

Universidad de Palermo

Facultad de Ciencias Sociales

Licenciatura en Psicología

Trabajo Final Integrador

Flexibilidad cognitiva en pacientes esquizofrénicos

Autor:

Martín Barale

Tutor: Dr. Eduardo Leiderman

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Objetivos.....	4
1.1.1. General.....	4
1.1.2. Específicos.....	4
1.2. Hipótesis.....	5
1.3. Tipo de estudio.....	5
1.3.1. Tipo de diseño.....	5
2. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1. Esquizofrenia.....	6
2.1.1. Historia del concepto.....	6
2.1.2. Dimensiones sintomáticas.....	7
2.1.3. Epidemiología.....	8
2.1.4. Curso.....	10
2.1.5. Factores de riesgo.....	11
2.1.5.1. <i>Genéticos</i>	11
2.1.5.2. <i>Ambientales</i>	12
2.1.6. Criterios Diagnósticos.....	14
2.1.7. Neurología.....	15
2.1.7.1. <i>Hipótesis dopaminérgica</i>	17
2.1.8. Déficits cognitivos.....	18
2.2. Funciones Ejecutivas.....	20
2.2.1. Asiento anatómico de las Funciones Ejecutivas.....	21
2.2.2. Flexibilidad Cognitiva.....	23
2.2.2.1. <i>Tipos</i>	24
2.2.3. Evaluación.....	24
2.2.4. Flexibilidad cognitiva en esquizofrenia.....	25
3. METODOLOGÍA.....	28
3.1. Participantes.....	28
3.2. Instrumentos.....	29
3.2.1. Wisconsin Card Sorting Test.....	29
3.2.2. La Prueba de Fluencia Verbal, versión fonológica.....	31
3.3. Procedimiento.....	32
4. DESARROLLO.....	33

4.1. Diferencias en la flexibilidad cognitiva entre esquizofrénicos y grupo de control.	33
4.1.1. Comparación entre pacientes y grupo de control: Fluencia verbal fonológica.	33
4.1.2. Comparación entre pacientes y grupo de control: WCST.	33
4.2. Diferencias en la flexibilidad cognitiva en pacientes esquizofrénicos según la edad.	37
4.2.1. Edad y FC: PLM versión fonológica.	37
4.2.2. Edad y FC: WCST.	38
4.3. Relación entre la flexibilidad cognitiva en pacientes esquizofrénicos y la cantidad de episodios agudos.	40
4.3.1. Episodios psicóticos y FC: PLM versión fonológica.	40
4.3.2. Episodios psicóticos y FC: WCST.	40
5. DISCUSIÓN.	42
REFERENCIAS.	46

FLEXIBILIDAD COGNITIVA EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS

1. INTRODUCCIÓN.

La práctica y habilitación profesional se realizó en un hospital psiquiátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en el servicio de Evaluación Neuropsicológica que funciona en sus consultorios externos. La misma fue llevada a cabo entre marzo y julio de 2013.

Los pacientes atendidos fueron derivados desde los mismos consultorios externos; las actividades principales llevadas a cabo incluyeron la aplicación de baterías de test, puntuación e interpretación de los mismos, así como la realización del informe neuropsicológico correspondiente.

El tema del trabajo final de integración surgió del interés en la esquizofrenia (los pacientes con este diagnóstico constituyeron una parte importante de la población atendida), como de la adecuación de algunos de los test, que forman parte de la batería estándar del servicio, para el examen de las funciones ejecutivas y la flexibilidad cognitiva específicamente.

1.1. Objetivos.

1.1.1. General.

Analizar si existen diferencias en la flexibilidad cognitiva en pacientes esquizofrénicos y un grupo control normal.

1.1.2. Específicos.

Analizar si existen diferencias en la flexibilidad cognitiva medida a través del Test de fluencia verbal, entre el grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y un grupo de control.

Analizar si existen diferencias en la flexibilidad cognitiva medida a través del Wisconsin Card Sorting Test (WCST) entre el grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y un grupo de control.

Analizar si existe una variación en la flexibilidad cognitiva según la edad, en el grupo con diagnóstico de esquizofrenia.

Analizar si existe una variación en la flexibilidad cognitiva según la cantidad de episodios agudos, en el grupo con diagnóstico de esquizofrenia.

1.2. Hipótesis.

Los pacientes esquizofrénicos presentan una menor flexibilidad cognitiva que el grupo control.

La cantidad de episodios agudos no se correlaciona con el deterioro en la flexibilidad cognitiva.

La flexibilidad cognitiva se correlaciona de forma negativa con la edad, en ambos grupos.

1.3. Tipo de estudio.

- Correlacional.

1.3.1. Tipo de diseño.

- Diseño no experimental, transversal.

2. MARCO TEÓRICO.

2.1. Esquizofrenia.

2.1.1. Historia del concepto.

El término *Démence Précoce* (*Demencia Precoz*) fue utilizado por primera vez por el alienista francés Benedict Augustin Morel (1809–1873), en su *Traité des Maladies Mentales* de 1860. Lejos de una conceptualización precisa de lo que actualmente se entiende por *esquizofrenia*, Morel, que buscaba aplicar en su tratado la teoría de la degeneración; utiliza el término demencia precoz para algunas formas de alienaciones hereditarias (Novella & Huertas, 2010).

Sin embargo, el antecedente más relevante, por cuanto sus aportaciones comenzaron a delinear un marco teórico que aún hoy se utiliza en el estudio de esta enfermedad, fue el de John Hughlings Jackson (1835-1911). El autor sostenía que la locura era causada por una patología específica, localizada en la corteza cerebral. Divide la sintomatología en dos categorías amplias, *síntomas mentales positivos*, que incluye las alteraciones en percepciones, creencias y comportamientos normales y *síntomas mentales negativos* los que representan una pérdida respecto a la experiencia normal, como ser déficits en la motivación, emoción, habla, etc. Hughlings Jackson sostenía la existencia de una relación causal entre los factores biológicos y la sintomatología. Los síntomas negativos son una consecuencia de las alteraciones cerebrales, mientras que los positivos serían la alteración de procesos normales que podrían relacionarse con fallas en la inhibición (proceso cognitivo) (Beck, 2010).

Posteriormente, el psiquiatra alemán Emil Kraepelin (1856-1926) definiría la nosología actual de la esquizofrenia, integrando en una sola enfermedad, a la que llamo *Demencia Precox* (traduciendo el término de Morel al latín), tres manifestaciones de la mismas: *hebefrenia* (conducta desorganizada e

incongruente), *catatonia* (falta de movimiento y estupor o conducta agitada e incongruente) y *paranoia* (delirios de grandeza o persecutorios). La nosología de Kraepelin se basó principalmente en el curso y desarrollo a largo plazo, más que en la sintomatología manifiesta. Por esto, clasificó a la enfermedad en un grupo diferente de los trastornos cíclicos del estado de ánimo, debido al carácter crónico de la enfermedad, así como su curso degenerativo (Beck, 2010).

Fue Eugen Bleuler (1911-1950) quien utilizó el nombre esquizofrenia por primera vez. El término busca expresar una escisión entre pensamientos, emociones y conductas. Para Bleuler la esquizofrenia no tenía que seguir un curso necesariamente deteriorante (Kaplan & Sadock, 1999). El autor divide los síntomas (de forma semejante a la utilizada anteriormente por Hughlings Jackson) en fundamentales y accesorios. Los primeros son los síntomas patognomónicos y estarían causados por la neuropatía básica; el más importante de éstos y presente en todos los pacientes sería una alteración en la capacidad de formular el pensamiento y lenguaje coherente. Se incluyen entonces entre los síntomas fundamentales a la pérdida de asociaciones, la pérdida de respuesta afectiva, disminución de la capacidad de atención, pérdida de volición, ambivalencia y autismo. Las alucinaciones, delirios, estados de catatonia y desorganización de la conducta, entran en la segunda categoría (Fuller, Schultz & Andreasen, 2003). Bleuler postuló que un proceso cognitivo (el aflojamiento de las asociaciones, de dónde proviene el término esquizofrenia) media entre la fisiopatología y los síntomas manifiestos (Beck, 2010).

2.1.2. Dimensiones sintomáticas.

La multiplicidad de síntomas que caracterizan a la esquizofrenia, derivados de casi todos los dominios de la función mental, como el lenguaje, la emoción, el razonamiento, la actividad motora y la percepción, producen pacientes con una diversidad de perfiles sintomáticos (Fuller, Schultz & Andreasen, 2003). A causa de

esta variedad sintomática, muchas investigaciones se orientaron al análisis del posible agrupamiento de éstos, buscando de este modo posibles causas biológicas comunes (Beck, 2010). El análisis factorial al respecto de los síntomas, encontró que estos se pueden agrupar en un mínimo de tres dimensiones naturales: síntomas psicóticos, de desorganización y una tercera dimensión que abarca la sintomatología negativa (Andreasen, Arndt, Alliger, Miller, & Flaum, 1995).

2.1.3. Epidemiología.

Según la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2015) la esquizofrenia afecta a más de 21.000.000 de personas alrededor del mundo. La tasa de incidencia anual (la cantidad de nuevos casos por año) está entre el 0,1 y 0,4 por cada 1000 personas, por otra parte la prevalencia (cantidad de casos existentes) muestra una variación más amplia (entre el 1 y el 7,5 por 1000, anual, para adultos).

Para los hombres (entre los que es más frecuente), las edades dentro de las cuales se suele manifestar el trastorno van entre los 15 y los 25 años, mientras que para las mujeres este rango es de 25 a 35 años (Kaplan & Sadock, 1999). Esta diferencia se encuentra de forma sólida en la literatura; sin embargo los estudios suelen igualar la manifestación de la enfermedad con el primer contacto con servicios de salud. La distribución por edades de inicios de las mujeres muestra un segundo pico alrededor de la menopausia (Häfner & An der Heiden, 1997). Suelen mostrar, además, un curso más leve, así como un mejor pronóstico que lo hombres (OMS, 2015).

Tres cuartas partes de los pacientes, experimentan un periodo *prodrómico* (periodo de tiempo en el que aparecen manifestaciones sintomáticas inespecíficas, que anteceden a la instalación del cuadro clínico) de 6 años promedio antes del primer episodio psicótico. A pesar de la diferencia en la edad de inicio, los síntomas

principales y casi todas las otras variables de la enfermedad real no difieren entre sexos (Häfner & An der Heiden, 1997).

