología psicótica en la esquizofrenia en términos de grados de intensidad de deterioro en la capacidad de mentalización, describiendo a la esquizofrenia como un trastorno del automonitoreo y la autoconciencia (Gavilán & García-Albea, 2013; Martin, Robinson, Dzaif, Reutens & Mowry, 2014). En contraste con lo anterior, Gavilán & García-Albea (2013) afirman que el deterioro de ToM no se limita a las fases agudas de la enfermedad, como plantea el trabajo inicial de Frith. En esta revisión, se considera a los déficits de mentalización como un rasgo (en lugar de un estado asociado con fases) de la enfermedad que ya está instalada (aunque en forma atenuada) en personas con esquizofrenia, familiares cercanos y en pacientes en remisión. Esto se encuentra en consonancia con las teorías que plantean que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo (Gavilán & García-Albea, 2013); sugiriendo que los déficits de ToM en la esquizofrenia persisten en los pacientes remitidos (Martin et al., 2014).

Como ToM es solo un componente dentro de la construcción más amplia de la cognición social, es importante considerar la disociación y la superposición con otros aspectos como la empatía, el procesamiento de emociones, el reconocimiento facial y el sesgo de atribución. (Martin, 2014, p.107)

En la esquizofrenia se evidencian déficits en las tareas que evalúan la empatía. La empatía depende de la actividad de la corteza sensoriomotora junto a las estructuras límbicas y paralímbicas, mientras que la ToM se basa en las regiones temporales y prefrontales (Singer, 2006). La corteza paralímbica, nombrada por Dansilio (2004a) como el componente caudal-basal-medial que compone al córtex prefrontal, mantiene sus principales conexiones con la amígdala y el córtex de asociación prefrontal (parte heteromodal) de importancia en la orientación de las emociones en respuesta a las señales del medio.

Una cognición social oportuna y las subsiguientes interacciones sociales efectivas, implican la integridad funcional de áreas vinculadas con la respuesta emocional que depende de conexiones de la amígdala y la ínsula con la corteza prefrontal (Gobbini & Haxby, 2007). Estas vías son las encargadas de otorgar la relevancia emocional a un estímulo, dirigen la atención hacia él o lo desatienden. La alteración de los elementos que conforman la cognición social ocasiona percepciones desacertadas ante los estímulos del medio que conlleva reacciones fortuitas y, como consecuencia, podría conducir a la persona hacia el aislamiento social (Sánchez, et al., 2011) producto de un compromiso grave en la capacidad de mentalizar, que imposibilita el logro de empatía comprometiendo la capacidad para entablar relaciones afectivas (Lozano & Acosta, 2009).

Existe consenso en considerar la participación de la amígdala en la percepción de emociones. En la esquizofrenia se exhibe una desregulación amigdalár en respuesta al reconocimiento de estados emocionales, pero se discute el hecho de que esto implique una hipoactivación o, por el contrario, una activación amigdalár elevada. Esta alteración perceptual se ve afectada especialmente cuando las emociones son negativas, con respecto al reconocimiento de la tristeza y el miedo. Seiferth et al. (2008) demostraron que las personas con alto riesgo clínico de padecer psicosis presentan una hiperactivación del giro lingual, giro fusiforme derecho y giro occipital medial izquierdo, regiones asociadas con el procesamiento de las expresiones faciales emocionales, sugiriendo un marcador de riesgo biológico. De acuerdo con Ruggieri (2013) una afectación en la percepción de caras origina, secundariamente, un defecto en la percepción de expresiones faciales y, por ende, en la percepción de las emociones; lo cual “generaría la imposibilidad de inferir segundas intenciones, comprender miradas, deseos y conductas de los otros, la denominada ceguera mental o ausencia de la teoría de la mente” (Ruggieri, 2013, p.15).

Varios estudios han demostrado diferencias de activación neuronal entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos con un metaanálisis que sugiere alteraciones de activación en tareas de ToM en la corteza prefrontal medial (mPFC) y TPJ, que se agrega a la actividad de la corteza cingulada anterior (aCC), el precuneus (PC) (o área medial de la corteza parietal superior), la corteza frontal inferior izquierda (IFC) y la circunvolución temporal superior (STG) (Martin et al., 2014); red conocida como el "cerebro social" (Frith & Frith 2007).

Brune et al. (2008) y con posterioridad Benedetti et al. (2009) (citados por Martin et al. 2014) analizaron los correlatos funcionales y estructurales de ToM en la esquizofrenia. Inicialmente se documentaron, por parte del primer equipo de investigación nombrado, diferencias de activación neural en comparación a controles sanos. En específico, se evidenció una hipoactivación de las regiones “... ACC derecho, la ínsula, el tálamo y el estriado (...) con hiperactivación en las cortezas somatosensoriales en el lóbulo paracentral, giro temporal medio y superior, precúneo, tálamo, giro supramarginal izquierdo y giro frontal medio derecho” (Martin, 2014, p.109). Esto revela que las regiones sub-activadas implican las áreas clave de la red neuronal de ToM y podrían dar argumento a los síntomas de pasividad de la esquizofrenia (Martin et al., 2014).

De forma complementaria, Benedetti et al. (2009) identificaron resultados similares a los encontrados en el estudio anterior, con una importante diferencia de activación en las siguientes estructuras, “lóbulo temporal superior posterior derecho, TPJ izquierda, el polo

temporal, y la sustancia blanca adyacente al mPFC (...) una reducción de la materia gris en el giro posterior superior derecho y el giro temporal transversal” (Martin, 2014, p.110).

3.4.5 Otros dominios

Hasta el presente no se han documentado alteraciones significativas en cuanto a las habilidades prácticas y visuoespaciales y la literatura al respecto no ha sufrido cambios bruscos. Por lo que se intentará agrupar los hallazgos contemporáneos que se consideran más relevantes.

3.4.5.1 Praxias

Cuevas-Esteban (2011) retoma un estudio de 1997 realizado por Kindermann et al., en el cual se afirma que en la esquizofrenia hay una activación reducida de las áreas corticales sensitivomotoras al ejecutar tareas motoras. Se considera que la actividad DA estriatal proveniente del núcleo caudado vía receptores D2, podría ser significativo para modular el rendimiento motor, la inhibición conductual y la organización secuencial del comportamiento (Cropley et., 2006).

De acuerdo con la evidencia recabada por Orellana & Slachevsky (2006) la esquizofrenia se caracteriza por padecer movimientos voluntarios e involuntarios anormales, que destacan son independientes del efecto neuroléptico de los fármacos antipsicóticos. Lo primero ya había sido destacado por Manschreck, Maher & Rucklos (1982) (citado por Espert et al. 1998) quienes hallaron alteraciones significativas en la coordinación motora sumado a una dificultad en la ejecución de los movimientos espontáneos.

En comparación con sujetos control, se presentan como personas con un movimiento retardado, que incrementa su severidad cuando implica el procesamiento preparatorio voluntario (Orellana & Slachevsky, 2006). De acuerdo con Espert et al. (1998) la lentitud motora podría ser ocasionada por una alteración en los ganglios basales. Por otro lado, en tareas grafomotoras mantienen conductas motoras perseverativas (Orellana & Slachevsky, 2006).

