

ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ESQUIZOFRENIA

LYDA M. LOZANO C., M.D.¹ Y ROCÍO ACOSTA, M.D.^{1*}

¹Residente tercer nivel, del Programa de Psiquiatría, Universidad Militar Nueva Granada

Resumen

La esquizofrenia, una enfermedad que ha llamado la atención de muchos investigadores a través del tiempo y que afecta personas que están en la mayor época productiva de su vida, sigue presentando una prevalencia mundial del 1%. El marcado deterioro y la discapacidad funcional, que lleva a las familias de los afectados y a la sociedad a relegarlos, o a convertirlos en una "obligación más", son los puntos en que más se ha enfatizado. En cuanto al compromiso cognitivo, los hallazgos se soportan en bases neuroanatómicas, funcionales y de imágenes, así como en estudios que utilizando pruebas neuropsicológicas, permiten evidenciar el compromiso de la atención, el cognitivo social y el de las funciones ejecutivas. El objetivo de la presente revisión es actualizar los conceptos neurológicos, neuropsicológicos y psiquiátricos con que se manejan las alteraciones neurocognitivas de la esquizofrenia.

Palabras clave: esquizofrenia, cognición, memoria, teoría de la mente

COGNITIVE ALTERATIONS IN SCHIZOPHRENIA

Abstract

Schizophrenia, a disease that has called the attention of many investigators through time and that affects people who are at the greater productive time of their life, continues presenting a world-wide prevalence of 1%. The marked deterioration and the functional disability that makes the families of the affected ones and society relegate them, or to turn them into one more "obligation", are the points that have been emphasized more. As far as the cognitive compromise, the findings are supported in neuroanatomic, functional and imaging basis, as well as in studies that utilizing neuropsychological tests, allow demonstrating the compromise of the attention, social cognitive and executive functions. The objective of the present revision is to update the neurological, neuropsychological and psychiatric concepts whereupon the neurocognitive alterations of schizophrenia are handled.

Key words: schizophrenia, cognition, memory, theory of mind

ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA ESQUIZOFRENIA

Resumo

A esquizofrenia, uma doença que chama a atenção de muitos pesquisadores a través do tempo e que afeta as pessoas que estão na época produtiva maior de sua vida, continua apresentando uma prevalência mundial do 1%. A deterioração marcada e a deficiência funcional, que leva às famílias dos afetados e à sociedade afastar-lhos e converter-lhos numa "obrigação", são os pontos onde se enfatizou mais. Até o compromisso cognitivo, os achados são suportados sobre bases neuroanatómicas, funcionais e imagens, como nos estudos que usando testes neuropsicológicos, permitem evidenciar o compromisso da atenção, do cognitivo social e das funções executivas. O objetivo da presente revisão é atualizar os conceitos neurológicos, neuropsicológicos e psiquiátricos com que tratam-se as alterações neurocognitivas da esquizofrenia.

Palavras-chave: esquizofrenia, cognição, memória, teoria da mente

Recibido: Abril 12 de 2009 Aceptado: Junio 30 de 2009

* Correspondencia: adrianama_serrano@yahoo.com, danielortiz@gmail.com, Dirección postal: Servicio de Psiquiatría Hospital Militar Central, Transversal 3° #51A-46 Teléfono (1) 3232921. Bogotá.

Introducción

Las primeras descripciones sistemáticas de pacientes esquizofrénicos realizadas a comienzos del siglo pasado por Emil Kraepelin caracterizaban la esquizofrenia como un proceso patológico que ocurría en el contexto de una relativa normalidad premórbida, con un deterioro cognitivo y social que sólo se desarrollaba con posterioridad a los primeros episodios psicóticos, lo que llevó a Kraepelin a considerarla una “demencia precoz”(2). Para él, las funciones que estaban relativamente conservadas eran la orientación, la memoria y la percepción, pero otras funciones, dentro de ellas la eficiencia mental, estaban disminuídas. Enfatizó también que el déficit en la atención era la alteración neuropsicológica más común entre los pacientes esquizofrénicos (2,31). Confirmando estas primeras descripciones, estudios contemporáneos han demostrado la aparición de un “declive cognitivo” en asociación con las etapas tempranas de la esquizofrenia, sin que exista completo acuerdo sobre la extensión en la que este fenómeno se produce: si acaso en el período prodrómico, algunos años previos a la psicosis (15), o en forma concomitante a la emergencia de ésta (3).