Los entornos urbanos se asocian a una mayor incidencia de la esquizofrenia que los rurales (Mortensen et al., 1999). Una revisión llevada a cabo por McGrath et al. (2004) señala que si bien el lugar de residencia en el momento de la primera manifestación de los síntomas no se relaciona con un aumento de la incidencia, si lo hace el entorno de nacimiento. Los inmigrantes tienen una tasa de incidencia ligeramente mayor a los nativos. En este sentido algunos estudios encontraron una mayor vulnerabilidad en grupos étnicos o culturales minoritarios.

Las personas nacidas en invierno o principio de la primavera tienen más posibilidades de desarrollar esquizofrenia. Se intentó explicar este hallazgo mediante la hipótesis de algún posible factor de riesgo estacional, como puede ser un virus. Otra alternativa implica que las personas con una predisposición genética a la esquizofrenia tendrían alguna ventaja biológica, que permitiría que sobrevivieran a determinados factores de riesgo estacionales (Kaplan & Sadock, 1999).

La esquizofrenia se asocia a un mayor riesgo de muerte prematura: 2.5 veces mayor riesgo que la población general, que afecta de igual manera a hombres y mujeres (OMS, 2015). Las causas de esto se pueden encontrar en que esta enfermedad puede originar una variedad de factores socioeconómicos, así como de estilos de vida, con resultados negativos para la salud. Se cree que las personas esquizofrénicas buscan menos atención médica y son menos rigurosas con los tratamientos. Existe la posibilidad que factores genéticos relacionados con la etiología de la enfermedad se asocien a otros trastornos orgánicos, como puede ser la diabetes. En el mismo sentido, factores prenatales pueden afectar tanto al desarrollo cerebral como al metabolismo en general. A esto se suman los posibles efectos adversos de la medicación (Saha, Chant & McGrath, 2007) así como un mayor riesgo de suicidio. El 5.6% de los pacientes esquizofrénicos cometen

suicidio, siendo el primer periodo de la enfermedad el que presenta un mayor riesgo (Palmer, Pankratz, & Bostwick, 2005). Los pacientes con síntomas depresivos, los de menor edad o con un nivel de funcionamiento pre mórbido alto, son especialmente vulnerables. Ésto sería debido a que podrían percibir los efectos de la enfermedad y encontrar en el suicidio una salida (Kaplan & Sadock, 1999).

A lo anterior hay que agregar que más del 75% de los esquizofrénicos fuman (en comparación con menos del 50% de la población psiquiátrica general). También es frecuente la comorbilidad con abuso de sustancias. Entre en 30 y el 50% cumplirían los criterios para el abuso o dependencia del alcohol (Kaplan & Sadock, 1999).

2.1.4. Curso.

La etapa prodrómica se caracteriza por sintomatología no específica que comienza con una diferencia sutil en la volición, pensamientos, concentración, habla y percepción. Los cambios en estas áreas pueden ser notados por el enfermo, pero suelen pasar desapercibidas para el resto. Esta fase puede entenderse como una fase de cambios sutiles, que eventualmente evolucionara a la primera manifestación clínica, usualmente psicótica (Madaan, 2014).

Durante el curso de la enfermedad se produce una merma en el rendimiento académico o profesional, así como alteraciones en el funcionamiento interpersonal y social. El 50% de los pacientes experimentan un deterioro en estas áreas antes de este primer episodio (Barbato, WHO Nations for Mental Health Initiative, & World Health Organization, 1997). Es posible que existan además síntomas afectivos, como ansiedad, que pueden ocultar el origen real del problema. En este sentido también se puede observar la comorbilidad con abuso de sustancias, que puede tener así mismo un efecto enmascarador a la hora del diagnóstico (Madaan, 2014).

La primera sintomatología clínica puede presentarse en su forma aguda, un estado psicótico que se desarrolla en cuestión de días o semanas, caracterizado por alucinaciones, delirios, comportamiento y habla desorganizados. La otra posible evolución, es una forma insidiosa de *psicosis* sub umbral, consistente en contenidos de pensamiento inusual (paranoia, grandiosidad y distorsiones perceptivas inusuales) que conducen a un comportamiento y habla idiosincráticos (Madaan, 2014).

Las estimaciones de la OMS indican que aproximadamente el 45% de los pacientes se recupera después de uno o más episodios, el 20% aproximadamente, muestran síntomas continuos y un aumento de la incapacidad, mientras que alrededor del 35% exhiben un patrón mixto, con distintos grados de remisión e incremento de síntomas, de periodo variable (OMS, 2015).

2.1.5. Factores de riesgo.

2.1.5.1. Genéticos.

Existe abundante evidencia sobre la heredabilidad de la esquizofrenia, a pesar de lo cual los componentes genéticos no fueron aislados. Ésto es, no se conoce actualmente una configuración mendeliana que permita predecir la frecuencia de la esquizofrenia (Beck, 2010). La evidencia sugiere que se trataría de una variedad de genes que podrían sumar un efecto pequeño a la etiología de la esquizofrenia (Gottesman & Gould, 2003). Actualmente casi todos los autores descartan que se trate de una alteración única (Sullivam, Owen, O' Donovan, & Freedman, 2007).

Entre los diversos estudios que apoyan la idea de una fuerte influencia genética, se cuenta el de Sullivam et al. (2007). Estos investigadores encontraron

que parientes de primer grado de personas esquizofrénicas, tenían diez veces más probabilidades de desarrollar esquizofrenia que el grupo de control.

En la misma línea, según Gottesman (1991), los parientes de primer grado de un esquizofrénico tienen entre un 9-13% de probabilidades de desarrollar en trastorno, mientras que en los parientes de segundo grado las probabilidades son de 3-4%, en comparación con la población general, con un 1%.

Los gemelos *monocigóticos* (concebidos a partir de la división de un único cigoto) mostraron una tasa de concordancia en el desarrollo de la esquizofrenia de un 47%, que desciende a 17% en caso de los gemelos *dicigóticos* (concebidos simultáneamente, pero de cigotos distintos) (Gottesman, 1991). Cannon, Kaprio, Lönnqvist, Huttunen, y Koskenvuo (1998) en un estudio con gemelos, concluyen que el 83% de la varianza se debe a factores genéticos, y el 17% restante a factores ambientales.

2.1.5.2. Ambientales.

Las tasas de concordancias, como ilustran los estudios con gemelos monocigóticos, muestran que mientras la influencia genética es indiscutible, no es el único factor que juega en la aparición del trastorno. Los factores ambientales parecen jugar un papel en la etiología de la enfermedad, al combinarse con los anteriores.

La incidencia de la esquizofrenia en hijos adoptados es más alta cuando la madre biológica padece la enfermedad. Tienari et al. (2004) Estudiaron el efecto del tipo de crianza sobre el diagnóstico. Concluyeron que la forma de crianza resulta un predictor en los chicos adoptados de alto riesgo genético. No así en los casos de niños de bajo riesgo. O sea que en los casos de alto riesgo, la crianza por una familia disfuncional aumenta el riesgo de desarrollar el trastorno, mientras que la

crianza en una familia no disfuncional tendría un efecto protector. Por el contrario, en el caso de niños de bajo riesgo, la forma de crianza no relacionaría con trastornos del espectro esquizofrénico.

Hay evidencia del rol que podrían tener las complicaciones obstetricias. Cannon, Jones y Murray, (2002) en una revisión de literatura encontraron tres grupos de complicaciones obstetricias relacionadas: Las producidas durante el embarazo, las derivadas del proceso de parto y crecimiento y desarrollo anormal del feto. La disminución de la materia gris y el aumento del líquido cefalorraquídeo tienen una sólida correlación con la esquizofrenia. Se encontró que la hipoxia fetal se asocia con mayores alteraciones estructurales del cerebro en pacientes esquizofrénicos y sus hermanos no esquizofrénicos que entre los controles de bajo riesgo genético. Esto podría ser un indicador de una relación entre los genes y el entorno en el desarrollo de la esquizofrenia (Cannon, et al., 2002).

En un estudio prospectivo con más de 300.000 adolescentes israelíes, Weiser, et al., (2007), encontraron una relación entre la densidad de la población y el mal funcionamiento cognitivo y social, factores asociados al riesgo de padecer esquizofrenia. El riesgo de padecer esquizofrenia podría aumentar cuando las personas con una predisposición genética a ésta, tienen que desenvolverse en entornos urbanos, aunque –concluyen los autores- los factores responsables de esta asociación continúan sin ser claros.

Se encontró una correlación entre la prevalencia de la esquizofrenia y los entornos urbanos con más de 1 millón de personas, disminuyendo en ciudades con menos habitantes y no detectándose en poblaciones con 10.000. La incidencia de la esquizofrenia en personas con un padre o ambos esquizofrénicos, es el doble en ciudades en comparación con centros rurales (Kaplan & Sadock, 1999).

Lo anterior es consistente con el llamado modelo de *estres-díatesis*, esto es, para que la enfermedad se manifieste debe existir una vulnerabilidad específica (díatesis) a la misma, ya sea biológica y/o ambiental. Sería la interacción con un

factor estresante (que también podría tener ambos orígenes) lo que permitiría el desarrollo de la enfermedad (Kaplan & Sadock, 1999).

2.1.6. Criterios Diagnósticos.

El DSM V (Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, 5ta edición) utiliza los siguientes criterios para el diagnóstico de esta enfermedad (American Psychiatric Association, 2013):

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):

1. Delirios.
2. Alucinaciones.
3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).

B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).

C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este periodo de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir periodos de síntomas prodrómicos o

residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).

D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes solo durante una mínima parte de la duración total de los periodos activo y residual de la enfermedad.

E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.

F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito). (p.99).

2.1.7. Neurología.

El aumento del tamaño de los ventrículos laterales parece ser un rasgo general de la esquizofrenia. Este incremento se asocia a una mayor cantidad de líquido cefalorraquídeo y a una menor masa cerebral, según la revisión de Johnstone y Owens (2004).