A su vez, dentro de los trastornos neuromotores, se ha constatado un seguimiento ocular deteriorado; presentan intrusión de movimientos sacádicos en momentos donde el estímulo

demanda efectuar un seguimiento visual homogéneo (Goldberg & Green, 2000). Por lo que se sugiere que el componente motor-premotor del córtex frontal se encuentra alterado ya que según la conceptualización de Dansilio (2004a), éste incluye un conglomerado de áreas vinculadas al sistema motor somático y los movimientos oculares.

Además, la ínsula se ha relacionado con el sentimiento de "agencia" (autogeneración) o conciencia durante la actividad motora (Craig, 2009). De acuerdo con Sims (2005) (citado por Gradin et al. 2010) la interrupción del sentimiento de agencia es particularidad de los "fenómenos de pasividad" en la esquizofrenia, lo cual define y justifica a los síntomas de Schneider.

En conclusión, muchas de las anormalidades que se presentan en la esquizofrenia se sitúan en la etapa de preparación, ejecución y supervisión de la respuesta motora.

3.4.5.2 Habilidades visuoespaciales

La evidencia documentada por Fuentes (2001) permite corroborar que los mecanismos inhibitorios implicados en la red de orientación (encargada de llevar control sobre la atención visuoespacial), no presentan alteraciones en personas con esquizofrenia cuando las mismas no mantienen un desequilibrio farmacológico en la toma de medicación antipsicótica. Por el contrario (en casos donde la medicación es insuficiente) localizan déficits en estos procesos, en particular en el efecto de inhibición de retorno en la condición "señal sola" o señal periférica que correlaciona con el córtex frontal.

Siguiendo a este autor, la anatomía de esta red incluye el lóbulo parietal posterior, el colículo superior y el núcleo pulvinar del tálamo. A nivel funcional, cada área participa en una de las tres operaciones específicas que se relacionan con la atención visuoespacial, a saber, desenganchar la atención de su actual foco mediante la acción del lóbulo parietal superior; trasladar el foco atencional atendiendo a los requerimientos de la señal, mediado por el colículo superior y, finalmente, enganchar o focalizar en el estímulo objetivo a través de la acción del tálamo (esto último refiere a una función facilitadora de la atención visuoespacial que se agrega a una función atencional inhibitoria).

3.4.5.3 Habilidades perceptivas

De acuerdo con Jardri et al. (2011) la experiencia de las voces dialogantes, producto de las alucinaciones auditivas, resultan de la activación de las áreas verbales de la corteza auditiva primaria por parte de la memoria auditiva (o ecoica) y consideran que es debido a la falta de atribución propia (auto-etiquetas) que caracteriza a estas experiencias que el fenómeno se experimenta como tal. Vinculan esta activación al efecto de la retropropagación de la actividad en las cortezas asociativas, identificando la posibilidad de que “el aumento de la gravedad, la intensidad o las localizaciones espaciales externas de la voz se relacionan con la propagación de dicha activación a las áreas del cerebro que reciben directamente las entradas sensoriales” (Jardri, 2011, p.79); por lo que las experiencias delirantes serían producto de alteraciones en los procesos sensorio-perceptivos.

El córtex de asociación (o componente heteromodal), parte del córtex prefrontal, estaría entonces implicado en este proceso. El mismo, de acuerdo a la conceptualización de Dansilio (2004a) mantiene conexiones con las áreas de asociación sensorial específicas, heteromodales (lóbulo parietal) y las regiones paralímbicas, a saber, circuito orbitofrontal y cingulado.

A su vez, se documentó que la experiencia de alucinaciones verbales auditivas se vincula a una sobreactivación en las regiones fronto-temporales involucradas en la generación y percepción del discurso; específicamente, documentan una activación neuronal bilateral que incluye el área de Broca, la ínsula anterior, la circunvolución precentral, el opérculo frontal, las circunvoluciones temporal media y superior, el lóbulo parietal inferior y el hipocampo izquierdo/región parahipocampal (área de Brodmann 27).

Los resultados apoyan dos hipótesis; la primera refiere a la presencia de activaciones aberrantes dentro de las cortezas sensoriomotoras, resultantes de interacciones alteradas a nivel del lenguaje y la memoria verbal y, la otra involucra una disfunción del sistema de memoria verbal durante el aparición de AVH (Jardri et al., 2011).

De acuerdo con Barrera (2006) las personas con esquizofrenia presentan un déficit en la adaptación del reflejo de orientación ante estímulos novedosos, experimentando los estímulos ambientales, propioceptivos y mentales como nuevos.

Por otro lado, Bowie & Harvey (2006) retoman un planteo de Tek et al. (2002) donde sostienen que la memoria de trabajo no verbal, conocida como memoria de trabajo de objetos, revela deficiencias en pacientes con esquizofrenia definidas por déficits perceptuales.

En cuanto al procesamiento de las emociones vocales, las personas con esquizofrenia tienen dificultades de percepción y expresión de la prosodia emocional (Hoekert, Kahn, Pijnenborg & Aleman, 2008) la cual involucra en su procesamiento al hemisferio derecho (van Rijn, et al., 2007).

3.4.5.4 Razonamiento y solución de problemas

De acuerdo con Flashman & Green (2004) las personas con esquizofrenia presentan un coeficiente intelectual (CI) y un funcionamiento neuropsicológico normal (o superior) entre un 15 y 25% de los casos. El rango del nivel CI medio en personas con esquizofrenia es de 84-107. Lo que indica que sus capacidades intelectuales promedio no son inferiores al nivel medio-bajo del índice de clasificación (Fioravanti et al., 2012). Si bien, de forma pre mórbida presentan puntuaciones de cociente intelectual inferiores a los registrados por la población general (Sánchez et al., 2011; Seidman, Buka, Goldstein & Tsuang, 2006; Woodberry, Giuliano & Seidman, 2008) hasta media desviación estándar por debajo (Woodberry et al., 2008) y este valor tiende a disminuir después del diagnóstico (Seidman et al., 2006).

Speechley, Whitman & Woodward (2010) evaluaron el tipo de razonamiento denominado «jumping to conclusions», los resultados obtenidos sugieren que los delirios en la esquizofrenia responden a un sesgo de razonamiento que origina la elaboración de conclusiones precipitadas asociadas con la hipersaliencia de las coincidencias de resultados.

4.5 Deterioro neurocognitivo en la esquizofrenia

El déficit neurocognitivo en la esquizofrenia es clínicamente significativo y profundo. Los hallazgos se soportan en bases neuroanatómicas, funcionales y de imágenes, así como en estudios que utilizando pruebas neuropsicológicas permiten evidenciar el compromiso que conlleva a dicha afección.

Mediante las distintas modalidades de imágenes computarizadas se pueden adaptar métodos cuantitativos para investigar si entre diferentes trastornos psiquiátricos (y controles sanos) se presentan diferencias. Concretamente, a través del uso de la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) se obtiene información sobre la

estructura y composición del tejido cerebral y volumen de fluidos. Por otro lado, mediante la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) se observa la densidad de neuroreceptores. Si bien estas dos últimas técnicas están quedando en detrimento a favor de la utilización de la RMf y TC (Cuevas-Esteban, 2011; Zipursky et al., 2007) por ser mínimamente invasivas, con un costo más bajo y más altas en cuanto a resolución temporo-espacial (Cuevas-Esteban, 2011).