El perfil neuropsicológico típico consta de déficits en abstracción y funciones ejecutivas, memoria, procesamiento psicomotor, atención y velocidad perceptual-motora. Estos déficits están presentes al inicio y también previos al comienzo de la enfermedad, tal y como lo soportan varios reportes sobre asociación entre pobre funcionamiento premórbido y disfunción neurocognitiva, en el primer episodio de psicosis (1). En estudios de corte transversal así como en unos pocos longitudinales, no se ha logrado encontrar una relación consistente entre síntomas positivos y funcionamiento cognitivo (11,12) y por el contrario, hay evidencia de asociación entre síntomas negativos y funcionamiento cognitivo (13). Pese a esto, las áreas de funcionamiento asociadas con síntomas negativos son actualmente objeto de debate. Un grupo observó que la correlación más frecuente se dio observada entre anhedonia y pobre desarrollo en abstracción, atención, memoria espacial, lenguaje y habilidades espaciales. Heydebrand *et al* (13) encontraron que la gravedad de los síntomas negativos se asociaba con déficit en memoria, fluidez verbal, velocidad psicomotora y función ejecutiva. Gold *et al* (14) reportaron una asociación entre cambios en los síntomas negativos y cambios en el desempeño en inteligencia verbal y coeficiente de inteligencia total. Un estudio de tratamiento mostró que una recuperación significativa de los síntomas negativos estaba asociada con mejoría

de la fluidez verbal y la atención, mientras que mejorías escasas o nulas de los síntomas negativos se asociaban con disminución de las funciones cognitivas (15).

Para evaluar el compromiso neuropsicológico de la esquizofrenia Albus *et al* realizaron un estudio longitudinal en 71 pacientes con primer episodio de esquizofrenia y 71 controles sanos, con seguimientos dos y cinco años después. Valoraron inteligencia verbal, organización espacial, fluidez verbal, aprendizaje verbal, memoria semántica, memoria visual, porcentaje de retraso/retención, memoria a corto plazo, procesamiento visuomotor, atención y abstracción/flexibilidad, encontrando que las funciones ejecutivas en esquizofrenia mostraban un empeoramiento en todas las áreas investigadas, cuando se comparaban con los sujetos control. Este era más pronunciado en las memorias visuoespacial y semántica y en el aprendizaje verbal. Los hallazgos sugirieron entonces que el compromiso neuropsicológico estaba ya presente al inicio de la enfermedad y que permanecía estable en el curso temprano de la esquizofrenia (16).

Modelos explicativos

- * *Modelo de la encefalopatía progresiva.* Es el más antiguo y cuenta con el apoyo de las descripciones de Kraepelin quien con su término de “*dementia praecox*” sugirió la presencia de un deterioro progresivo similar a la demencia. Posteriormente siguió cosechando evidencia empírica (19,20).
- * *Modelo de la encefalopatía estática:* afirma que las alteraciones cognitivas están presentes al inicio, o incluso antes del primer brote esquizofrénico, manteniéndose sin variaciones a lo largo de la vida del paciente, excepto de aquellas debidas a la edad (17).
- * *Modelo de “vulnerabilidad-estrés”* (Nuechterlein y Dawson). Explica el déficit cognitivo desde el “Paradigma del procesamiento de la información” que afirma que los fallos cognitivos son producto de un fallo en uno, o en varios de los pasos de la secuencia que se necesita para cumplir con éxito el proceso (17). El desarrollo de los ordenadores ha jugado un papel esencial en el desarrollo de este paradigma. Al igual que el ordenador, el cerebro se concibe como un sistema capaz de aceptar la entrada de símbolos, almacenarlos, manipularlos y compararlos con otros, para finalmente dar una respuesta. Utilizando los ordenadores y basándose en un procesamiento en serie, se han podido reproducir cada una de las acciones implicadas en el

procesamiento de la información y comprobar que un déficit puede estar determinado por errores en cualquier punto del proceso (18).

- * *Modelo del neurodesarrollo.* Defendido por autores como Murria *et al*, afirma que la esquizofrenia se origina en una alteración en el desarrollo neurológico, presente ya en los primeros meses de gestación y provocado por la acción en el sistema nervioso central de factores genético-hereditarios, o factores congénitos. Las funciones cognitivas, lógicamente, también se verán afectadas por la alteración en el desarrollo cerebral y cada vez se harán más evidentes (25).
- * *Modelo psico-orgánico.* Parte de que las alteraciones cognitivas son manifestaciones funcionales de daño estructural de un área del cerebro, por lo que propone varios sub-modelos anatomofisiológicos específicos como el *modelo de las redes neuronales*, en el que se asume como principio fundamental que el cerebro es un computador y que los procesos simbólicos son el resultado de una gran actividad de las unidades neuronales de procesamiento, las que están altamente intercorrelacionadas, funcionando en base a algoritmos matemáticos (19). Cummings se ha centrado en el estudio de los circuitos que relacionan estructuras frontales y subcorticales y en la repercusión conductual que tienen sus alteraciones, proponiendo que los diferentes síndromes frontales, como el síndrome prefrontal dorsolateral (déficits ejecutivos), el síndrome orbitofrontal (alteraciones en la personalidad) y el síndrome cingulado anterior (inhibición), se deben a alteraciones en diferentes circuitos neuronales (7). La posibilidad de una patología de la corteza prefrontal en la esquizofrenia ha sido foco de interés para clínicos e investigadores en las últimas décadas. Los estudios neuropsicológicos han demostrado que el déficit más consistente y pronunciado ocurre en las funciones ejecutivas, en la memoria y en la atención. Las funciones ejecutivas corresponderían según Lezak (1995), a las capacidades mentales necesarias para formular un objetivo, planificar y ejecutar acciones para lograr ese objetivo e intervendrían además, en la realización de tareas complejas (3).