Los autores también encuentran evidencia consistente de una menor masa en el lóbulo cortical. En una completa revisión de literatura, reseñan un meta análisis que incluyó de 193 estudios y encontró que un 22% reportaron un menor volumen cerebral (coincidiendo con estudios post mortem) mientras el 80% encontró un aumento de los ventrículos laterales, que tiene a ser mayor en el hemisferio izquierdo. El 73% encontró un aumento en el tercer ventrículo con la consiguiente disminución del tálamo. El 61% de los estudios reportó un menor volumen en el lóbulo temporal, mientras que el 74% encontró una disminución del complejo amígdala-hipocampo. Varios meta análisis de estudios realizados mediante imagen estructural, encontraron una disminución bilateral de la amígdala en el orden del 6-10%, mientras que todos encontraron una disminución del volumen de la sustancia gris en la circunvolución temporal superior.

Una revisión del 2005 reseñada por los autores, mostró disminuciones del metabolito N-acetil-aspartato en el lóbulo frontal (sustancia gris, blanca e hipocampo). Esta disminución sería menor en los ganglios basales y en los lóbulos y estructuras medias. La causa de la misma podría estar en la pérdida de volumen por cambios metabólicos, así como a un menor número de conexiones sinápticas.

Otra alteración que se observa en varios estudios, es la disminución del hipocampo. En una revisión de estudios que utilizaron MRI, se encontró que la disminución del tamaño del hipocampo, así como el agrandamiento ventricular aparece también en parientes de primer grado que no padecen esquizofrenia (siendo la más marcada la disminución del hipocampo). Esto podría relacionar a estas anomalías anatómicas con la vulnerabilidad genética a la esquizofrenia (Boos, Aleman, Cahn, Pol & Kahn, 2007).

Una variedad de estudios, reseñados por Orellana, Slachevsky y Silva (2006), llevan a estos autores a firmar que en la esquizofrenia existiría una alteración en diversas redes cognitivas, lo que sería consistente con un trastorno de la conectividad prefronto-estriato-talámico, prefronto-temporal y también

prefronto-parietal. Una hipótesis que sugiere que la esquizofrenia sería un trastorno de las redes cognitivas de las cortezas de asociación heteromodales, es decir la corteza prefrontal dorsolateral, la temporal superior y la parietales inferior.

La revisión de literatura muestra que existe un solapamiento importante entre las características encontradas en esquizofrénicos y en parientes sanos, y aun en grupos de control. Esto se observa principalmente en estudios de volumen cerebral. Es posible que una parte de la explicación tenga relación con la múltiple etiología de la enfermedad. Por otra parte existen limitaciones en las técnicas de imagen, muchos relacionados con la segmentación del cerebro y clasificación automática de tejidos, que pueden afectar los resultados. Otro factor a tener en cuenta es la correlación débil entre la estructura cerebral y su función. Por lo que una variación en el volumen del cerebro se puede encontrar en la ausencia de alteraciones en la función cerebral (Steen, Mull, McClure, Hamer & Lieberman, 2006).

2.1.7.1. Hipótesis dopaminérgica.

Esta hipótesis relaciona a la esquizofrenia con la actividad dopaminérgica. La misma se apoya en dos hechos, en primer lugar la eficacia de muchos anti psicóticos se correlaciona con su capacidad para actuar como antagonistas del receptor dopaminérgico del tipo 2 (D2). El otro pilar tiene que ver con que las drogas que aumentan la actividad dopaminérgica (como las anfetaminas, por ej.) son psicóticomiméticas. Esta hipótesis ponía el acento sobre el rol de la hiperdopaminergia, pero fue posteriormente reconceptualizado para especificar hiperdopaminergia subcortical con hipodopaminergia prefrontal. Actualmente, el papel de la dopamina en la etiología de la enfermedad continúa siendo tema de debate, aunque existen pocas dudas sobre la importancia de ésta (Howes & Kapur, 2009).

2.1.8. Déficit cognitivos.

Los déficits cognitivos afectan entre el 40% y el 60% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Diversos estudios indican que estas alteraciones pueden ser encontradas desde el inicio mismo del trastorno e incluso antes de la primera manifestación clínica. En la mayoría de los casos, las alteraciones se mantienen relativamente estables, con algún ligero incremento a lo largo de la enfermedad (Adad, Castro & Mattos, 2000; Barrera, 2006).

En línea con la diversidad clínica que presenta la enfermedad, los déficits cognitivos en los pacientes varían de caso en caso. Se pueden encontrar grandes variaciones, tanto en las áreas afectadas como en el grado de afectación. En la revisión de literatura es frecuente hallar estudios discordantes entre sí, de todos modos existen áreas en las que mayoritariamente se encuentran déficits, aunque el grado de éstos es obviamente bastante amplio (Pardo, 2005). Esta discordancia entre diversos estudios puede deberse, en parte, a la variedad de metodologías, instrumentos de evaluación, criterios para la selección de los grupos de muestra, entre otras.

Los trastornos mencionados no parecen ser una consecuencia de los síntomas positivos. No se encontraron correlaciones entre la severidad de las alucinaciones o delirios y el grado de los déficits cognitivos. Éstos pueden, habitualmente, detectarse antes del comienzo de la psicosis y suelen mantenerse estables aun cuando ésta remita (Barrera, 2006). Es probable que en el inicio de la enfermedad ya exista un deterioro cognitivo, que permanece estable durante un período de 2 a 5 años. Este deterioro seguiría acentuándose a lo largo de la enfermedad, aunque la gravedad del mismo es variable (Ojeda et al., 2007). Algunos estudios, por otro lado, sugieren que el deterioro inicial puede tener un curso favorable con ciertos tratamientos o en pacientes con buen pronóstico. Se comprueba un deterioro en pacientes de edad avanzada con peor pronóstico (Pardo, 2005).

En el caso de los síntomas negativos, la relación parece compleja, pero tampoco en este caso se observa una relación causal directa. Se observó en pacientes que habían pasado por un periodo prolongado de internación, que mientras los síntomas negativos se mantuvieron igual o mejoraron, los déficits cognitivos se mantuvieron estables o empeoraron (Barrera, 2006).

Algunos autores sostienen la existencia de un déficit en la capacidad de recuerdo libre, no así en el reconocimiento. Este hallazgo estaría en discrepancia con los resultados de otros estudios. Aunque los resultados son contradictorios también en esta área, respecto de la memoria de corto plazo los resultados indicarían un trastorno tanto en la memoria visual, como en la verbal. En esta área, el compromiso de la memoria episódica es el hallazgo más consistente. Diversos investigadores encontraron que pacientes esquizofrénicos podían estar 4 desviaciones por debajo de la media, mientras que solo quedaban 1 desviación por debajo en memoria de largo plazo (Pardo, 2005).

En 1984, Nuechterlein y Dawson (citados en Pardo, 2005) encontraron, en pacientes esquizofrénicos y población de alto riesgo, déficits en el procesamiento temprano de la información. Entre ellos, déficit en la atención sostenida en tareas con alta carga de procesamiento, déficit atencional ante estímulos auditivos distractores y déficit en mantener la disposición para realizar una tarea. Concluyeron que estos trastornos podrían ser indicadores duraderos de vulnerabilidad para las recaídas psicóticas.

Los estudios revisados por Pardo (2005) concluyen que los trastornos atencionales constituirían un rasgo heredable de la esquizofrenia. Este trastorno sería específico, estable en el tiempo e independiente de las variaciones clínicas del paciente. Milev, Ho, Arndt & Andreasen (2005) encontraron en un estudio longitudinal que los síntomas negativos y la atención, constituían un predictor del funcionamiento psicosocial. El grado de deterioro en las actividades recreativas fue predicho por la memoria verbal. Por su parte, el deterioro en las relaciones fue

predicho por los síntomas negativos y la memoria. La atención y los síntomas negativos resultaron predictores del rendimiento en el trabajo.

Si bien existen resultados divergentes, se puede concluir que los pacientes esquizofrénicos presentan alteraciones en distintos aspectos de la atención. Tanto la atención sostenida, que sería la más afectada, como la atención dividida y el procesamiento visual temprano, presentan evidencias de compromiso (Pardo, 2005).

Las alteraciones en las funciones ejecutivas constituyen otra área que recibe gran atención. En el próximo apartado se aborda este tema, con acento en las alteraciones encontradas en la flexibilidad cognitiva.

2.2. Funciones Ejecutivas.

Las *Funciones Ejecutivas* (FE) constituyen un conjunto de recursos cognitivos que mantiene una relación jerárquica con otras capacidades más básicas, como son la atención, memoria y las habilidades motoras, regulándolas para adecuarlas a las metas personales (Marino, 2010). Abarcan diversos procesos, cuya finalidad es facilitar la adaptación del sujeto a situaciones nuevas y poco habituales, cumpliendo un rol de regulación del comportamiento, de forma que están involucradas en toda tarea no automática (Drake & Torralba 2007).

Lezak (1982) sistematizó el concepto de FE, al diferenciarlas de capacidades cognitivas básicas: memoria, atención y lenguaje. Para la autora, las FE se preguntan por el cómo de una conducta, mientras que las capacidades básicas se preguntan por el qué. La autora describe un proceso que se inicia con la identificación de las necesidades por parte de un sujeto, continua con la planeación de la conducta necesaria para satisfacer estas necesidades y finalmente la

ejecución. Posteriormente se realiza un chequeo respecto a la efectividad de la performance ejecutada (Lezak, 1995).

La autora reconoce la influencia de Luria (Lezak, 1995), quien es considerado por otros autores como el antecesor directo del concepto de FE (Ardila & Ostrosky-Solís, 2008). El neurólogo ruso Alexander Luria teorizó sobre la existencia de tres unidades funcionales en el cerebro (alerta-motivación, recepción, procesamiento y almacenamiento de la información y programación, control y verificación de la actividad), la tercera de éstas llevaría a cabo un papel ejecutivo (Ardila & Ostrosky-Solís, 2008).

Si bien no hay un acuerdo total sobre las funciones que las FE incluyen, se suele considerar que incluye procesos de formulación de objetivo, planificación, iniciación de respuesta, inhibición de respuestas inapropiadas, flexibilidad, automonitoreo, organización del pensamiento, capacidad de razonamiento, control de la atención y memoria de trabajo (Drake & Torralba 2007).