Estas técnicas permitieron develar que en la mayor parte de los casos clínicos de esquizofrenia se demuestra deterioro cognitivo en algún grado variable de gravedad (Bowie & Harvey, 2006). De acuerdo a una revisión hecha por Fioravanti et al. (2012) la gravedad de los déficits cognitivos correlaciona con la edad de inicio clínico de la esquizofrenia; cuando el inicio es precoz en la vida del paciente los déficits cognitivos son más graves y viceversa, pero la intensidad del deterioro de los déficits que caracteriza a las primeras etapas de la enfermedad no se incrementa en relación al curso de la esquizofrenia (Rajji & Mulsant, 2008).

A pesar de una eficiencia cognitiva disminuida con respecto a los sujetos normales, el grado de esta reducción no permite caracterizar la totalidad del funcionamiento de los pacientes por debajo de lo esperable (Fioravanti et al., 2012). De acuerdo con Kahn & Keefe (2013) para Kraepelin, en las personas con esquizofrenia se presenta un declive cognitivo (e intelectual) que precede el inicio de la psicosis en casi una década y posiblemente progresa una vez instalada la psicosis.

Se considera que no hay una correlación entre los síntomas característicos de la esquizofrenia, su gravedad y los trastornos cognitivos (Barrera, 2008). En un estudio citado por Bowie & Harvey (2006), del cual Harvey participa, se afirma que estas alteraciones no parecen deberse a los síntomas de la enfermedad sino que serían aspectos independientes pero en coherencia en gravedad con relación a los cambios en el estado clínico (Harvey, Docherty, Serper & Rasmussen, 1990). No obstante, de acuerdo a estudios referenciados por Penadés et al., (2011), en cuanto a la primer afirmación, se han documentado investigaciones que afirman lo contrario y consideran que la predominancia de sintomatología positiva conlleva a una mayor preservación de la funcionalidad cognitiva. Pero también hay quienes argumentan que los déficits neurocognitivos no se correlacionan con los síntomas positivos pero sí, de forma moderada, lo hacen con la severidad de los negativos (Keefe, et al., 2006).

Hay varias posturas con respecto a si los trastornos cognitivos se presentan de forma premórbida a la enfermedad o concomitantemente a ella. Algunos autores sostienen que el compromiso neuropsicológico está ya presente al inicio de la esquizofrenia y que permanece estable en el curso de la misma (Barrera, 2006; Barrera, 2008; Bowie & Harvey, 2006; Harvey, 2006; O'Carroll, 2000) Es más, hay quienes argumentan que esta evolución estable se daría en personas jóvenes con pronóstico de evolución favorable, ya no en quienes presentan un peor curso evolutivo, sugiriendo un deterioro cognitivo en edades más avanzadas (Flashman & Green, 2004).

En ciertas personas envejecidas con diagnóstico de esquizofrenia se ha constatado un deterioro neurocognitivo que puede asemejarse al que caracteriza a las demencias, con compromiso de las funciones ejecutivas. No obstante, ambos perfiles evolutivos y clínicos, así como el diagnóstico neuropatológico cerebral son diferentes (Sánchez, et al., 2011).

En suma, se confirma un deterioro cognitivo generalizado, que de forma parcial se estabiliza a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad (Sánchez, et al., 2011). De acuerdo a la suma de resultados recabados, es preciso volver a nombrar que se ha constatado la presencia de deterioro neurocognitivo no sólo en pacientes con esquizofrenia de larga duración, sino también en aquellos con un primer episodio psicótico o incluso anterior, pacientes en remisión, pacientes libres de tratamiento neuroléptico e incluso en sujetos de alto riesgo y en hermanos sanos de pacientes con esquizofrenia.

En la esquizofrenia, no existe un patrón exclusivo de deterioro neurocognitivo, con afectación de múltiples funciones, si bien los trastornos de la memoria, del control ejecutivo y de la atención parecen ser los más relevantes y son frecuentes a todos los niveles de severidad.

4.6 Rehabilitación de los aspectos neurocognitivos

El estudio de los déficits neurocognitivos en la esquizofrenia se ha llevado a cabo mediante adaptaciones de baterías de evaluación neuropsicológica estandarizadas que, en su momento, se diseñaron para el diagnóstico de pacientes con trastornos mentales de orden neurológico.

La trascendencia que amerita comprender e intervenir sobre los aspectos neurocognitivos alterados en la esquizofrenia responde a un acierto deficiente del tratamiento habitualmente

ofrecido, que se ve incrementado por la tendencia de los déficits cognitivos por no mejorar (en relación a una respuesta al tratamiento más favorable por parte de la sintomatología clásica) lo que complejiza la obtención de predictores de resultados significativos de la intervención. A diferencia de una baja estabilidad característica de los signos y síntomas tradicionales de la psicosis, marcada por la tendencia a fluctuar durante el curso de la enfermedad, el deterioro cognitivo es mayormente estable (Bowie & Harvey, 2006).

Las modalidades de intervención en rehabilitación neurocognitiva son diversas, van desde intervenciones individuales, grupales, multidominio y específicas, entrenamiento a papel y lápiz o mediante software (Cavieres & Valdebenito, 2005; Lapedriza et al., 2011; Loubat, Garate & Cuturrufo, 2014).

La rehabilitación cognitiva mantiene como objetivo alterar el funcionamiento individual dentro de un contexto social mayor al acrecentar los procesos cognitivos deficitarios sobre los que se busca intervenir en cada proceso (Sánchez et al., 2011).

Previo a dar inicio a la intervención, se debe de realizar un examen que evalúe el perfil cognitivo, conductual y emocional del sujeto para, a partir de ello, elaborar un plan de rehabilitación acorde al mismo. Para ello se deberán delimitar las funciones cognitivas que limitan la inserción social y laboral de la persona para considerarlos objetivo de la intervención neurocognitiva (Abelleira & Touriño, 2010). En este tipo de rehabilitación deben integrarse intervenciones a nivel cognitivo, psiquiátrico, funcional y afectivo, para tratar de mejorar todos aquellos aspectos deficitarios de la vida del paciente. La mejoría cognitiva origina incrementos en el funcionamiento social y laboral al mermar los síntomas y verse aumentada la capacidad para resolver problemas (Sánchez et al., 2011).

Siguiendo a Lapedriza et al. (2011) el objetivo primario de la rehabilitación neuropsicológica (RN) es conseguir la máxima autonomía de la persona y, los subsiguientes, se focalizan de acuerdo a los entornos de trabajo en los que se llevará a cabo cada proceso, donde se buscará incorporar una perspectiva de trabajo multimodal. Se puntualiza en actividades de la vida diaria y en las implicaciones de las alteraciones neuropsicológicas sobre el funcionamiento del sujeto en la misma, buscando mejorar el funcionamiento adaptativo de las personas en todos los ámbitos en los que se desenvuelve (Abelleira & Touriño, 2010; Lapedriza et al., 2011; Lorenzo & Fontán, 2001; Sánchez, et al., 2011) en un proceso que, para poder definirlo como óptimo, deberá enmarcarse en un continuo. Lo que Lorenzo & Fontán (2001) significan como generalizable; aprendizaje que puede reproducirse en ocasiones independientes.

Un planteo interesante y a destacar que realizan estos autores implica el considerar la RN como la intervención con personas que padecen afecciones neuropsicológicas y discapacidades, centrándonos en la discapacidad y no puntualizando en el déficit como variable independiente. Se interviene para lograr una disminución de las disfunciones y reducir la brecha negativa entre los distintos factores, valorando los componentes emocionales que se originan tras la reducción o pérdida de eficacia cognitiva con objetivo de integrarlos al tratamiento, disminuyendo así la discapacidad (Abelleira & Touriño, 2010).