La esquizofrenia se ha conceptualizado como un trastorno de la conectividad, que involucra ya sea a los sistemas prefronto-talámico-estriatales, a los circuitos prefronto-temporales, a los sistemas prefronto-talámico-cerebelares o a los prefronto-parietales. La conexión alterada de estas redes neurales explicaría los síntomas

de la esquizofrenia, su déficit cognitivo y los hallazgos en neuroimágenes morfológicas y funcionales (4). Los circuitos fronto-talámico-estriatales forman cinco sistemas de retroalimentación córtico-subcorticales paralelos y segregados, originados en distintas regiones prefrontales: la corteza prefrontal dorsolateral, la orbitofrontal, la cingulada anterior, el campo frontal ocular y el área motora suplementaria. Estos distintos circuitos fronto-talámico-estriatales estarían alterados en la esquizofrenia, lo que se relacionaría con ciertos síntomas cognitivos y conductuales (4).

Estudios neuropatológicos en la esquizofrenia también han mostrado consistentemente, anormalidades estructurales en el hipocampo. Weinberger y Goldman-Rakic (2000) propusieron que el déficit del funcionamiento del lóbulo frontal, especialmente el déficit en memoria de trabajo y otros trastornos neuropsicológicos, se podría deber a una disfunción en el circuito que conecta la corteza prefrontal dorsolateral con el hipocampo (4). Pero como los estudios sobre la memoria en esquizofrenia han arrojado resultados contradictorios, no se puede concluir con certeza que hay disfunción de las regiones temporales mediales. En las investigaciones de Zhou *et al* se plantea que al encontrarse en concurrencia entre disfunción en la conectividad y daño anatómico entre la conectividad del hipocampo con otras regiones, es necesario seguir profundizando en la relación anatómico-funcional de esta patología (32). En la esquizofrenia se ha observado por ejemplo, rendimiento disminuido al recordar una prosa, tarea altamente dependiente del contexto, lo que se atribuye a una incapacidad de tratar el contexto, relacionado con una disfunción frontal (6). Los estudios que sugieren que el déficit en la memoria verbal en la esquizofrenia no se puede explicar por una disfunción del hipocampo, proponen que más bien podría depender de una mala utilización de las estrategias (o de otra función ejecutiva) necesarias para una buena capacidad mnésica y, por lo tanto, se entendería por una disfunción de la corteza prefrontal (5).

Norman y Shallice aportaron un complejo modelo específico para la comprensión de las funciones ejecutivas, partiendo de una posición comúnmente aceptada en psicología, que sostiene que la presencia de programas rutinarios o de esquemas automáticos de funcionamiento altamente especializados, produce un determinado "output" en respuesta a "inputs" específicos (9,10). Estos programas se disparan o se activan por diferentes vías, relacionadas con la percepción y los "outputs" de otros

programas. Lo novedoso del aporte de Norman y Shallice es que la selección de los programas de acción se realiza por medio de dos procesos cualitativamente distintos: “*contention scheduling*” que actúa en la selección de programas rutinarios y no rutinarios y el “*supervisory attentional system*” que participa solamente en la selección de programas no rutinarios (9). Frith planteó por su parte un modelo que asocia la sintomatología con déficit neuropsicológico, señalando la existencia de dos rutas de acción, una para las acciones voluntarias (objetivos-planes, intención voluntaria, acción, respuesta) y otra para las acciones automáticas (percepción, estímulo-intención, acción, respuesta) y una vía cerebral para la auto-monitorización (8).