2.2.1. Asiento anatómico de las Funciones Ejecutivas.

El asiento neurológico de las funciones de planeación, regulación y control, son los lóbulos frontales (Luria, 1984). Debido a esta capacidad, Goldberg (2002, citado en Lázaro & Solís, 2008) los considera el “centro ejecutivo del cerebro”. Éstos se localizan delante de la cisura central y sobre de la cisura lateral. Están divididos en tres grandes regiones: la región orbital, la región medial y la región dorsolateral; que a su vez se encuentran subdivididas en áreas más especializadas (Lázaro & Solís, 2008).

La corteza frontal dorsolateral es la más grande y moderna de la corteza frontal (Stuss & Levine, 2000, citado en Lázaro & Solís, 2008). Se divide en cuatro

áreas principales: corteza motora, premotora, dorsolateral y anterior (Lázaro & Solís, 2008).

La corteza motora y premotora se encargan del control de los movimientos esqueléticos y la planeación, organización y ejecución secuencial de movimientos y acciones complejas, respectivamente (Jódar-Vicente, 2004).

La corteza prefrontal dorsolateral constituye un desarrollo y organización funcional exclusivos de la especie humana (Stuss & Levine, 2000, citado en Lázaro & Solís, 2008). Esta región, que no procesa estímulos sensoriales directos, es considerada una zona de asociación supramodal o cognitivas (Fuster, 2002). La región dorsolateral de la misma, se divide funcionalmente en dos porciones: dorsolateral y anterior (polares), y presentan tres regiones: superior, inferior y polo frontal. En la porción dorsal se encuentran numerosas funciones, que mayoritariamente se consideran parte de las FE: procesos de planeación, memoria de trabajo, fluidez (diseño y verbal), solución de problemas complejos, flexibilidad mental, generación de hipótesis, estrategias de trabajo, seriación y secuenciación (Stuss & Alexander, 2000). Las porciones polares, por su parte, se relacionan con los procesos de mayor jerarquía cognitiva como la metacognición, capacidad que permite el monitoreo y ajuste de la conducta (Kikyo, Ohki & Miyashita, 2002), la cognición social y la conciencia autoconsciente (integración entre la conciencia de sí mismo y el conocimiento autobiográfico), que permite la integración de las experiencias emocionales y cognitivas (Stuss & Levine, 2000, citado en Lázaro & Solís, 2008).

La corteza orbitofrontal se relaciona fuertemente con el sistema límbico. Su función principal es el procesamiento y regulación de emociones y estados afectivos, así como la regulación y el control de la conducta (Damasio, 1998). Se encarga de la planificación de la conducta asociada a las posibles respuestas de castigo-recompensa y la detección de cambios ambientales (Rolls, 2000).

La corteza frontomedial participa en los procesos de inhibición, detección y solución de conflictos, regulación y esfuerzo atencional (Badgaiyan & Posner, 1997), así como también en la regulación de la agresión y de los estados motivacionales (Fuster, 2002).

2.2.2. Flexibilidad Cognitiva.

La *Flexibilidad Cognitiva* (FC) se define como la capacidad para detectar la ineficacia de una conducta (generalmente en situaciones poco frecuentes o novedosas) y la habilidad para sustituirla por otra más ajustada a las características de la actual situación. La flexibilidad indica la habilidad de alternancia cognitiva, en oposición a la rigidez cognitiva. La alteración de esta capacidad consiste en la repetición de acciones que no se ajustan a los requerimientos de los objetivos actuales. Este déficit en la FC se denomina *perseveración* y puede expresarse en la reiteración de acciones planificadas o que fueron afectivas en el pasado, a pesar de no obtener una retroalimentación positiva actualmente (Slachevsky et al., 2005).

Como capacidad, la FC se diferencia de la capacidad de *inhibición*, aunque se relaciona fuertemente con ésta, en lo referente a su funcionamiento integrado en la cognición. La capacidad de inhibición consiste en evitar la aparición de interferencias como resultado de la aparición de estímulos no pertinentes, mientras que en el caso de la flexibilidad el foco de atención se debe desplazar entre estímulos, permitiendo la alternancia de diversos sets cognitivos (Slachevsky et al., 2005).

Las FE son muy sensibles al proceso del envejecimiento, habiéndose observado que los procesos relacionados con el lóbulo prefrontal experimentan un deterioro con la edad (Ardila & Rosselli, 2007; Daigneault, Braun, & Whitaker, 1992). Entre éstas, y en lo que respecta puntualmente a la FC, diversas investigaciones, como las reseñadas por Cock, Matute y Jurado (2008), muestran que las puntuaciones en el *WCST*, Test de selección de tarjetas de Wisconsin (ver sección

3.2.1), tienden a descender con la edad. Las escalas de esta prueba están divididas según dos variables que afectan fuertemente al desempeño de la misma, el nivel educativo y la edad.

2.2.2.1. Tipos.

La FC agrupa varias habilidades diferentes, aunque relacionadas, como son el cambio en el patrón de respuesta para adaptarse a cambios de situación, la producción de ideas diferentes y la consideración de respuestas alternativas (creatividad y productividad) y la capacidad de abstracción (Drake & Torralba 2007). A su vez la FC puede dividirse en dos: la *flexibilidad reactiva*, ésto es, la capacidad de modificar el comportamiento en respuesta a las exigencias del entorno, y la *flexibilidad espontánea*, que refiere a la producción de un flujo de ideas o de ítems en respuesta a instrucciones simples. Esta última forma de flexibilidad requiere de la inhibición de respuestas y estrategias automáticas, así como de la producción de ideas creativas (Slachevsky et al., 2005).

2.2.3. Evaluación.

Dado que el WCST requiere que el sujeto modifique sus respuestas en función de claves externas, se lo considera un test adecuado para la medición de la flexibilidad reactiva (Eslinger & Grattan, 1993). Probablemente también es el más utilizado en la evaluación de las FE en población esquizofrénica. Diversos estudios considerados por Pardo (2005) coinciden en señalar que los pacientes con esquizofrenia muestran un rendimiento por debajo de los controles en una o más variables del WCST. Este déficit en el rendimiento es un indicador de disfunción en las FE y de la existencia de dificultades en la resolución de problemas. Los déficits se correlacionan con un funcionamiento anormal de la corteza prefrontal dorsolateral.

En la misma línea Slachevsky et al. (2005) señalan que el déficit más comúnmente hallado en pacientes esquizofrénicos consiste en trastornos de las FE. Este rendimiento deficitario es consistente con estudios en neuroimágenes funcionales, en lo que se ha encontrado evidencia de hipo funcionamiento de la corteza prefrontal. Déficit en la flexibilidad cognitiva, evidenciados en tareas tales como el WCST y el Trail Making Test B se encuentran en pacientes esquizofrénicos, tanto como en pacientes con lesiones frontales. En ambos casos se presentan dificultades para inhibir respuestas previamente aprendidas, lo que puede observarse en los errores de perseveración cometidos en diversos test.

Las escalas de Fluidez Verbal Fonológica (ver sección 3.2.2) y Semántica se utilizan para la evaluación de la FC espontánea (Introzzi et al., 2012) dado que requieren de una producción de un flujo de palabras en respuesta a las instrucciones, inhibición de las respuestas inadecuadas y creación de estrategias que permitan el mayor número de palabras posibles (Rosselli Cock, Matute & Jurado, 2008). Las investigaciones reseñadas coinciden en señalar que los tests de fluencia verbal se encuentran alterados en los pacientes esquizofrénicos. Butman, Allegri, Harris y Drake (2000) la mencionan entre las patologías en las que los resultados de estos test se ven alterados. En la misma línea se encuentran los diversos estudios reseñados por Espert, Navarro, y Gaoba (1998), quienes encuentran que las pruebas neuropsicológicas para el estudio del lóbulo frontal, como fluencia verbal, muestran puntajes más bajos en el caso de los individuos esquizofrénicos. Lozano y Acosta (2009) señalan que la fluencia verbal reducida y el enlentecimiento psicomotor en el test TMT (A y B), así como déficit en la memoria de trabajo simple, se relacionan con una baja capacidad de introspección. Estos sujetos suelen obtener puntajes bajos en el WCST. Los autores describen una similitud entre los principales síntomas cognitivos de la esquizofrenia y los producidos por daño estructural prefrontal

2.2.4. Flexibilidad cognitiva en esquizofrenia.

El WCST es probablemente, en base a la gran cantidad de literatura disponible, el método más utilizado para la evaluación de la FC en esquizofrenia. Como se mencionó anteriormente, los déficits en las FE están entre los más frecuentes que presentan la población esquizofrénica. Numerosos estudios coinciden en la existencia de un déficit en la FC, medido a través de un rendimiento bajo en una o más variables del WCST (Pardo, 2005).

Entre los estudios revisados, se puede citar el de Moreno-Íñiguez, Ortuño, Millán, Soutullo, y Cervera-Enguix, (2007). Los autores encontraron que los pacientes esquizofrénicos cometieron un mayor número de errores perseverativos comparados con los sujetos del grupo de control. Se encontró una mayor actividad en la corteza occipital derecha y ésta se correlaciono positivamente con los errores de perseveracion, en el grupo de esquizofrénicos. En el grupo de control se halló una correlación negativa entre las respuestas perseverativas y la actividad de la corteza temporal izquierda y una correlación positiva entre las respuestas correctas y el nivel de flujo sanguíneo de las cortezas frontobasal izquierda y frontal global izquierda.

Un trabajo de Salvador & Cortés (2000) arrojó diferencias significativas en gran cantidad de variables del WCST. Entre ellas, el número de errores perseverativos fue algo más de tres veces y medio mayor para los pacientes, las respuestas perseverativas también fueron más altas, mientras que obtuvieron un menor número de categorías completadas. Rojas, Santos & Sánchez-Pedreño (2005), por su parte, coinciden en señalar un menor rendimiento en el grupo de pacientes. Encontraron que el porcentaje de errores perseverativos y respuestas perseverativas fue significativamente mayor en el caso de las personas con esquizofrenia, en tanto que nuevamente el número de categorías completas fue menor).

Este tipo de déficit en la FC es consistente con un trastorno en la corteza prefrontal dorsolateral. Las anomalías en esta corteza se correlacionan con

disfunciones ejecutivas y dificultades en la resolución de problemas. Las consecuencias de este trastorno se observarían clínicamente en una limitada capacidad de planificación, tendencia a perseverar en las respuestas, trastornos en la voluntad y juicio social empobrecido (Pardo, 2005).