Los autores justifican el abordaje de los procesos cognitivos de forma conjunta ya que se presentan interrelacionados los unos con otros y se influyen mutuamente. Por lo que consideran necesario plantear abordajes terapéuticos que impliquen la participación de múltiples procesos (Abelleira & Touriño, 2010; Lapedriza et al., 2011; Lorenzo & Fontán, 2001; Sánchez, et al., 2011).

El tratamiento debe ser adaptado al individuo, basado en la toma de compromisos mutuos, atendiendo no sólo a la naturaleza y severidad de los déficits cognitivos sino a las necesidades del individuo y su familia, los factores premórbidos, la capacidad o nivel de insight, iniciativa y autorregulación (Lapedriza et al., 2011; Lorenzo & Fontán, 2001). Es un proceso individual y debe ser individualizado, adaptado al déficit y a cada persona (Lorenzo & Fontán, 2001). Los programas a utilizar deben ser específicos para cada cual, ya que la afectación de una misma función cognitiva repercute distinto en cada uno debido al rasgo multidimensional de los procesos neuropsicológicos y con respecto a las diferencias interindividuales (Lapedriza et al., 2011).

Para esto, de acuerdo con Lorenzo & Fontán (2001) el sujeto se vale de la interacción de tres variables, a saber, activas, pasivas y de soporte. La primera de ellas refiere a las operaciones cognitivas, incluye aplicación de esquemas o manipulaciones mentales que afectan al contenido de la información. Las pasivas implican variables (fisiológicas y psicológicas) que afectan a la disposición o prontitud para dar inicio a una tarea y, por último, las de soporte incluyen las variables externas que estimulan al sujeto.

La intención inicial de la rehabilitación cognitiva es la recuperación del dominio alterado, esto se hará interviniendo sobre el mismo. Cuando no se puede recuperar un dominio, el objetivo cambia en búsqueda de que uno alternativo lo sustituya. El tercer nivel de la rehabilitación, cuando no se consiguen los objetivos anteriores, implica compensar la función mediante el uso o adquisición de variables de soporte (Abelleira & Touriño, 2010).

De acuerdo a Lapedriza et al., (2011) el optar por una u otra estrategia de intervención estará determinado tanto por las dificultades del sujeto como por las aptitudes o capacidades preservadas que presenta y las demandas del ambiente. Las mismas varían entre reentrenamiento, compensación o sustitución de las funciones, siguiendo la línea de trabajo propuesta en 1947 por Zangwill las cuales se corresponden, en parte, con la propuesta que en 2001 propusieron Lorenzo & Fontán al afirmar que la rehabilitación de los trastornos cognitivos se vale de estrategias de restauración, compensación y sustitución de las funciones cognitivas.

El reentrenamiento (o restauración) se centra en estimular y recuperar la función por medio de su entrenamiento. La compensación supone la reestructuración de la función mediante el ejercicio y potenciación de las capacidades preservadas o el empleo de mecanismos alternativos, atenuando el efecto de las funciones alteradas. La sustitución implica hacer frente al déficit enseñando a la persona a emplear estrategias externas para minimizar las limitaciones y se utiliza cuando las dos primeras estrategias no son posible de aplicar (Lapedriza et al., 2011; Lorenzo & Fontán, 2001).

Según Lapedriza et al. (2011) en cuanto a las estrategias o formas de intervención que se emplean en RN se encuentran las técnicas de restauración (o restitución), modificación del entorno, uso de ayudas externas, aprendizaje sin errores y aprendizaje de procedimientos, técnicas de aprendizaje directo, entrenamiento en habilidades específicas y entrenamiento en estrategias metacognitivas.

La propuesta de Lorenzo & Fontán (2001) se ajusta a lo anterior sólo en cuanto destaca las modificaciones del entorno (como modificaciones ambientales), el entrenamiento en habilidades específicas (como habilidades o conductas compensatorias) y las técnicas de aprendizaje directo (como entrenamiento directo). En cuanto a las mismas, según el presente autor, las modificaciones ambientales se proponen de acuerdo a las necesidades del sujeto y del momento del proceso o tarea a llevar a cabo. El entrenamiento e implementación de habilidades o conductas compensatorias puede tanto incluir el entrenamiento, como una nueva conducta o habilidad y, por último, el entrenamiento directo intenta mejorar o restaurar habilidades o capacidades cognitivas subyacentes y es dentro de esta última forma donde se ve favorecida la atención, la memoria y el funcionamiento ejecutivo en mayor medida. Sin embargo, de acuerdo con Lorenzo & Fontán (2001) se deben evaluar diferentes factores; los sujetos que mantienen poca iniciativa o flexibilidad, se muestran dependientes del ambiente, no tienen conciencia de enfermedad (entre otras variables) tienden a responder mejor a manipulaciones ambientales. En cambio, quienes

muestran mayor iniciativa y flexibilidad responden favorablemente a las intervenciones directas, a los entrenamientos orientados a procesos y al uso de entrenamiento de estrategias compensatorias. De acuerdo a Sánchez et al. (2011) con el fin de que los recursos cognitivos de los que se vale la persona afectada dé los mejores resultados posibles, en la esquizofrenia son precisos los entrenamientos basados en el refuerzo de las habilidades alternativas y medidas compensatorias, en oposición a la implementación de programas que buscan reforzar funciones afectadas.

En cuanto a la particularidad de la esquizofrenia y en el emergente sobre cómo intervenir en rehabilitación neuropsicológica de los procesos neurocognitivos afectados, en las líneas subsiguientes se plantean una serie de estrategias de abordaje que se enmarcan siguiendo la línea que presenta Lapedriza et al. (2011).

Recursos atencionales

Al momento de abordar los déficit atencionales, se destaca la combinación de estrategias de restitución y compensación como las más efectivas. La restitución de las dificultades atencionales implica trabajar los procesos alterados de forma específica; mientras que la compensación propone modificaciones ambientales con el fin de minimizar las interrupciones, lo que requiere conocer el contexto en que transcurre el individuo para lograr una óptima adecuación entre necesidades y cambios.

Por otra parte, el uso de estrategias metacognitivas, en especial verbales, puede contribuir a controlar las distracciones e incrementar la atención sostenida (Robertson, Ward, Ridgeway & Nimmo-Smith, 1996).

Memoria

Siguiendo a Lapedriza et al. (2011) en cuanto a las alteraciones mnésicas, las mejoras mediante estrategias de rehabilitación reitutiva corresponden a un incremento en la capacidad atencional. La sustitución funcional y la compensación se consideran alternativas de mejor pronóstico, potenciando habilidades cognitivas preservadas, en especial atencionales y ejecutivas. Luego, las estrategias compensatorias se nutren del uso de ayudas externas y la modificación del entorno; para su implementación se deberá considerar el estado funcional de otros procesos cognitivos. En este punto es preciso atender a la sugerencia que realizan los presentes autores sobre no intervenir desde este tipo de estrategias compensatorias cuando las alteraciones mnésicas son graves porque no

sufrirían el efecto buscado; por las características de la patología en cuestión se entiende no preciso intervenir desde este lugar. Por otro lado, el aprendizaje sin error refiere a un tipo de entrenamiento que se apoya en el aprendizaje procedimental mediante aprendizaje sin errores con el fin de que no se refuercen las respuestas erróneas; este método es de gran utilidad en el aprendizaje de información orientacional y es eficaz para atender personas con graves problemas de memoria, como bien es el caso de la esquizofrenia (Lapedriza et al., 2011).