Aspectos clínicos

La mayoría de los síntomas cognitivos cardinales asociados a la esquizofrenia muestran un fuerte parecido con los trastornos del pensamiento, funciones de atención, así como con las faltas de iniciativa, planificación y formulación de metas que caracterizan a los pacientes con daño estructural prefrontal (7). El foco más probable de lesión puede estar en las redes de procesamiento por medio de las cuales el *cortex* prefrontal accede y maneja “*on line*” el conocimiento representacional del mundo externo, a través de sus conexiones con los centros límbicos y parietales. Un defecto en la habilidad de mantener las instrucciones, conceptos y metas en la mente, llevará necesariamente a la confusión, distraibilidad, disturbios atencionales y errores de interpretación y en la causalidad (7). Según Shakow, el paciente esquizofrénico tiene las habilidades sensoriomotoras conservadas, así como varias habilidades intelectuales, pero estas funciones intactas coexisten con una fragmentación, estereotipia y desorganización de los tipos de comportamiento que requieren representación verbal o simbólica. Schmolting expresó que el pensamiento del esquizofrénico exhibe frecuentemente un fuerte foco de atención en las cosas irrelevantes y un débil foco en las relevantes y en las abstracciones, con producciones verbales que tienden a ser autísticas, idiosincrásicas, tangenciales y bizarras. Como sugieren las descripciones originales de la esquizofrenia hace casi cien años y lo soportan las investigaciones neuropsicológicas desde hace treinta años, el compromiso cognitivo es comúnmente reconocido ahora como una característica nuclear de la esquizofrenia, un significativo predictor de funcionalidad al egreso de la hospitalización y un blanco para el desarrollo de nuevos tratamientos (23).

Déficit de atención

Los fenómenos “cognitivos” no habían pasado desapercibidos para Kraepelin ni para Bleuler. El primero había descrito la dificultad para mantener la atención fija, su fluctuación y el fenómeno de la fijación excesiva en los pacientes con demencia precoz. Para él, las perturbaciones de la atención podían estar vinculadas por un lado a la pérdida de interés y motivación por las cosas en cuanto falla emocional y por el otro, al debilitamiento de la esfera volitiva. Para Bleuler los trastornos de la atención eran secundarios a la falta de motivación afectiva y al trastorno asociativo, pero además describió el fenómeno de la “atención pasiva”, como el control intencional de las acciones o del pensamiento iniciado por el sujeto, sin ser consecuencia de un estímulo externo (2,3).

Desde una perspectiva neurocognitiva, la atención se ha conceptualizado como un conjunto de redes neuronales que ejerce funciones de control del procesamiento de la información. En la atención visual se han descrito dos redes principales, la red atencional posterior implicada en la orientación visual y una localización posterior en el cerebro, y la red atencional anterior que ejerce funciones de control ejecutivo entre las que se destaca la atención a estímulos lingüísticos, con una localización más anterior. Los estudios neurocognitivos de la esquizofrenia sugieren que los principales déficit atencionales que presentan los pacientes esquizofrénicos están asociados al procesamiento inhibitorio de la red atencional anterior, que tiene lugar en el hemisferio izquierdo (27).

Los estudios parecen apoyar la existencia de una compleja red funcional que implica conexiones frontoparietales y circuitos tálamo-cortico-estriatales. En los pacientes esquizofrénicos se ha observado una anormal activación prefrontal, como subyacente al déficit de atención. También se ha descrito una reducción de la normal lateralización en las regiones temporoparietales y regiones subcorticales, incluyendo ganglios basales y tálamo. Caley pone énfasis en la dificultad de los pacientes esquizofrénicos para distinguir entre información fundamental y accesorio o irrelevante. El problema principal está dado por la incapacidad para seleccionar los estímulos importantes y descartar o filtrar los irrelevantes (17). Afirma que el sujeto normal, luego del filtrado, aplica las estrategias atencionales para categorizar la información atendida para un ulterior procesamiento de la misma, denominando a esta etapa “encasillamiento”, que también está alterada en la esquizofrenia (28).

El déficit atencional puede estar presente antes del diagnóstico de la enfermedad psicótica en individuos genéticamente vulnerables para la esquizofrenia, trastorno que pueden empeorar levemente con el inicio de la psicosis, pudiendo ser detectable después del diagnóstico en el primer episodio y tendiendo a persistir tras la resolución de los síntomas psicóticos (1). La presencia y la gravedad de los trastornos de atención se asocian también con la presencia de síntomas positivos, además de ser predictores de mala respuesta al tratamiento y pobre adherencia (1). A pesar de algunos resultados contradictorios, varios aspectos de la función atencional son disfuncionales en la esquizofrenia: a) atención sostenida (“vigilancia”), b) atención dividida (a más de un estímulo al mismo tiempo), y c) procesamiento temprano de la información visual. Green afirma que la atención selectiva (es decir, concentrarse en un estímulo desechando otros presentados simultáneamente) es la más afectada (28).