Es habitual que pacientes esquizofrénicos con coeficiente intelectual y función de memoria normal, muestren un bajo rendimiento en el WCST, entre otros. Algunos investigadores sostienen que durante el inicio clínico del trastorno, los pacientes exhiben déficits en la FE en áreas específicas, como la planificación de la conducta y de la memoria de trabajo espacial, pero no se observan estas alteraciones en tareas que requieran el cambio de “set mental” como el WCST. Esto sugeriría que el deterioro en la Flexibilidad Cognitiva se presenta en etapas posteriores de la enfermedad (Barrera, 2006).

El *test de fluencia verbal*, es una tarea ampliamente utilizada para la evaluación de la FE. Existe una versión semántica y otra fonológica, siendo esta última la más usada. La tarea implica a los aspectos de activación-producción, flexibilidad cognitiva y automonitoreo. Se considera que la versión fonológica requiere un mayor funcionamiento ejecutivo, dado que la búsqueda por criterio fonológico sería una actividad nueva, que presentaría una mayor demanda al sujeto (Drake & Torralba 2007). La revisión de literatura muestra que la población esquizofrénica obtiene puntuaciones significativamente más bajas que la población sana en esta tarea.

Dillon et al., (2007) encontraron que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia obtenían un puntaje significativamente inferior a los controles sanos, con puntuaciones aproximadamente un 50% por debajo de éstos. Resultados en la misma línea fueron obtenidos por Galaverna, Bueno y Mora (2011).

Un estudio llevado a cabo por Frith et al. (1995), encontró que los pacientes esquizofrénicos mostraban una activación frontal normal, en comparación con el

grupo de control. Sin embargo no mostraban las esperadas reducciones de actividad en la corteza temporal superior izquierda. Los investigadores hallaron en pacientes esquizofrénicos una alteración marcada en la fluencia verbal. Concluyen que la neuroanatomía funcional de la fluencia verbal muestra un fuerte potencial como un marcador de diagnóstico para la esquizofrenia.

Curtis et al. (1998) Observaron que los pacientes esquizofrénicos (en comparación con un grupo de control sano) mostraban una menor activación en la corteza izquierda dorsal, corteza prefrontal, la circunvolución frontal inferior, y la ínsula.

3. METODOLOGÍA.

3.1. Participantes.

La muestra estuvo compuesta de 11 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, clínicamente estables, y que no presentaban otra patología psiquiátrica o de otro tipo, que pudiera afectar el desempeño cognitivo. La misma estuvo compuesta por 8 hombres (72,7%) y 3 mujeres (27,3%), con una edad mínima de 23 años y máxima de 76 (M=48,18, DE=16,33). La educación (medida en años) fue de los 3 a los 17 años (M=11.55, DE=3,45). La muestra se obtuvo a partir de pacientes que fueron evaluados en el consultorio de diagnóstico neuropsicológico de un hospital neuropsiquiátrico y de una base de datos provista por la coordinadora de la práctica.

El grupo de control constó de un número igual de sujetos, 8 hombres y 3 mujeres, sin diagnóstico psiquiátrico. Se descartó mediante una entrevista inicial el uso de medicamentos que pudieran afectar el desempeño cognitivo. La edad mínima fue de 23 años, mientras que la máxima de 72 (M=48,27, DE=16,67), los años de educación estuvieron entre los 7 y los 17 (M=12, DE=2,89).

3.2. Instrumentos.

3.2.1 Wisconsin Card Sorting Test.

El Wisconsin Card Sorting Test (WCST) fue desarrollado con el objetivo de evaluar la habilidad para cambiar las estrategias cognitivas y el pensamiento abstracto (Heaton et al., 1997; Hassin, Bargh & Zimerman, 2009). La tarea requiere que el participante conceptualice distintas categorías para poder realizarla; a la vez que durante la misma los criterios de ordenamiento cambian, siendo necesaria la modificación de la estrategia en curso, para poder completar la prueba.

La prueba utiliza 4 cartas de estímulo y 128 de respuesta, que muestran diversas figuras en varios colores y número. Se administra individualmente. Se le solicita al sujeto que ordene las cartas de acuerdo con diferentes criterios (color, forma o número). A medida que avanza la prueba, hay cambios sin previo aviso en el criterio de clasificación, lo que requiere que el paciente modifique su enfoque (Heaton et al., 1997). Los criterios de clasificación mencionados, cambian luego de 10 aciertos consecutivos, entonces se considera completada la serie correspondiente. La prueba termina luego de completar 6 series (color, figura, numero, color, figura, numero), o en su defecto, al utilizarse las 128 cartas. En el presente trabajo se utilizó la adaptación al español de De La Cruz (1997).

El WCST arroja 16 puntajes distintos. La bibliografía consultada muestra que los más utilizados en relación a la FC en esquizofrenia son los relativos a errores y errores perseverativos. A continuación un listado completo (Tabla 1):

Tabla 1.

Listado de los puntajes del Wisconsin Card Sorting Test.

Puntaje	Descripción
Número de intentos	Cantidad de jugadas realizadas en la prueba (cuantas cartas fueron usadas).

Número de respuestas correctas	La cantidad de veces en que la respuesta coincidió con el criterio de la prueba.
Número total de errores	Es la suma de los errores perseverativos y no perseverativos.
Porcentaje de errores	Porcentaje del resultado anterior.
Número de respuestas perseverativas	La perseveracion indica que el sujeto persiste en responder según un criterio que no es el actual en la prueba.
Porcentaje de respuestas perseverativas	Porcentaje del resultado anterior.
Número de errores perseverativos	Errores al seguir un criterio distinto al actual.
Porcentaje de errores perseverativos	Porcentaje del resultado anterior.
Número de errores no perseverativos	Errores en los que no se cumplió el criterio de perseveracion.
Porcentaje de errores no perseverativos	Porcentaje del resultado anterior.
Número de respuestas de nivel conceptual	Indica la comprensión de los principios de clasificación.
<hr/> Puntaje <hr/>	<hr/> Descripción <hr/>
Porcentaje de respuestas de nivel conceptual	Porcentaje del resultado anterior.
Número categorías completas	Cantidad de series logradas.
intentos para completar la primera categoría	Cuantos intentos requirió la completar la primera categoría.

Fallos para mantener la actitud	Éste se produce cuando luego de cinco o más respuestas correctas, se produce un error, antes de completar correctamente la serie.
Aprender a aprender	Refleja los cambios en la eficacia a través de las distintas series.

Tabla 1, continuación.

3.2.2 La Prueba de Fluencia Verbal, versión fonológica.

La Prueba de Fluencia Verbal (fonológica) requiere que los sujetos produzcan, en un tiempo limitado, una gran cantidad de palabras que comiencen con la misma letra (omitiendo los nombres propios y palabras de la misma familia) o que pertenezcan a determinada categoría. Se evalúa de esta forma fluencia fonológica y semántica (Burin, Drake, & Harris, 2007). La versión en inglés utiliza las letras “F”, “A” y “S”, mientras que en la adaptación al español se suelen utilizar la “P”, “L” y “M” (Jaichenco, Ruiz & Wilsom, 2007). La prueba requiere de creatividad, flexibilidad cognitiva y automonitoreo (Butman, Allegri, Harris, & Drake, 2000).

El puntaje se obtiene en base a la cantidad de palabras logradas dentro del tiempo límite. Es posible que durante esta prueba se encuentren errores perseverativos, esto es, repetición de palabras que ya fueron utilizadas. Esta situación puede indicar una falla en el automonitoreo. Otro posible indicador de trastorno ejecutivo lo constituye la producción de un bajo número de palabras, de la misma forma que una producción errática, no organizada.

La agrupación es una estrategia, que en esta versión de la prueba, requiere un análisis fonético (como utilizar palabras con que comiencen con la misma sílaba). Éste sería un proceso relativamente automático. El cambio de subcategorías (como puede ser de una sílaba a otra) en cambio, se relaciona con la flexibilidad cognitiva y requiere un nivel de esfuerzo.

3.3. Procedimiento.

Los datos se obtuvieron de evaluaciones administradas a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, en el consultorio de evaluación neuropsicológica donde se desarrolló la práctica profesional, entre los meses de abril y julio de 2013. Durante el mismo periodo se evaluó a un grupo de control, que fue seleccionado buscando emparejar sexo, edad y nivel educativo, con respecto al grupo de pacientes.

El grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia fue evaluado por la coordinadora de la práctica; el pasante fue observador durante las evaluaciones, y posteriormente se encargó de los puntajes de las pruebas, así como de algunos de los informes resultantes. Los sujetos del grupo de control fueron evaluados por el pasante. En ambos casos, la administración de ambos test fue realizada en una sola sesión. Se administró primero el WCST y posteriormente el Test de Fluencia Verbal versión fonológica, buscando que primero se realizara la tarea de más duración.

La existencia de sintomatología o antecedentes psiquiátricos, así como de otras patologías o consumo de medicación que puedan afectar el desempeño cognitivo fueron descartadas a partir de la historia clínica del paciente. En el caso del grupo de control, se utilizó una breve entrevista previa con este fin.

Se compararon los resultados de ambos grupos. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS v22, corriendo en Linux Debian 8.0. Se utilizó una prueba T para muestras independientes, para calcular la diferencia de medias requeridas por los objetivos 1 y 2. Para los objetivos 3 y 4 se realizó una correlación bivariada Pearson.

4. DESARROLLO.

4.1. Diferencias en la flexibilidad cognitiva entre esquizofrénicos y grupo de control.

A continuación se muestran los resultados de los primeros dos objetivos, para los cuales se utilizó una comparación de medias entre los grupos evaluados, en las pruebas de fluencia verbal y Wisconsin. Se procedió a realizar una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, como paso previo a la comparación de medias.

4.1.1. Comparación entre pacientes y grupo de control: Fluencia verbal fonológica.

Se realizó un estudio de diferencia de medias entre los puntajes del test de fluencia verbal, PLM versión fonológica, de ambos grupos mediante una prueba t de muestras independientes (ver tabla 2). Los resultados mostraron una diferencia significativa ($p=0,046$) entre ambos grupos.