De forma adicional, para abordar los déficits en la memoria prospectiva se ha establecido un entrenamiento denominado PROMPT, propuesto en 1986 por Sohlberg, Mateer & Geyer y que Lapedriza et al. (2011) referencian como óptimos; el mismo consiste en el empleo de tareas repetitivas. Por último, para el abordaje de la memoria operativa se destacan los entrenamientos basados en la obtención de objetivos, desglosando problemas en subobjetivos, y el sobreaprendizaje (Lapedriza et al., 2011).

Funciones Ejecutivas

Su intervención tiene por finalidad obtener una óptima adaptación social por parte del sujeto mediante la mejora de los procesos cognitivos que posibilitan el control y la regulación conductual (Muñoz Céspedes & Tirapu-Ustárriz, 2004). Continuando con el planteo de Lapedriza et al. (2011) esto se podría cumplir enfocando en la restitución, el uso de ayudas externas, la modificación del entorno y la conducta, el entrenamiento en solución de problemas o estrategias de manejo de objetivos. Para ello se necesita dividir la tarea en sus diferentes componentes, donde se incluirá la iniciativa, la fluidez, inhibición, flexibilidad, planificación y toma de decisiones. En relación a la iniciativa, emplear estrategias compensatorias mediante ayudas externas fomentando la autonomía. La fluidez puede tratarse mediante actividades relacionadas con autoinstrucciones que derivan en el entrenamiento del uso de estrategias. En cuanto al déficit de inhibición, se puede trabajar de forma directa sobre la capacidad cognitiva de control inhibitorio o sobre la propia conducta que hay que controlar; a su vez, se puede entrenar en la discriminación de señales externas y en la intervención sobre problemas conductuales, aplicar señales y sugerencias y valorar consecuencias. Luego, para intervenir sobre la flexibilidad, emplear estrategias compensatorias, si es que el individuo mantiene capacidad de insight; la estructuración del tiempo y el entrenamiento en ayudas externas como agendas o listado de palabras son oportunas. Por último, se sugiere entrenar la capacidad de planificación en torno a la elaboración de objetivos y planes.

Independientemente del cambio que más se ajuste a las características del sujeto, el deterioro neurocognitivo que antecede a la psicosis es un predictor significativo del pronóstico de la enfermedad y de cambios estructurales relevantes. Es menester investigar este estadio de la enfermedad para contribuir a la búsqueda de mecanismos para la intervención y la rehabilitación (Keefe & Kahn, 2017) eficientes. En resumen, se puede afirmar que la rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia provoca en el paciente cambios adaptativos óptimos a nivel del funcionamiento social al conseguir mejoras a nivel de los déficits cognitivos implicados (Penadés et al., 2011).

5. Consideraciones finales

La mayoría de las personas con esquizofrenia presentan déficits neuropsicológicos en un amplio espectro de funciones que se asocian con perfiles distintos de afectación cognitiva. Los déficits neurocognitivos en esta enfermedad se extienden a casi todas las funciones cognitivas, pero con mayor repercusión en tres procesos clave que implican los recursos atencionales, la memoria y las funciones ejecutivas. El deterioro neuropsicológico en la esquizofrenia se presenta como marcador del afrontamiento interpersonal y singular del sujeto y repercute en la adherencia al tratamiento y en la calidad de vida de los mismos y sus familias; por lo que el entrenamiento neurocognitivo debe de intervenir junto con la rehabilitación de las funciones cognitivas afectadas, los aspectos de la cotidianidad. Es importante conocer y evaluar la capacidad cognitiva de esta población para establecer pronósticos individualizados, definiendo objetivos terapéuticos oportunos que consideren las capacidades y limitaciones reales de recuperación cognitiva y funcional de cada individuo. De esta manera, mediante el estudio de los procesos neurocognitivos implicados en la esquizofrenia y su localización en regiones neuroanatómicas específicas, se podrá progresar en una mejor comprensión de la esquizofrenia contribuyendo al diseño de estrategias terapéuticas apropiadas para abordar esta enfermedad tan discapacitante y que tanto nos convoca.

6. Referencias bibliográficas

- Abelleira Vial, C., Touriño Glez, R. (2010). *Prevención de recaídas: Evaluación de la conciencia de enfermedad y la adherencia al tratamiento*. Recuperado de: https://www.aen.es/docs/Libro_Evaluacion_FEARP.pdf
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV* (4th edition). Washington, D. C.: American Psychiatric Association. Recuperado de <http://displus.sk/DSM/subory/dsm4.pdf>
- American Psychiatric Association., Kupfer, D. J., Regier, D. A., Arango López, C., Ayuso-Mateos, J. L., Vieta Pascual, E., & Bagney Lifante, A. (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5a ed.). Madrid [etc.]: Editorial Médica Panamericana.
- Amodio, D.M. & Frith, C.D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*, 7(4), 268–277. doi: 10.1038/nrn1884
- Andreasen, N. C. (1986). Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophrenia Bulletin*, 12(3), 473-482. doi: 10.1093/schbul/12.3.473
- Araujo, H. F., Kaplan, J., & Damasio, A. (2013). Cortical midline structures and autobiographical-self processes: an activation-likelihood estimation metaanalysis. *Front. Hum. Neurosci.* 7(548). doi:10.3389/fnhum.2013.00548
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. Washington DC: American Psychiatric Publishing.
- Baron-Cohen, S. (1997). *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. Cambridge: MIT press. Recuperado de <https://www.cep.ucsb.edu/papers/Languageeyes.pdf>
- Barrera, P. A. (2006). Los trastornos cognitivos de la esquizofrenia. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 44(3), 215-221. doi: 10.4067/S0717-92272006000300007
- Barrera, P. (2008). Los trastornos cognitivos en la esquizofrenia. En Labos, E., Slachevsky, A. (Eds.), *Tratado de Neuropsicología Clínica: Bases Conceptuales y técnicas de evaluación* (616-621) Buenos Aires: Librería Akadia.

- Benedetti, F., Bernasconi, A., Bosia, M., Cavallaro, R., Dallaspezia, S., Falini, A.,... & Smeraldi, E. (2009). Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*, 114(1-3), 154-160. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.021
- Berridge, K. C. & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev*, 28(3), 309-69.
Recuperado de:
<https://lsa.umich.edu/psych/research&labs/berridge/publications/Berridge&RobinsonBrResRev1998.pdf>
- Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191(3), 391-431. doi: 10.1007/s00213-006-0578-x
- Bleuler, E. (1950). *Dementia Praecox and the Group of Schizophrenias*. New York: International Universities Press.
- Bogerts, B. (1993). Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19(2), 431-445.
- Bowie, C. & Harvey, P. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(4) 531-536. doi: 10.2147/ndt.2006.2.4.531
- Bradford, E. E. F., Jentsch, I. & Gómez, J. C. (2015). From self to social cognition: Theory of Mind mechanisms and their relation to Executive Functioning. *Cognition*, 138, 21-34. doi: 10.1016/j.cognition.2015.02.001
- Brune, M., Lissek, S., Fuchs, N., Witthaus, H., Peters, S., Nicolas, V.,... & Tegenthoff, M. (2008). An fMRI study of theory of mind in schizophrenic patients with "passivity" symptoms. *Neuropsychologia*, 46(7), 1992-2001. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.023