Memoria

En la esquizofrenia los trastornos de la memoria funcional verbal son frecuentes y a menudo graves. El déficit de memoria configura un “síndrome amnésico” y un “deterioro selectivo”, relativamente más severo que en otros cuadros neuropsicológicos. Los trastornos de memoria y aprendizaje parecen también estar relacionados con una falla en el uso espontáneo de claves contextuales (por ejemplo, categorías semánticas), la codificación y la recuperación de la información (26). Aunque la memoria visual no ha sido valorada de forma consistente, los resultados de los estudios sugieren que los niveles de deterioro son similares en las tareas, tanto verbales como no verbales. Estudios de reconocimiento de palabras y rostros realizados en pacientes esquizofrénicos han demostrado un mayor déficit de memoria verbal para las mujeres que para los hombres, lo que supone un perfil mnésico general mucho más pobre en mujeres que en hombres con esquizofrenia. Típicamente los pacientes manifiestan deficiencias, de moderadas a graves, en tareas que requieren almacenamiento, secuenciación y reproducción de la información verbal (26). Estudios realizados en miembros de familia con esquizofrenia y en gemelos homocigóticos, sugieren la posibilidad de que el déficit de memoria verbal podría ser marcador genético de riesgo para esquizofrenia, disfunción observada también en enfermedad bipolar. En las investigaciones de Sponheim *et al* se encontró que los pacientes esquizofrénicos tenían intactos los procesos de memoria verbal implícita, pero alterada la función de memoria verbal explícita y que el déficit de memoria

verbal declarativa estaba asociado con alteración cerebral medial-temporal (33).

Ambos subsistemas de memoria explícita, la episódica y semántica, parecen ser disfuncionales en los pacientes esquizofrénicos, pudiendo ser responsables de la disfunción errores durante los procesos de codificación. Un número de estudios recientes ha sugerido que el compromiso en la recolección consciente y unión contextual, están unidos estrechamente al déficit en la memoria episódica. Mientras la formación hipocampal es considerada el elemento central en el soporte neural para la unión contextual y la memoria episódica, se ha conducido una extensa revisión de lo concerniente a la formación hipocampal en esquizofrenia. Evidencia reciente de varios investigadores confirma la coherencia de las diferentes anomalías reportadas de acuerdo con los hallazgos neuroanatómicos, del neurodesarrollo, bioquímicos y genéticos. Parece altamente probable que la desorganización sináptica en el hipocampo sea crucial para la codificación y la unión contextual en el procesamiento de la memoria. Las consecuencias de este déficit podrían resultar, para un esquizofrénico, en mayores dificultades cuando eventos usuales no han sido codificados con su propio contexto (26). Se ha encontrado compromisos de memoria, en particular déficit de memoria a largo plazo, que se relacionan con evoluciones disfuncionales en la vida diaria. Dicho compromiso parece ser el mejor predictor de todas las habilidades psicosociales en estos pacientes.

Una de las teorías respecto al déficit cognitivo en pacientes con esquizofrenia planteaba que el déficit atencional determinaba el compromiso mnésico. Dicha teoría fue rebatida por múltiples estudios, entre ellos el de Holthausen *et al* en 2003, en el que se encontró que el déficit en atención y de memoria de trabajo era modesto, lo que dejaría de lado la hipótesis de que el solo compromiso de la atención generaría las demás alteraciones. Aunque el compromiso de la memoria se considere independiente de otras funciones cognitivas y habilidades como la inteligencia en la esquizofrenia, con el hay un declinar de la función intelectual en estos pacientes. Déficit en el aprendizaje episódico y la memoria son particularmente comunes e involucran un alto nivel de codificación y de dificultades en la recuperación, en el contexto de retención intacta de la información aprendida. Estudios de neuroimágenes funcionales implican disfunciones del sistema prefrontal, más que disfunción del lóbulo temporal en los déficits de memoria y de aprendizaje de la memoria prospectiva, conocida coloquialmente como “recordando recordar”.

Es un aspecto de la memoria episódica que involucra la formación, el mantenimiento y la ejecución de futuras intenciones y que tiene implicaciones significativas para el funcionamiento diario (27).