Tabla 2
Medias en puntaje PLM, versión fonológica

Pacientes			Control			Nivel significación	t	gl
N	Media	Desviación Estándar	N	Media	Desviación Estándar			
11	28,45	6,58	11	35,27	8,37	0,046	2,12	20

4.1.2. Comparación entre pacientes y grupo de control: WCST.

Se procedió a realizar una prueba de normalidad Shapiro-Wilk para determinar la distribución de los valores. Los puntajes presentados en la tabla 3 resultaron normales, lo que permitió la comparación de medias entre ambos grupos mediante una prueba t. De éstos, con excepción del ítem “errores no perseverativos” y su respectivo porcentaje, todos los puntajes resultaron en diferencias significativas entre los grupos comparados. El grupo de esquizofrénicos mostro un rendimiento consistentemente menor en todos los puntajes del test de

Wisconsin, con la excepción ya mencionada. Los ítems “Numero de intentos”, “Numero de categorías completadas”, “Intentos para la primera categoría”, “fallos para mantener la actitud” y “aprender a aprender” no fueron contrastados, al no haber superado la prueba de normalidad.

Tabla 3.
Diferencia de medias en puntuaciones de WCST.

Puntaje WCST	Pacientes		Control		Nivel significación	t	g/
	Media	Desvío estándar	Media	Desvío estándar			
Numero de intentos	120,27	18,08	114,09	18,94	0,44	-0,78	20
Respuestas correctas	59,18	13,62	76,64	10,73	0,00**	3,34	20
Numero de errores	61,09	25,36	37,55	16,85	0,02*	-2,56	20
Porcentaje de errores	48,82	17,96	31,73	10,76	0,01*	-2,71	20

Nota: N=11.

Puntaje WCST	Pacientes		Control		Nivel significación	t	g/
	Media	Desvío estándar	Media	Desvío estándar			
Respuestas perseverativas	50,64	33,46	22,82	13,14	0,02*	-2,57	20
Porcentaje respuestas perseverativas	39,91	25,67	19,18	9,17	0,02*	-2,52	20

Errores perseverativos	40,73	24,88	19,00	9,76	0,01*	-2,70	20
Porcentaje de errores perseverativos	32,18	18,99	15,91	6,56	0,01*	-2,69	20
Errores no perseverativos	20,36	13,21	18,55	8,84	0,71	-0,38	20
Porcentaje de errores no perseverativos	16,55	9,91	15,73	5,95	0,82	-0,24	20
Respuestas de nivel conceptual	43,09	19,58	65,82	10,94	0,00**	3,36	20
Porcentaje de respuestas de nivel conceptual	38,55	23,69	59,90	14,16	0,02*	2,47	19

Tabla 3, parte 2.

Puntaje WCST	Pacientes		Control		Nivel significación	t	gl
	Media	Desvío estándar	Media	Desvío estándar			
Numero de categorías completadas	2,82	1,83	4,73	1,68	0,02	2,55	20
Numero de intentos para la primera	26,55	34,66	18,64	8,09	0,47	-0,74	20

categoría

Fallos para mantener la actitud	0,73	1,01	1,45	1,57	0,21	1,29	20
Aprender a aprender	-14,43	14,24	-4,45	8,38	0,07	1,96	19

Tabla 3, parte 3.

Se realizó una prueba no paramétrica (prueba de la mediana) sobre los puntajes antes mencionados, que no pudieron analizarse mediante la prueba t. Solo en el caso de “Numero de categorías completadas” se encontró una diferencia significativa de medias entre el grupo de control y el de pacientes esquizofrénicos (ver tabla 4).

Tabla 4.

Diferencia de medias en puntuaciones de WCST

Puntaje WCST	Prueba	Significación	Decisión
Número de intentos	Prueba de mediana para muestras independientes		No se calcula
Numero de categorías completadas	Prueba de mediana para muestras	0,03	Se rechaza hipótesis nula

	independientes		
Numero de intentos para la primera categoría	Prueba de mediana para muestras independientes	0,40	Conserva hipótesis nula
Fallos para mantener la actitud	Prueba de mediana para muestras independientes	0,64	Conserva hipótesis nula
Aprender a aprender	Prueba de mediana para muestras independientes	0,37	Conserva hipótesis nula

4.2. Diferencias en la flexibilidad cognitiva en pacientes esquizofrénicos según la edad.

Para el tercer objetivo se utilizó una correlación Pearson, buscando conocer si existía una relación entre las edades de los pacientes y el rendimiento en las pruebas de FC. En este caso, no se encontraron correlaciones significativas en relación a la edad y el rendimiento en las pruebas empleadas (ver tablas 5 y 6).

4.2.1. Edad y FC: PLM versión fonológica.

En el grupo de esquizofrénicos no se observó una correlación significativa entre la edad y el resultado del test de fluencia verbal (tabla 5).

Tabla 5.
Correlación entre edad y puntuación del PLM versión fonológica.

	Edad		Significación
	N	r	

Puntaje PLM	11	-0,47	0,14
-------------	----	-------	------

4.2.2. Edad y FC: WCST.

Tampoco en el caso de la prueba de Wisconsin se encontró una correlación significativa entre los diversos puntajes obtenidos en la prueba y la edad de los pacientes (ver tabla 6). Sin embargo entre las puntuaciones se encontraron 2 que se acercaron al umbral de significación. Estos fueron “numero de intentos” ($r=0,53$, $p=0,09$) y, especialmente, “respuestas perseverativas” con su respectivo porcentaje ($r=0,58$, $p=0,06$). Si bien no llegaron al umbral utilizado en el presente trabajo ($p=0,05$).

Tabla 6.
Correlación entre edad y puntuaciones del WCST.

Puntaje WCST	Edad	
	r Pearson	Significación
Número de intentos	0,53	0,09
Respuestas correctas	0,01	0,99
Numero de errores	0,38	0,25

Porcentaje de errores	0,36	0,28
Respuestas perseverativas	0,58	0,06
Porcentaje respuestas perseverativas	0,58	0,06
Errores perseverativos	0,52	0,10
Porcentaje de errores perseverativos	0,52	0,10
Errores no perseverativos	-0,25	0,45
Porcentaje de errores no perseverativos	-0,33	0,32
Respuestas de nivel conceptual	-0,16	0,64
Porcentaje de respuestas de nivel conceptual	-0,37	0,26
Número de categorías completadas	-0,28	0,41

Nota: N=11.

Puntaje WCST	Edad	
	r Pearson	Significación
Número de intentos para la primera categoría	-0,24	0,48
Fallos para mantener la actitud	0,11	0,76
Aprender a aprender	-0,05	0,90

Tabla 6, continuación.

4.3. Relación entre la flexibilidad cognitiva en pacientes esquizofrénicos y la cantidad de episodios agudos.

Para el cuarto objetivo, nuevamente se utiliza una correlación de Pearson. En este caso no se halló correlación entre la flexibilidad cognitiva, evaluada mediante PLM y WCST, y la cantidad de episodios agudos en el grupo de pacientes esquizofrénicos (ver tablas 7 y 8 respectivamente).

4.3.1. Episodios psicóticos y FC: PLM versión fonológica.

La correlación entre el puntaje del test de fluencia verbal PLM y la cantidad de episodios de los pacientes esquizofrénicos, no arrojo resultados significativos (tabla 7).

Tabla 7.

Correlación entre episodios agudos y puntuación del PLM versión fonológica.

	Edad		
	N	r Pearson	Significación
Puntaje PLM	11	-0,26	0,44

4.3.2. Episodios psicóticos y FC: WCST.

Así mismo, no se observó una correlación entre los puntajes del WCST y la cantidad de episodios agudos experimentados por los pacientes (tabla 8).

Tabla 8.

Correlación entre episodios agudos y puntuaciones del WCST.

Puntaje WCST	Edad	
	r Pearson	Significación

Número de intentos	0,37	0,26
Respuestas correctas	-0,22	0,53
Número de errores	0,38	0,25
Porcentaje de errores	0,38	0,25
Respuestas perseverativas	0,33	0,33
Porcentaje respuestas perseverativas	0,32	0,34
Errores perseverativos	0,38	0,26
Porcentaje de errores perseverativos	0,36	0,28
Errores no perseverativos	0,03	0,94
Porcentaje de errores no perseverativos	-0,03	0,94

Nota: N=11.

Puntaje WCST	Edad	
	r Pearson	Significación
Respuestas de nivel conceptual	-0,22	0,51
Porcentaje de respuestas de nivel conceptual	-0,32	0,33
Numero de categorías	-0,31	0,35

completadas

Nunero de intentos para la primera categoría	0,00	1,00
Fallos para mantener la actitud	0,09	0,79
Aprender a aprender	-0,57	0,11

Nota: Tabla 8, continuación.

5. DISCUSIÓN

Se procedió a comparar las medias de los resultados de las pruebas de fluencia verbal, versión fonológica, así como de los distintos puntajes arrojadas por el Wisconsin Card Sorting Test, entre ambos grupos evaluados. Los resultados obtenidos confirmaron la hipótesis planteada, habiéndose encontrado una puntuación inferior en el grupo de esquizofrénicos, en comparación con el grupo de control sano, en ambos instrumentos. Estos resultados van en el mismo sentido que los encontrados en la revisión literaria, entre estos los obtenidos por Dillon et al., (2007) y Galaverna, Bueno y Mora (2011), ya mencionados.

La prueba de clasificación de cartas de Wisconsin es un instrumento ampliamente utilizado para la evaluación de la FC en población esquizofrénica. La literatura consultada coincide ampliamente en señalar una alteración en la FC en estos pacientes, lo que se evidenciaría en un bajo rendimiento en el WCST. Este déficit en la FC específicamente, y más generalmente de las FE se relaciona con un funcionamiento anormal de la corteza prefrontal dorsolateral (Pardo, 2005). Los resultados de estudios realizados con tecnología de imagen apuntan en la misma dirección (Slachevsky et al., 2005). En forma similar, existe evidencia que relaciona el bajo rendimiento en las pruebas de fluidez verbal, que se muestra como característico de esta patología, con anomalías en el funcionamiento cerebral (Frith

et al., 1995). Los resultados mostraron una disminución significativa en el desempeño del test de Wisconsin en el grupo de pacientes. Éste resultado es consistente con la literatura revisada, en la que se encuentra regularmente un menor rendimiento en pacientes esquizofrénicos al compararlos con población sana. Entre los estudios ya mencionados, el de Salvador & Cortés (2000) encontró un menor rendimiento en el grupo de esquizofrénicos en la prueba de Wisconsin, con un solo puntaje que no resultó significativo (“numero de respuestas correctas”). En la misma línea Rojas, Santos & Sánchez-Pedreño (2005), encontraron que el porcentaje de errores perseverativos y respuestas perseverativas fue significativamente mayor para el grupo de esquizofrénicos que en los controles sanos, así como también la cantidad de categorías completadas.