- Brunet, E. & Decety, J. (2006). Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res.*, 148(2-3), 75-92. doi: 10.1016/j.pscychresns.2006.05.001
- Casanova, M. F. (2009). La esquizofrenia como condición neurológica debida a un fallo en la lateralización del cerebro: observaciones macro y microscópicas. *Revista Neurología*, 49(3), 136-142.
- Cavieres, A, Valdebenito, M. (2005). Funcionamiento cognitivo y calidad de vida en la esquizofrenia. *Rev. chil. Neuro-psiquiatr.* 43(2), 97-108. doi: 10.4067/S0717-92272005000200003
- Champagne-Lavau, M. & Joanette, Y. (2009). Pragmatics, theory of mind and executive functions after a right-hemisphere lesion: different patterns of deficits. *Journal of Neurolinguistics*, 22(5), 413-426. doi: 10.1016/j.jneuroling.2009.02.002
- Cirillo, M. A & Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev*, 13(2), 43-77.
- Craig, A. D. (2009) How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*, 10(1), 59-70. doi: 10.1038/nrn2555
- Cropley, V. L., Fujita, M., Innis, R. B., Nathan, P. J. (2006) Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biol Psychiatry*, 59(10), 898-907 doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.004
- Cuevas-Esteban, J., Campayo, A., Gutiérrez-Galve, L., Gracia-García, P. & López-Antón, R. (2011). Fundamentos y hallazgos de la neuroimagen en la esquizofrenia: una actualización. *Revista de Neurología*, 52(1), 27-36. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Antonio_Campayo/publication/49766410_Background_and_findings_of_neuroimaging_in_schizophrenia_An_update/links/5490db0a0c

f2d1800d87c27a/Background-and-findings-of-neuroimaging-in-schizophrenia-An-upd
ate.pdf

- Dansilio, S. (2004a). Procesos ejecutivos y lóbulos frontales. En: J. Lorenzo & L. Fontán (Comp.), *Fundamentos de Neuropsicología Clínica* (pp. 221-229). Montevideo: Oficina del Libro.
- Dansilio, S. (2004b). Síndrome disejecutivo y síndromes frontales. En: J. Lorenzo & L. Fontán (Comp.), *Fundamentos de Neuropsicología Clínica* (pp. 231-239). Montevideo: Oficina del Libro.
- Dansilio, S. (2011). Desarrollo de las funciones ejecutivas durante la edad escolar. Curso Precongreso, XII Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neuropsicología. Santiago de Chile.
- Esper, R., Navarro, F. & Gadea, M. (1998). Neuropsicología de la esquizofrenia. *Psicología conductual*, 6(1), 29-48. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/235225462_Neuropsicologia_de_la_esquizofrenia
- Fioravanti, M., Bianchi, V. & Cinti, M.E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, 12(64), 01-20. doi: 10.1186/1471-244X-12-64
- Flashman, L. A. & Green, M. F. (2004) Review of cognition and brain structure in schizophrenia: profiles, longitudinal course, and effects of treatment. *Psychiatr Clin N Am*, 27(1), 1-18. doi: 10.1016/S0193-953X(03)00105-9
- Friston, K & Frith, C. (2015). A duet for one. *Consciousness and Cognition*, 36, 390-405. doi: 10.1016/j.concog.2014.12.003
- Frith, U. (2001). Mind Blindness and the Brain in Autism. *Neuron*, 32(6), 969-679.
- Frith, U. & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1431), 459-473. doi: 10.1177/1362361310364142

- Frith, C.D. (2004). Schizophrenia and theory of mind. *Psychol Med* 34(3), 385-389. doi: 10.1017/S0033291703001326
- Frith, C.D. & Frith, U. (2007). Social cognition in humans. *Curr Biol*, 17(16), R724–R732. doi: 10.1016/j.cub.2007.05.068
- Franco, J. G., Valero, J., & Labad-Alquézar, A. (2012). Anomalías físicas menores y características clínicas en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia. *Rev Neurol*, 54(08), 468-74.
- Fuentes, L.J. (2001). Déficit de atención selectiva en la esquizofrenia. *Revista Neurología*, 32, 387-91. Recuperado de <https://w3.ual.es/~lfuentes/esquizo.pdf>
- Gargiulo, P. A. (2003). Aproximaciones experimentales a la disfunción perceptual en la esquizofrenia. *Revista de Neurología*, 3(6), 545-551. Recuperado de <https://pdfs.semanticscholar.org/d406/cd19efb8ce4cf3f02970e4bf8bb440be6ba8.pdf>
- Gavilán J.M. & García-Albea. (2013). Theory of mind and language comprehension in schizophrenia. *Psicothema*, 25(4), 440-445 doi: 10.7334/psicothema2012.357
- Gobbini, M. I. & Haxby, J. V. (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, 45(1), 32-41. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.015
- Goldberg, T. & Green, F. (2000). Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. En K. Davis, D. Charney & J. Coyle (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*.
- Gradin, V., Kumar, P., Waiter, G. Ahearn T, Stickle C, Milders M.,... & Steele J. D. (2010). Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *BRAIN A Journal of Neurology*, 134(6), 1751-1764. doi: 10.1093/brain/awr059
- Green, M. F. (1998). Neurocognition and Schizophrenia: General Approaches and Specific Models. En M. F Green (Ed.), *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Probing the Impenetrable Darkness*. (pp. 23-39). Boston: Allyn and Bacon.
- Guillin, O., & Laruelle, M. (2005). Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia. *Cellscience Reviews*, 2(2), xxx-xxx.

- Harris, D., Batki, S. L. (2000). Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *Am J Addict*, 9, 28-37. doi: 10.1080/10550490050172209
- Harvey, P. D., Docherty, N. M., Serper, M. R., & Rasmussen, M. (1990). Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month follow up study. *Schizophr Bull*, 16(1), 147-56.
- Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin card sorting test: Manual*. Odessa, FL: Neuropsychological Assessment Resources.
- Hobson, R. P. (2010). Explaining autism: Ten reasons to focus on the developing self. *Autism*, 14(5), 391-407. doi: 10.1177/1362361310364142
- Hoekert, M., Kahn, R. S., Pijnenborg, M. & Aleman, A. (2007). Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: Review and meta analysis. *Schizophrenia Research*, 96(1-3), 135-145. doi: 10.1016/j.schres.2007.07.023
- Honey, G. D., Sharma, T., Suckling, J., Giampietro, V., Soni, W., Williams, S. C., y cols. (2003). The functional neuroanatomy of schizophrenic subsyndromes. *Psychological Medicine*, 33(6), 1007-1018. doi: 10.1017/S0033291703007864
- Hovington, C.L. & Lepage, M. (2012). Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia. *Expert. Rev. Neurother*, 12(1), 53-69. doi: 10.1586/ern.11.173
- Jardri, R., Pins, D., Lafargue, G., Very, E., Ameller, A., Delmaire, C. & Thomas, P. (2011). Increased overlap between the brain areas involved in self other distinction in schizophrenia. *PLoS ONE*, 6(3), 1-9. doi: 10.1371/journal.pone.0017500
- John, J. P., Arunachalam, V., Ratnam, B., Isaac, M. K. (2008). Expanding the schizophrenia phenotype: a composite evaluation of neurodevelopmental markers. *Comprehensive Psychiatry* 49, 78–86. doi: 10.1016/j.comppsy.2007.07.005
- Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Filonov, D., Wustenberg, T., Villringer, A., et al. (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients

- treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology*, 187(2), 222-228.
doi: 10.1007/s00213-006-0405-4
- Kahn, R. S., Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107-1112. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155
- Kapur S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160(1), 13-23.
doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.13
- Keefe, R., Bilder, R., Harvey, P., Davis, S. M., Palmer, B. W., Gold, J. M.,... & Liberman, J. A. (2006). Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*, 31(9), 2033-2046. doi: 10.1038/sj.npp.1301072
- Keefe, R. & Kahn, R. (2017). Cognitive Decline and Disrupted Cognitive Trajectory in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry Neuroscience and Cognition*, 74(5), E1-E2. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0312
- Kindermann, S. S., Karimi, A., Symonds, L., Brown, G. G., & Jeste, D. V. (1997) Review of functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Schizophr Res*, 27(2-3), 143-56. doi: 10.1016/S0920-9964(97)00063-7
- Kraepelin, E. (1971). *Dementia Praecox and Paraphrenia (1919)*. Translated by Barclay RM; edited by Robertson GM. Robert E Krieger: New York.
- Lahera, H., Freund, N. & Sáiz-Ruiz, J. (2013). Asignación de relevancia (salience) y desregulación del sistema dopaminérgico. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 6(1), 45-51. doi: 10.1016/j.rpsm.2012.05.003
- Lapedriza, P., Bilbao, A. & Ríos, M. (2011). Rehabilitación neuropsicológica. En J. Tirapu-Ustárroz, M. Ríos Lago & F. Maestú Unturbe. (Eds.) *Manual de Neuropsicología 2da edición* (pp. 473-496). Barcelona, España: Viguera Editores, S.L.

- Leslie, A. M. (1994). Pretending and believing: Issues in the theory of ToM. *Cognition*, 50(1), 211-238. Recuperado de <https://pdfs.semanticscholar.org/57ab/0e5192e6e083f90e7c103acfac240b9c57d8.pdf>
- Li, Y., Li, W., Xie, D., Wang, Y., Cheung, E. & Raymond, C. (2017). Grey matter reduction in the caudate nucleus in patients with persistent negative symptoms: An ALE meta-analysis. *Schizophrenia Research*. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.005>
- Lorenzo Otero, J. & Fontán Scheitler, L. (2001). La rehabilitación de los trastornos mentales. *Rev Med uruguaya*, 17, 133-139. Recuperado de <http://www.rmu.org.uy/revista/17/2/2/es/8/>
- Loubat, M., Garate, R. & Cuturrufo, N. (2014). Investigaciones en rehabilitación cognitiva para pacientes con esquizofrenia (2004-2013): una revisión temática en beneficio de propuestas para etapas iniciales del trastorno. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat.* 52(3), 213-227 doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272014000300007>
- Lozano, L. M. & Acosta, R. (2009). Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. *Revista Med*, 17(1), 87-94. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v17n1/v17n1a13.pdf>
- Manschreck, T.C., Maher, B.A. & Rucklos, M.E. (1982). Disturbed voluntary motor activity in schizophrenic disorder, *Psychol Med*, 12(1), 73-84. doi: 10.1017/S0033291700043300
- Marini, A., Spoletini, I., Rubino, I., Ciuffa, M., Bria, P., Martinotti, G.,... & Spalletta, G. (2008). The language of schizophrenia: an analysis of micro and macrolinguistic abilities and their neuropsychological correlates. *Schizophrenia Research*, 105(1-3), 144-155. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.011
- Martin, A. K., Robinson, G., Dzafic, I., Reutens, D. & Mowry, B. (2014). Theory of mind and the social brain: implications for understanding the genetic basis of schizophrenia. *Genes, Brain and Behavior*, 13(1), 104-117 doi: 10.1111/gbb.12066

- Marvel, C. (2006). Schizophrenia and language. En K. Brown. (Ed.), *Encyclopedia of Language & Linguistics* (pp. 14-17). New York: Elsevier.
- Mo, S., Su, Y., Chan, R. & Liu, J. (2008). Comprehension of metaphor and irony in schizophrenia during remission: the role of theory of mind and IQ. *Psychiatry Research*, 157(1-3), 21-29. doi: 10.1016/j.psychres.2006.04.002
- Morrison, P. D & Murray, R. M. (2009). From real-world events to psychosis: the emerging neuropharmacology of delusions. *Schizophr Bull*, 35(4), 668-674.
doi:10.1093/schbul/sbp049
- Murray, R. M., Lappin, J. & Di Forti, M. (2008) Schizophrenia: From developmental deviance to dopamine dysregulation. *European Neuropsychopharmacology*, 18(3), S129-S134.
doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.04.002
- Muñoz Céspedes, J. M. & Tirapu-Ustárroz, J. (2004). Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol*, 38(07), 656-663. Recuperado de
<http://docshare01.docshare.tips/files/5440/54401818.pdf>
- Nuechterlein, K. H. & Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull*, 10(2), 300-311. Recuperado de
<https://pdfs.semanticscholar.org/9602/2abb4db289ac9ac13dac069aea4231c431ab.pdf>
- O'Carroll, R. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment*, 6(3), 161-168. doi: <https://doi.org/10.1192/apt.6.3.161>
- O'Donnell, P. & Grace, A. A. (1999). Disruption of information flow within cortical-limbic circuits and the pathophysiology of schizophrenia. En: C. A. Tamminga (Ed.), *Schizophrenia in a Molecular Age*. (pp. 109-140). Washington (DC): American Psychiatric Press.
Recuperado de
https://books.google.com.uy/books?id=So-bgXrrSRkC&pg=PA188&lpg=PA188&dq=Schizophrenia+in+a+Molecular+Age&source=bl&ots=sQ67C9PQnM&sig=xl5IW3xpus9xS37Y1Nzzl9tqQgQ&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj9sM3_I_baAhXGGZAKHesQBQsQ6AEIPDAD#v=onepage&q&f=false

- Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O.,... & Toru, M. (1997). Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385(6617), 634-636. doi: 10.1038/385634a0
- Orellana, G., Slachevsky, A. (2006). Trastornos neurocognitivos en la esquizofrenia. *Revista chilena de neuropsicología*, 1(1), 41-49. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/1793/179317886005.pdf>
- Pardo, V. (2005). Trastornos cognitivos en la esquizofrenia. Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: puesta al día. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 69(1), 71-83. Recuperado de http://www.spu.org.uy/revista/jun2005/04_edm_02.pdf
- Penadés, R. Villalta, V. Núria, H. Palma, C. & Salavera, C. (2011). Esquizofrenia. En Bruna, O., Roig, T., Puyuelo, M., Junqué, C., Ruano, Á. (Eds.) *Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica*. (207-228). España: Elsevier Masson.
- Peralta Martín, V. & Cuesta Zorita, M. J. (2009). *Esquizofrenia y psicosis relacionadas*. En T. Palomo & M. A Jiménez-Arriero. (Eds.), *Manual de Psiquiatría* (pp. 267-299). Madrid: Ene Life Publicidad S.A. y Editores.
- Pichot, P., López-Ibor Aliño, J. J. & Valdés Miyar, M. V. (1995). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales*. Recuperado de <https://psicovalero.files.wordpress.com/2014/06/manual-diagnc3b3stico-y-estadc3adtico-de-los-trastornos-mentales-dsm-iv.pdf>
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515-526. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Qin, P., Duncan, N. & Northoff, G. (2013). Why and how is the self-related to the brain midline Regions? *Mind, Brain Imaging and Neuroethics*, 7(909), 1-2. doi: 10.3389/fnhum.2013.00909