Los individuos con esquizofrenia muestran un compromiso en la memoria prospectiva, el cual describe la capacidad para ejecutar una intención futura. Twamley *et al* estudiaron 72 pacientes con esquizofrenia, o con trastorno esquizoafectivo como parte de una evaluación neuropsicológica y psiquiátrica, encontrando que la memoria prospectiva estaba positivamente correlacionada con test clínicos estándar para atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, aprendizaje y funcionamiento ejecutivo, pero no para el recuerdo a largo plazo. En el contexto de múltiples predictores neuropsicológicos, la capacidad para aprender fue el único dominio que independientemente contribuyó a la memoria prospectiva. Mejor aun, fue un predictor de alta capacidad funcional. El análisis de los procesos componentes reveló que los eventos basados en memoria prospectiva, así como la no respuesta (omisiones) y errores en tareas de sustitución, fueron fuertes predictores del funcionamiento diario. Sobretudo, estos hallazgos sugieren que el compromiso en la memoria prospectiva en esquizofrenia está asociado con múltiples substratos cognitivos, particularmente déficit en el aprendizaje episódico y juega un importante papel en las habilidades de la vida diaria. Estudios actuales recomiendan la potencial efectividad de estrategias remediales basadas en la memoria prospectiva para mejorar el aspecto funcional en esquizofrenia (26,27).

Función ejecutiva

Incluye la habilidad para diseñar un plan, la habilidad para preparar y ejecutar acciones, la capacidad para modular el nivel de actividad, la capacidad para integrar la conducta y las funciones de automonitorización y de evaluación de los errores durante la realización de una tarea. Su normalidad implica el concepto de flexibilidad cognitiva por el cual la persona puede variar el plan motor sobre la marcha, realizando las correcciones adecuadas al fin perseguido. Se considera que la memoria de trabajo y el manejo de la información contextual forman parte de las funciones ejecutivas. Numerosos estudios concuerdan en que los pacientes con esquizofrenia rinden de modo inferior a los controles en una o más variables del Wisconsin, lo que indica una anomalía en el funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral, que se correlaciona con

disfunciones ejecutivas y con dificultades en la resolución de problemas. La escasa habilidad para planificar, los trastornos en la voluntad, la tendencia a perseverar en las respuestas, el pobre juicio social y la falta de flexibilidad cognitiva, serían la consecuencia clínica de dichos trastornos (28).

También se han encontrado numerosos errores en el *Halstead Category Task*, fluencia verbal reducida y enlentecimiento psicomotor en el test TMT partes A y B y déficit en la memoria de trabajo simple. Estudios recientes también han demostrado una relación estrecha entre la capacidad de introspección y las funciones ejecutivas. Los sujetos con introspección pobre mostraron un desempeño igualmente pobre en la prueba de Wisconsin, demostrando una tendencia alta a la perseverancia y déficit severo en la flexibilidad del pensamiento abstracto. El déficit en las funciones ejecutivas supone una disfunción de los circuitos frontales, especialmente a nivel órbita frontal y dorso lateral (29).

Cognición social

Cognición social se define como "las operaciones mentales subyacentes a la interacción social, que incluyen la capacidad humana para percibir las intenciones y disposiciones de los otros". Se refiere a la capacidad de percibir y reaccionar ante las propias experiencias emocionales y de interpretar las actuaciones emocionales de los demás. La cognición social se mide normalmente con instrumentos que evalúan la capacidad de percibir, interpretar y responder en función de las emociones e intenciones de los otros, teniendo en cuenta también las propias respuestas emocionales. La incapacidad para percibir, procesar y organizar la información social de forma precisa, afecta de forma adversa al funcionamiento social del individuo. Las deficiencias cognitivas sociales pueden tener un poder predictivo adicional a la comprensión de los trastornos funcionales en la esquizofrenia (22).

Modelos neurobiológicos de cognición social postulan que una red de estructuras neurales está críticamente involucrada en el procesamiento de los estímulos sociales. Estos modelos se enfocan en regiones de las cortezas temporal y occipital así como en el giro fusiforme y el surco temporal superior. La amígdala juega un papel crítico en la detección de amenazas, reconocimiento de emociones y el hacer complejos juicios sociales. Tales modelos proveen el fundamento para el entendimiento de los mecanismos de déficit social en varios trastornos, especialmente

esquizofrenia y autismo (21). La cognición social es considerada como un dominio separado de cognición y refleja el procesamiento emocional, incluyendo la teoría de la mente, la percepción social, el conocimiento social y las atribuciones (22). Aunque un déficit en la cognición social es conocido como indicador temprano de esquizofrenia, pocos estudios han investigado la cognición social en individuos de alto riesgo. Cheng *et al* la investigaron en estos individuos, comparándola con un grupo de individuos sanos, encontrando que el grupo de alto riesgo mostraba compromiso en el desarrollo ejecutivo y en la memoria de trabajo, pero no en los test de memoria no verbal y que el déficit en la cognición social podía ser modesto durante el estadio prodrómico de la esquizofrenia, posiblemente por disfunción prefrontal (24).