La segunda hipótesis se confirma también, al no encontrar relación significativa entre la cantidad de episodios agudos y los puntajes de los test empleados. Esta correlación no se halló en ninguno de los puntajes del WCST, ni en el resultado total del PLM. La consulta bibliográfica no encontró relación causal entre la cantidad de episodios agudos y el deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo, entre los que se encuentra la disminución de la flexibilidad cognitiva, suele presentarse antes del primer episodio psicótico y mantenerse estable luego de este (Barrera, 2006; Pardo 2005). Algunos autores afirman que esta estabilidad en el deterioro se mantiene durante un período no mayor a los 5 años, continuando luego un curso deteriorante (Pardo, 2005), pero éste se relacionaría con el curso de la enfermedad en el tiempo y no con la cantidad de episodios agudos.

Finalmente, la tercera hipótesis no encontró apoyo en el presente trabajo. La edad de los sujetos del grupo de pacientes no se correlacionó de manera significativa con el rendimiento en el PLM o en cualquier puntaje del WCST.

La bibliografía consultada mostró diversidad de opiniones sobre la evolución de los déficits cognitivos. Si bien existe un amplio consenso respecto a la afectación de las FE y la FC especialmente, en pacientes esquizofrénicos, el curso de este

trastorno no parece tan claro. Hay evidencia que respalda la teoría de la estabilidad de ciertos déficits durante los primeros años de la enfermedad (Barrera, 2006), así como también de un aumento del deterioro en edades avanzadas (Pardo, 2005). En general es esperable algún incremento en los déficits cognitivos a lo largo del tiempo (Adad, Castro & Mattos, 2000; Barrera, 2006). De la misma manera, se comprueba un deterioro cognitivo en los pacientes de edad avanzada, aunque éste podría depender del pronóstico del paciente (Pardo, 2005). Sin embargo, esta correlación no se evidenció en la población seleccionada para el presente trabajo.

Cabe señalar que se encontró una correlación entre los puntajes del PLM y nueve de los puntajes arrojados por el WCST, entre estos “número de errores”, “errores perseverativos”, “número de categorías completadas” y “aprender a aprender”. El hallazgo de esta relación, que no estaba entre los objetivos propuestos, constata en cierta medida la consistencia entre ambas herramientas.

Es posible que el bajo número de participantes (11 pacientes y 11 controles) afectara los resultados, especialmente en lo referente a la relación entre FC y edad. De esta forma, las correlaciones de la segunda y tercera hipótesis (correlación de las puntuaciones en WCST y PLM de esquizofrénicos con cantidad de episodios y edad) solo contaron con 11 sujetos y es posible además, que la distribución de edades no fuera suficiente para lograr una medición confiable.

En el presente caso, el grupo de pacientes mostro una significativa diferencia de puntaje, tanto en WSCT como en PLM. Individualmente no todos los pacientes puntuaron de forma deficiente. Dos de ellos obtuvieron puntajes normales en ambas pruebas. Es necesario considerar que la esquizofrenia presenta una sintomatología variada y una variedad de posibles cursos, pudiendo existir una gran diferencia en cuanto a las alteraciones cognitivas presentadas por los pacientes. La incidencia de éstas se ubicaría entre el 40% y 60% de los casos (Adad, Castro & Mattos, 2000; Barrera, 2006). Estas consideraciones permiten afirmar que una mayor población y una mejor clasificación de los distintos diagnósticos podrían brindar una mejor base

para futuros estudios.

Sin embargo, dada la cantidad de pacientes atendidos durante la práctica y habilitación profesional, junto a la variedad de diagnósticos que éstos presentaban, no fue posible obtener una muestra más amplia. Solo 11 de los pacientes evaluados en el servicio habían sido diagnosticados como esquizofrénicos. De este grupo, solo en algunos casos se pudo obtener la historia clínica completa. Ya sea porque la misma no se encontraba completa en los archivos del hospital o porque los pacientes, que en ocasiones relataban un historial de tratamientos en distintas instituciones, no poseían una historia clínica más allá de su actual tratamiento en la institución.

Si bien los instrumentos seleccionados son ampliamente utilizados en pacientes esquizofrénicos, muchos de los estudios consultados utilizan una batería más amplia, buscando de esta manera, obtener un perfil cognitivo más detallado y permitiendo evaluar otras áreas de las FE.

De esa manera, un próximo estudio longitudinal que incluyera una selección más amplia de pruebas, destinadas a la evaluación cognitiva, como a la presencia de sintomatología negativa, podría incluir en el área neurocognitiva test como el CPT (Continuous Performance Test), Stroop, TMT y el Subtest Dígitos directos e inversos del WAIS III. Los síntomas negativos se evaluarían mediante la escala PANSS (Schedule for the Deficit Syndrome). Esto permitiría tanto obtener un mejor perfil cognitivo y su evolución en el tiempo, como buscar relaciones entre los síntomas deficitarios y posibles déficits cognitivos. También sería de interés la inclusión de población de riesgo, lo que permitiría analizar la posibilidad de que ciertos déficits o patrones de déficits cognitivos sean predictores de la enfermedad.

Durante el proceso de puntuación de los protocolos, fue posible observar que en el WCST (que presenta 16 puntajes diferentes) pueden deslizarse errores de puntuación en algunas configuraciones de respuestas, que pueden alterar en parte los resultados finales. Algunas puntuaciones como la de “*aprender a aprender*” suelen ser ignoradas en muchos casos, dado que no resultan indispensables para

la utilización clínica del test y son más complejas de calcular. Durante el desarrollo de este trabajo, el autor desarrolló una versión electrónica de dicho test. El objetivo fue facilitar el uso del mismo, evitando errores de puntuación y facilitando la compilación de datos para el uso en investigación. Si bien esta versión no fue utilizada en el presente trabajo, en el que se utilizó la versión convencional, si fue utilizado para confirmar las puntuaciones obtenidas.

La experiencia de la práctica profesional y la realización del presente TFI, resultaron una práctica enriquecedora. Tanto en la experiencia directa con pacientes de la institución, como la misma confección de este trabajo, permitieron un mejor entendimiento de la esquizofrenia, así como de las características, dificultades y posibilidades de una investigación. Del mismo modo, se consideró valiosa la posibilidad de participar en el proceso de evaluación neuropsicológico de los pacientes, conociendo con mayor profundidad los alcances y limitaciones de este proceso.

REFERENCIAS.

Adad, M. A., Castro, R. D., & Mattos, P. (2000). *Aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia*. Revista Brasileira de Psiquiatria, 22, 31-34.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.

Andreasen, N. C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., & Flaum, M. (1995). Symptoms of schizophrenia: methods, meanings, and mechanisms. *Archives of general*

- psychiatry*, 52(5), 341-351. Recuperado el 2/4/2016 de <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=497067>
- Ardila, A., & Ostrosky-Solís, F. (2008). Desarrollo histórico de las funciones ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 1-21.
- Ardila, A., & Rosselli, M. (2007). *Neuropsicología clínica*. Editorial El Manual Moderno.
- Badgaiyan, R. D., & Posner, M. I. (1997). Time course of cortical activations in implicit and explicit recall. *The Journal of Neuroscience*, 17(12), 4904-4913. Recuperado el 11/4/2016 de <http://www.jneurosci.org/content/17/12/4904.full.pdf+html>
- Barbato, A., WHO Nations for Mental Health Initiative, & World Health Organization. (1997). *Schizophrenia and public health*. Recuperado el 9/4/2016 de http://www.who.int/mental_health/media/en/55.pdf
- Barrera, A. (2006). Los trastornos cognitivos de la esquizofrenia. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 44(3), 215-221. Recuperado el 10/4/2016 de http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-92272006000300007&script=sci_arttext
- Beck, A. (2010). *Esquizofrenia*. Barcelona: Paidós.
- Boos, H. B., Aleman, A., Cahn, W., Pol, H. H., & Kahn, R. S. (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 64(3), 297-304. Recuperado el 3/4/2016 de <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=482211>
- Burin, D. I., Drake, M. A., & Harris, P. (2007). *Evaluación neuropsicológica en adultos*. Buenos Aires: Paidós.
- Butman, J., Allegri, R. F., Harris, P., & Drake, M. (2000). Fluencia verbal en español.

Datos normativos en Argentina. *Medicina*, 60(5/1), 561-564.

- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092. Recuperado el 3/4/2016 de <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>.
- Cannon, T. D., Kaprio, J., Lönnqvist, J., Huttunen, M., & Koskenvuo, M. (1998). The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort: a population-based modeling study. *Archives of general psychiatry*, 55(1), 67-74. Recuperado el 3/4/2016 de <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=189697>
- Cannon, T. D., van Erp, T. G., Rosso, I. M., Huttunen, M., Lönnqvist, J., Pirkola, T. & Standertskjöld-Nordenstam, C. G. (2002). Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Archives of General Psychiatry*, 59(1), 35-41. Recuperado el 3/4/2016 de <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=205928>
- Cock, M. R., Matute, E., & Jurado, M. B. (2008). Las funciones ejecutivas a través de la vida. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 23-46. Recuperado el 23/04/2016 de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3987451>
- Curtis, V. A., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Wright, I. C., Williams, S. C., Morris, R. G. & McGuire, P. K. (1998). Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*.
- Daigneault, S., Braun, C. M., & Whitaker, H. A. (1992). Early effects of normal aging on perseverative and non-perseverative prefrontal measures. *Developmental Neuropsychology*, 8(1), 99-114.
- Damasio, A. R. (1998). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. In A. C. Roberts, T. W. Robbins, & L. Weiskrantz (Eds.),

The prefrontal cortex: Executive and cognitive function (pp. 103–116).
Oxford: Oxford University Press.