- Rajji, T. K., Mulsant, B. H. (2008). Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 122-140. doi: 10.1016/j.schres.2008.03.015
- Robertson, I.H., Ward, T., Ridgeway, V., Nimmo-Smith, I. (1996). The structure of normal human attention: the Test of Everyday Attention. *J Int Neuropsychol Soc*, 2(6), 525-534. doi: 10.1017/S1355617700001697
- Rodríguez-Arias, M., Aguilar, M. A., Espert, R. & Miñarro, J. (1996). La esquizofrenia: una perspectiva psicobiológica. *Revista de Neurología*, 24(134), 1210-1220.
- Ruggieri, V. L. (2013). Empatía, cognición social y trastornos del espectro autista. En *Rev Neurol*, 56(S01), S13-S21. Recuperado de <http://www.amece.es/images/autismo11.pdf>
- Rund, B. R & Borg, N. E (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatr Scand*, 100(2), 85-95. doi: 10.1111/j.1600-0447.1999.tb10829.x
- Salavera, C. (2008). ¿Por qué no entendemos a las personas con esquizofrenia? Documentos de Trabajo Social: *Revista de Trabajo y Acción Social*, 43(44),155-164.
- Salavera, C. & Puyuelo, M. (2010). Aspectos semánticos y pragmáticos en personas con esquizofrenia. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 30(2), 84-93. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Salavera/publication/251535623_Aspectos_sematicos_y_pragmaticos_en_personas_con_esquizofrenia/links/5a8546a64585159152b89dec/Aspectos-sematicos-y-pragmaticos-en-personas-con-esquizofrenia.pdf?origin=publication_list
- Salgado-Pineda, P., Caclin, A., Baeza, I., Junqué, C., Bernardo, M., Blin, O., et al. (2007). Schizophrenia and frontal cortex: where does it fail? *Schizophr Res*, 91, 73-81. doi:10.1016/j.schres.2006.12.028

- Samson, D., Apperly, I. A., Kathirgamanathan, U., & Humphreys, G. W. (2005). Seeing it my way: A case of a selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain*, 128(5), 1102–1111. doi: 10.1093/brain/awh464
- Sánchez, A., Zandío, M., Hidalgo, R., Zarzuela, A., Peralta, V. & Cuesta, M. (2011). Neurocognición y esquizofrenia. En J. Tirapu-Ustárriz, M. Ríos Lago & F. Maestú Unturbe. (Eds.) *Manual de Neuropsicología 2da edición* (pp. 401-425). Barcelona, España: Viguera Editores, S.L.
- Savill, C., Banks, C., Khanom, H. & Priebe, S. (2014). Do negative symptoms of schizophrenia change over time? A meta-analysis of longitudinal data. *Psychological Medicine*, 45(8), 1613-1627 doi: 10.1017/S0033291714002712
- Saxe, R. & Wexler, A. (2005). Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia*, 43(10), 1391-1399. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.02.013
- Seidman, L. J., Buka, S. L., Goldstein, J. M. & Tsuang, M. T. (2006) Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28(2), 225–242. doi: 10.1080/13803390500360471
- Seiferth, N. Y., Pauly, K., Habel, U., Kellermann, T., Shah, N. J., Ruhrmann, S.,... & Kircher, T. (2008). Increased neural response related to neutral faces in individuals at risk for psychosis. *Neuroimage*, 40(1), 289–97. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.020
- Sharma, T. & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences and future treatment. *Psychiatr Clin North Am*, 26(1), 25-40. doi: 10.1016/S0193-953X(02)00084-9
- Sims, A. (2005). Symptoms in the mind. London: Saunders.
- Singer, T. (2006) The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(6), 855–863. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.011

- Sitnikova, T., Salisbury, D., Kuperberg, G. & Holcomb, P. J. (2002). Electrophysiological insights into language processing in schizophrenia. *Psychophysiology*, 39(6), 851-860. doi: 10.1017/S0048577202010466
- Sitskoorn, M., Aleman, A., Ebisch, S., Appels, M., & Kahn, R. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 71(2-3), 285-295. doi: 10.1016/j.schres.2004.03.007
- Sohlberg, M. M., Mateer, C. A. & Geyer, S. (1985). Prospective Memory Process Training (PROMPT). Wake Forest, NC: Lash & Associates.
- Speechley, W. J., Whitman, J. C., Woodward, T. S. (2010) The contribution of hypersalience to the jumping to conclusions bias associated with delusions in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 35(1),7-17. doi: 10.1503/jpn.090025
- Stratta, P., Riccardi, I., Mirabilio, D., Di Tommaso, S., Tomassini, A. & Rossi, A. (2007). Exploration of irony appreciation in schizophrenia: a replication study on a Italian sample. *Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(6), 337-339. doi: 10.1007/s00406-007-0729-z
- Takahashi, H., Higuchi, M. & Suhara, T. (2006). The role of extrastriatal dopamine D2 receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59(10), 919-28. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.01.022
- Tavano, A., Sponda, S., Fabbro, F., Perlini, C., Rambaldelli, G., Ferro, A.,... & Brambilla, P. (2008). Specific linguistic and pragmatic deficits in Italian patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 53-62. doi: 10.1016/j.schres.2008.02.008
- Tek, C., Gold, J., Blaxton, T., Wilk, C., McMahon, R. P & Buchanan, R. W (2002). Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59(2), 146–53. doi: 10.1001/archpsyc.59.2.146
- van Rijn, S., Aleman, A., van Diessen, E., Berckmoes, C., Vingerhoets, G. & Kahn, R.S. (2005). What is said or how it is said makes a difference: role of the right

- fronto-parietal operculum in emotional prosody as revealed by repetitive TMS. *The European Journal of Neuroscience* 21(11), 3195–3200. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04130.x
- Vargas, M. L., Sanz, J. C. & López-Luengo, B. (2010). Evaluación de las funciones cognitivas en rehabilitación psicosocial. En M. L. Vargas & R. Touriño. (Eds.), *Evaluación en Rehabilitación Psicosocial* (pp.111-123). Valladolid: FEARP.
- Wolf, R. C., Vasic, N. & Walter, H. (2006). The concept of working memory in schizophrenia: current evidence and future perspectives. *Fortschr Neurol Psychiatry*, 74(8), 449-68. doi: 10.1055/s-2005-915626
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J. & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 165(5), 579–587. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07081242
- Woodward, N., Heckers, S. (2015). Brain Structure in Neuropsychologically Defined Subgroups of Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6):1349-59 doi:10.1093/SCHBUL/SBV048
- World Health Organization. (1979). Schizophrenia: an international follow-up study. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Zangwill, O. (1947). Psychological aspects of rehabilitation in cases of brain injury. *Br J Psychol Gen Sect*, 37(2), 60-69. doi: 10.1111/j.2044-8295.1947.tb01121.x
- Zipursky, R. B., Meyer, J. H., Verhoeff, N. P. (2007). PET and SPECT imaging in psychiatric disorders. *Can J Psychiatry*, 52(3), 146-57. doi: 10.1177/070674370705200303