El compromiso social generalmente empeora con el curso de la esquizofrenia, siendo resistente al tratamiento antipsicótico con mucha frecuencia; además, los síntomas negativos y los síntomas de desorganización contribuyen al déficit en el funcionamiento social. La disfunción ejecutiva, la memoria de trabajo, la memoria verbal y el déficit en la vigilancia también pueden relacionarse con pobre funcionamiento en la comunidad y con problemas en la adquisición de habilidades sociales. En este punto cobra importancia el concepto de la teoría de la mente, que apareció como tal en 1978 (acuñado por Premack y Woodruff) respecto a la habilidad para comprender y predecir la conducta de otros, es decir, la habilidad psíquica que permite representar en la mente los pensamientos, deseos, creencias e intenciones de otros, para explicar y predecir sus conductas. Esta teoría permitió entender los mecanismos por los cuales los chimpancés pueden inferir los estados mentales de sus congéneres (30). En el paciente esquizofrénico hay un compromiso grave de la teoría de la mente, que le dificulta sus relaciones interpersonales a nivel personal y laboral, dificultando y comprometiendo su capacidad para establecer relaciones afectivas y lograr empatía con los demás.

Esquizofrenia de inicio temprano

Los estudios en esquizofrenia de inicio temprano han demostrado déficit cognoscitivo con alteraciones a nivel de la atención, las funciones ejecutivas, la comunicación verbal, las habilidades visoespaciales y la habilidad motora fina. Ellos presentan durante la adolescencia un declive en el coeficiente intelectual que no significa deterioro, pero que sí refleja una incapacidad para adquirir nueva información y habilidades. La relación entre el coeficiente intelectual (CI) y la esquizofrenia es compleja, de tal modo

que entre el 10% y el 20% de los niños esquizofrénicos de inicio temprano tienen un CI límite, o retardo mental leve. Es difícil determinar si el retraso intelectual se debe al impacto de la enfermedad, porque no es frecuente que existan mediciones anteriores, o pruebas cognoscitivas previas a la eclosión del cuadro clínico (2).

El perfil neuropsicológico típicamente consiste en déficit de la abstracción y de las funciones ejecutivas, memoria, procesamiento, atención y velocidad motora perceptual. Estudios longitudinales de Hoff *et al* mostraron un patrón estable de disfunción cognitiva en los primeros tres a cinco años de esquizofrenia y luego, a dos años de seguimiento, un déficit selectivo y persistente en el aprendizaje verbal y la memoria (24). Hill *et al* evaluaron pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, previo al tratamiento con antipsicóticos, seis semanas después los efectos a corto plazo, con tres evaluaciones adicionales en un periodo de dos años. Reportaron una disfunción relativamente estática y generalizada y un declinamiento en la memoria verbal después de seis semanas de tratamiento, regresando a la línea basal a los seis meses de seguimiento (27).

Concepto de disimetría cognoscitiva

Fue propuesto por Nancy Andreasen, quien describió la presencia de una relación falsa entre la realidad objetiva y la realidad percibida, correspondiente a un intento equivocado del cerebelo por corregir errores de percepción, pensamiento, o conducta y que sería el déficit fundamental de la esquizofrenia. En estudios realizados con PET (tomografía por emisión de positrones), Andreasen observó que los pacientes esquizofrénicos desarrollaban con más lentitud la tarea nueva y perfectamente bien la tarea practicada, sin activar el circuito fronto-talámico-cerebeloso. A esta falta de activación, que sería el resultado de una disrupción en los circuitos neurales que median la coordinación y la priorización de la información percibida y procesada por el cerebelo, responsable de varios de los síntomas esquizofrénicos, la denominó "disimetría cognoscitiva". Al presentar defectos en el procesamiento de la información, se pueden experimentar alucinaciones, delirios y otra serie de síntomas negativos observados en los pacientes esquizofrénicos. En estudios posteriores la misma autora encontró anomalías talámicas y de la sustancia blanca eferente tálamo prefrontal, sugestivos de un desarrollo deficiente de la línea media, hallazgos que corroboran la hipótesis de una alteración del neurodesarrollo como factor etiopatogénico de la enfermedad (29).

Conclusiones

A la luz de la evidencia actual se puede afirmar que en la esquizofrenia no es uno, sino múltiples los procesos que se alteran y que los supuestos de Kraepelin, en cuanto al compromiso cognitivo de la enfermedad, que compromete de manera significativa el funcionamiento social de los pacientes, siguen vigentes. Las funciones más afectadas son la atención, la memoria, las habilidades visuoespaciales, la motricidad fina, el aprendizaje y las funciones ejecutivas, las cuales pueden estar alteradas incluso antes del diagnóstico de la enfermedad, en personas genéticamente vulnerables. Al tener la cognición varias dimensiones, hay que resaltar la importancia del deterioro en la cognición social (que incluye la teoría de la mente) y que según estudios, es más frecuente en pacientes con síntomas negativos.