De la Cruz, M. V. (1997). *Manual de test clasificación de tarjetas de Wisconsin: adaptación española*. Madrid: TEA.

Dillon, C., Taragano, F. E., Sarasola, D., Iturry, M., Serrano, C.M., Raczkowski, A.L. & Allegri, R.F. (2007). Estudio de los rendimientos cognitivos en pacientes esquizofrénicos (forma paranoide vs residual). *VERTEX*. Vol. XVII, 170-175. Recuperado el 17/4/2016 de <http://www.cemic.edu.ar/descargas/2007%20Esquizo%20dillon%20%28D%29.pdf>

Drake, M., & Torralba, T. (2007). Evaluación de las funciones ejecutivas. Burin, D.I., Drake, M. A., & Harris, P., (1ª ed) *Evaluación Neuropsicológica en adultos*, 299-329.

Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31(1), 17-28.

Espert, R., Navarro, J. F., & Gaoba, M. (1998). Neuropsicología de la esquizofrenia. *Revista de Psicología Conductual*, 6(1), 29-48.

Frith, C. D., Friston, K. J., Herold, S., Silbersweig, D., Fletcher, P., Cahill, C. & Liddle, P. F. (1995). Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *The British Journal of Psychiatry*, 167(3), 343-349.

Fuller, R. L. M., Schultz, S. K. & Andreasen, N. C. (2003). The symptoms of schizophrenia. Hirsch SR, Weinberger DR: *Schizophrenia*. Second Edition. Blackwell Publishing. Recuperado el 2/4/2016 de <http://www.health.am/psy/more/schizophrenia-neurobiological-correlates/>

- Fuster, J. M. (2002). *Frontal lobe and cognitive development. Journal of neurocytology*, 31(3-5), 373-385. Recuperado el 11/4/2016 de <http://link.springer.com/article/10.1023/A:1024190429920>
- Galaverna, F.S., Bueno, A.M. & Morra, C.A. (2011). Perfil Neurocognitivo en la Esquizofrenia. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. Vol.11(Nº2). 103-113 Recuperado el 17/4/2016 de http://neurociencias.udea.edu.co/revista/PDF/REVNEURO_vol11_num2_11.pdf
- Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*. Recuperado el 2/4/2016 de <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Gottesman, I. I. (1991) Schizophrenia genesis: The origins of madness, Freeman: New York. Citado en: Beck, A. (2010). *Esquizofrenia*. Barcelona: Paidós.
- Häfner, H. & An der Heiden, W. (1997). *Epidemiology of schizophrenia. Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 139-151. Recuperado el 2/4/2016 de https://www.researchgate.net/profile/Heinz_Haefner/publication/14145357_Epidemiology_of_schizophrenia/links/09e4150f65dc9671b4000000.pdf
- Hassin, R. R., Bargh, J. A., & Zimerman, S. (2009). Automatic and flexible: The case of non-conscious goal pursuit. *Social Cognition*, 27(1), 20-21.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1997). WCST. *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*. Madrid: TEA Ediciones, 51-52.
- Howes, O. D. & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 549-562. Recuperado el 9/4/2016 de <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/35/3/549.short>

- Introzzi, I. M., Urquijo, S., Richard, M. M., Canet-Juric, L., & Richaud, M. C. (2012). Función ejecutiva y uso de estrategias semánticas en niños. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 44(3), 31-40.
- Jaichenco, B., Ruiz, A. & Wilsom, M. (2007). Evaluacion del lenguaje. En D. I. Burim, M. A. Drake, y P. Harris (Comps.), *Evaluación neuropsicológica en adultos* (pp. 233-231). Buenos Aires: Paidós.
- Jódar-Vicente, M. (2004). Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Revista de neurología*, 39(2), 178-182. Recuperado el 11/4/2016 de <http://www.neurologia.com/pdf/web/3902/r020178.pdf>
- Johnstone, E. C. & Owens, D. G. (2004). Early studies of brain anatomy in schizophrenia. et al., *Schizophrenia: from Neuroimaging to Neuroscience*, Oxford Univ. Press, Oxford, 1-19.
- Kaplan, H. I. & Sadock, B. J. (1999). *Sinopsis de psiquiatría*. Madrid: Panamericana.
- Kikyo, H., Ohki, K. & Miyashita, Y. (2002). *Neural correlates for feeling-of-knowing: an fMRI parametric analysis*. *Neuron*, 36(1), 177-186. Recuperado el 11/4/2016 de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662730200939X>
- Lázaro, J. C. F. & Solís, F. O. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 47-58. Recuperado el 11/4/2016 de <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3987468>
- Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International journal of Psychology*, 17(1-4), 281-297. Recuperado el 29/04/2016 de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/00207598208247445/epdf>
- Lezak, M.D (1995). Executive functions and motor performance. En M.D. Lezak (Ed.), *Neuropsychological Assessment*. (pp 650-685) 3ed. New York: Oxford University Press.

- Lozano, L. M., & Acosta, R. (2009). Cognitive alterations in schizophrenia. *Revista Med*, 17(1), 87-94.
- Luria, A. R. (1984). *Las Funciones corticales superiores del hombre y sus alteraciones por lesiones locales del cerebro*. Fontanella.
- Madaan, V. (2014). Prodrome: An Optimal Approach. *Current Psychiatry*, 13(3), 17. Recuperado el 9/4/2016 de http://go.galegroup.com/ps/retrieve.do?sort=DA-SORT&docType=Article&tabID=T002&prodId=GPS&searchId=R2&resultListType=RESULT_LIST&searchType=BasicSearchForm&contentSegment=¤tPosition=1&searchResultsType=SingleTab&inPS=true&userGroupName=up_web&docId=GALE|A367724623&contentSet=GALE|A367724623
- Marino, J. (2010). Actualización en tests neuropsicológicos de funciones ejecutivas. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 2(1), 34-45.
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). *A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology*. *BMC medicine*, 2(1), 1. Recuperado el 2/4/2016 de <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/2/13/COMMENTS/abstract/>
- Milev, P., Ho, B. C., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 495-506.
- Moreno-Íñiguez, M., Ortuño, F., Millán, M., Soutullo, C. A. & Cervera-Enguix, S. (2007). Perseverative error in schizophrenia: correlation with cortical blood flow by SPECT. *Actas Esp Psiquiatr*, 35(1), 20-28. Recuperado el 11/4/2016 de https://www.researchgate.net/profile/Felipe_Ortuno/publication/6483553_Pe

[rseverative error in schizophrenia correlation with cortical blood flow by SPECT/links/0c9605182936ce18ed000000.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700000/pdf/0c9605182936ce18ed000000.pdf)

Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O. & Melbye, M. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 340(8), 603-608. Recuperado el 2/4/2016 de <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199902253400803>

Novella, E. J., & Huertas, R. (2010). *El síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la conciencia moderna: Una aproximación a la historia de la esquizofrenia. Clínica y Salud*, 21(3), 205-219. Recuperado el 2/4/2016 de http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-52742010000300002&script=sci_arttext

Ojeda, N., Sánchez, P., Elizagárate, E., Yöller, A.B., Ezcurra, J., Ramírez, I., & Ballesteros, J. (2007). Evolución de los síntomas cognitivos en la esquizofrenia: una revisión de la literatura. *Actas Esp Psiquiatr*, 35(4), 263-270.

Orellana, G., Slachevsky Ch, A., & Silva, J. R. (2006). Modelos neurocognitivos en la esquizofrenia: Rol del córtex prefrontal. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 44(1), 39-47. Recuperado el 10/05/2016 de http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-92272006000100005&script=sci_arttext&tlng=e

Organización Mundial de la Salud (2015). *Esquizofrenia*. Recuperado el 2/4/2016 de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es>

Palmer, B. A., Pankratz, V. S. & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of general psychiatry*, 62(3), 247-253.00. Recuperado el 2/4/2016 de <http://archneur.jamanetwork.com/data/Journals/PSYCH/5209/yoa30538.pdf>

- Pardo, V. (2005). Trastornos cognitivos en la esquizofrenia I. Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: puesta al día. *Rev Psiquiatr Urug*, 69(1), 71-83. Recuperado el 10/4/2016 de http://www.mednet.org.uy/~spu/revista/jun2005/04_edm_02.pdf
- Rojas, L. G., Santos, P. M. & Sánchez-Pedreño, F. O. (2005). Ejecución del WCST en pacientes con esquizofrenia: influencia de variables clínicas y de la lateralidad manual. *Actas Esp Psiquiatr*, 33(3), 173-179.
- Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral cortex*, 10(3), 284-294. Recuperado el 11/4/2016 de <https://cercor.oxfordjournals.org/content/10/3/284.full>
- Saha, S., Chant, D. & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?. *Archives of general psychiatry*, 64(10), 1123-1131. Recuperado el 2/4/2016 de <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=210034&resultclick=1>
- Salvador, J. & Cortés, J. F. (2000). ¿Qué significado neuropsicológico tiene la perseveración de los pacientes con esquizofrenia paranoide en el Wisconsin Card Sorting Test?. *Salud mental*, 23(4), 28-37.
- Slachevsky Ch, A., Pérez J, C., Silva C, J., Orellana, G., Prenafeta, M. L., Alegria, P., & Peña G, M. (2005). Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 43(2), 109-121.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M. & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 88(6), 510-518.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*, 63(3-4), 289-298.

- Sullivan, P.F., Owen, M.J., O' Donovan, M.C. & Freedman, R. (2007). Genetics. En Lieberman, J. A., Stroup, T. S., & Perkins, D. O. (Eds.). *The American psychiatric publishing textbook of schizophrenia* (pp. 39-58). USA: American Psychiatric Pub.
- Tienari, P., Wynne, L. C., Sorri, A., Lahti, I., Läksy, K., Moring, J., ... & Wahlberg, K. E. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *The British Journal of Psychiatry*, 184(3), 216-222. Recuperado el 10/05/2016 de <http://bjp.rcpsych.org/content/184/3/216.full>
- Weiser, M., Van Os, J. I. M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Nahon, D., Kravitz, E. & Davidson, M. (2007). Social and cognitive functioning, urbanicity and risk for schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 191(4), 320-324.