La teoría de la mente, la organización cognoscitiva y el funcionamiento social comparten mecanismos neurobiológicos que se siguen estudiando y que en el caso de la esquizofrenia apuntan a seguir investigando las funciones prefrontales y los circuitos córtico-tálamo-estriado-corticales, involucrados en las funciones más comprometidas en estos pacientes. Finalmente, el marcado deterioro funcional y de compromiso social de la esquizofrenia lleva a la necesidad de involucrar el aspecto cognitivo en el tratamiento y rehabilitación de los pacientes con esta enfermedad.

Referencias

- Haas, G.L., Keshavan, M.S., Dickey, J.A., Sweeny, J.A., Dew, M.A., 2001. Patterns of premorbid psychosocial dysmaturation predict neurocognitive deficits in working memory and psychomotor speed. *Schizophr. Res.* 49, 108.
- Vasquez R, Cortés C. Esquizofrenia de Inicio Temprano. *Avances en psiquiatría biológica*. Vol 5. 2004.
- Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. Fourth edition. Oxford University press. 2004.
- Orellana G, Slachevsky A, Silva J. Modelos neurocognitivos en la esquizofrenia: Rol del córtex prefrontal. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2006; 44(1): 39-47.
- Pantelis C, Stephen JW, Maruff P. Schizophrenia. Harrison JE y Owen AM. Martín Dunitz. (Editores) *Cognitive déficit in brain disorders*. Raven Press 2002; 217-248.
- Psychiatric Rehabilitation Journal*. Primavera de 2003. Volumen 26, Nº4. Pág 325-331.
- Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993 Aug;50(8):873-80.
- Frith C. Functional imaging and cognitive abnormalities. *Lancet* 1995; 346: 615-20.
- Brébion G, et al. Clinical Correlates of Memory in Schizophrenia: Differential Links Between Depression, Positive and Negative Symptoms, and Two Types of Memory Impairment. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1538-1543.
- Jaeger J, et al. Remediation of neuropsychological deficits in psychiatric populations: rationale and methodological considerations. *Psychopharmacol Bull.* 1992;28(4):367-90.
- Brazo P, et al. Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2002 ; 17 : 155-62.
- Heydebrand G, et al. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 68 (2004) 1- 9.
- Heydebrand G, et al. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 68 (2004) 1- 9.
- Gold S, et al. Longitudinal Study of Cognitive Function in First-Episode and Recent-Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1342-1348.
- Schuepbach D, et al. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 53:249-261.
- Albus M, et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode Schizophrenia. Results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2006) 256:442-451.
- Fuller R, et al. Longitudinal Assessment of Premorbid Cognitive Functioning in Patients With Schizophrenia Through Examination of Standardized Scholastic Test Performance. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1183-1189.
- Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*, Vol. 28, 325-334, November, 2000.
- Pinkham A, et al. Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Schizophrenia Research* 99 (2008) 164-175.
- Bralet M, et al. Link between social cognition and kraepelinian schizophrenia: impact on the functional outcome. *European Neuropsychopharmacology The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. Volume 17 Supplement 4, Page S297. 20th ECNP Congress 13 - 17 October 2007 Vienna, Austria.
- Chung Y, et al. Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 99 (2008) 111-118.
- Rund B, et al. Neurocognitive Dysfunction in First-Episode Psychosis: Correlates With Symptoms, Premorbid Adjustment, and Duration of Untreated Psychosis. *Am J Psychiatry* 2004; 161:466-472.
- O'Halloran J, et al. Psychometric comparison of computerized and standard administration of the neurocognitive assessment instruments selected by the CATIE and MATRICS consortia among patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 106 (2008) 33-41.
- Twamley E., et al. Neuropsychological substrates and everyday functioning implications of prospective memory impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 106 (2008) 42-49.
- Encama Santiago, Luis J. Fuentes. Una aproximación neurocognitiva al estudio de los déficit atencionales en la esquizofrenia. Hospital General Torrecárdenas de Almería y Universidad de Almería (España).
- Boyer P, et al. Hippocampal abnormalities and memory deficits: New evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain research reviews* 54 (2007) 92-112.
- Fuentes L, Encarna S. Una aproximación neurocognitiva al estudio de los déficit atencionales en la esquizofrenia. *Psicología conductual: Revista internacional de psicología clínica y de la salud*, ISSN 1132-9483, Vol. 7, Nº 3, 1999, pags. 361-376.
- Pardo V. Trastornos cognitivos en la esquizofrenia I. Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: puesta al día. *Rev Psiquiatr Urug* 2005;69(1):71-83.
- Téllez-Vargas J. Teoría de la mente: evolución, ontogenia, neurobiología y psicopatología. *Avances en psiquiatría biológica* vol. 7 2006.