UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA

DESARROLLO DE LA BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA SANTANDER

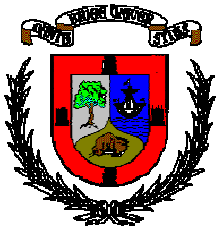
UN INSTRUMENTO PARA VALORAR EL RENDIMIENTO COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA

AUTOR: DAVID GIL SANZ

SANTANDER, 2013

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA



DESARROLLO DE LA BATERIA NEUROPSICOLÓGICA SANTANDER

UN INSTRUMENTO PARA VALORAR EL RENDIMIENTO COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA

Tesis Doctoral presentada por

David Gil Sanz

Dirigida por:

Prof. Jesús Artal Simón

Dr. Ismael Lastra Martínez

A Ana,

por la constancia en el ánimo para terminar esta tesis

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas:

- En primer lugar, a todos y cada uno de los 100 pacientes que han participado en el estudio, por mostrar una comprensión y paciencia infinitas en la aplicación de las pruebas neuropsicológicas.
- A mis directores de tesis, Ismael Lastra y Jesús Artal, por su apoyo y supervisión constantes. También a Andrés Herrán, por acompañarme un trecho del camino.
- A las psicólogas del Hospital Aita-Menni y de los Centros de Rehabilitación Psicosocial de Torrelavega y de Santander, que se han implicado en la administración de la Batería Neuropsicológica Santander como si fuera un trabajo propio. En especial a Rosario Bengochea, Mar Fernández y Marta Arrieta.
- Al Instituto de Investigaciones Psiquiátricas, en especial a Eduardo González y Javier Ballesteros, sin cuyo apoyo y asesoramiento bibliográfico y estadístico habría sido imposible terminar esta tesis.
- A mis padres, que siempre respetaron mi vocación de psicólogo y pusieron la primera piedra para que pudiera desarrollar mi actual profesión.

INDICE

1. Introducción 1

1.1. Desarrollo histórico ……...…….. 2

1.2. Datos sobre esquizofrenia ……...……. 6

1.2.1. Epidemiología …….....……. 6

1.2.1.1. Prevalencia e incidencia ……...…..……. 6

1.2.1.2. Sexo ……...…..…….. 7

1.2.1.3. Distribución geográfica …….……...…….... 9

1.2.2. Etiología de la esquizofrenia …….……...……...…….. 10

1.2.2.1. Factores biológicos …….……..…... 10

1.2.2.1.1. Hipótesis de los neurotransmisores …….…….……. 10

1.2.2.1.2. Anomalías estructurales …….……...……. 11

1.2.2.1.3. Cambios funcionales …….……...…..… 12

1.2.2.1.4. Anomalías neurológicas menores …….……...….. 13

1.2.2.2. Genética ……...…..……... 14

1.2.2.3. Factores ambientales …….……... 15

1.2.2.3.1. Período prenatal ……...…….……...…….. 15

1. 2.2.3.2. Período perinatal: complicaciones obstétricas ……...……...… 18

1.2.2.3.3. Factores psicosociales: modelo de la vulnerabilidad ……...……. 19

1.2.3. Déficit cognitivos …….……...…….……. 23

1.2.3.1. Etapas del estudio cognitivo …… 23

1.2.3.2. El estado actual de la investigación …….…… 24

1.2.3.2.1. Sexo …….……...……... 24

1.2.3.2.2. Edad de inicio …….……...……... 25

1.2.3.3. Criterio diagnóstico de la esquizofrenia ….……. 25

1.2.3.4. Endofenotipo de la esquizofrenia ……...…… 32

1.2.3.5. Relación con el funcionamiento psicosocial ……..……...……. 33

1.2.3.6. Deterioro generalizado versus déficit específicos ……..…….. 34
1.3. Áreas específicas de deterioro …….…….……..…… 36
1.3.1. Atención y Vigilancia …….……..……... 36
1.3.1.1. Neuropsicología de la atención …….…….....…… 36
1.3.1.2. Evaluación de la atención ……...……....……...…… 37
1.3.1.2.1. Atención selectiva …….....……...…….. 37
1.3.1.2.2. Atención sostenida …….……...……. 39
1.3.1.3. Esquizofrenia y atención …….……...…...……. 40
1.3.1.3.1. Relación con el deterioro cognitivo ……...……...…..…… 42
1.3.1.3.2. Relación con la sintomatología ……....……. 43
1.3.1.3.3. Relación con el funcionamiento psicosocial ……...……. 43
1.3.2. Memoria …….…….……...……... 45
1.3.2.1. Neuropsicología de la memoria operativa ……...…… 45
1.3.2.2. Evaluación de la memoria operativa ……..…….…… 47
1.3.2.2.1. Memoria operativa verbal ……...…….. 47
1.3.2.2.2. Memoria operativa visual …….……...……. 48
1.3.2.3. Esquizofrenia y memoria ……. 49
1.3.2.3.1. Relación con el deterioro cognitivo ……...…….……. 50
1.3.2.3.2. Relación con la sintomatología …….…….…...……. 51
1.3.2.3.3. Relación con el funcionamiento psicosocial …….……...……. 51
1.3.3. Aprendizaje verbal.…….……...……... 52
1.3.3.1. Neuropsicología del aprendizaje verbal... ……...…...…….…… 52
1.3.3.2. Evaluación del aprendizaje verbal ……..…….…… 53
1.3.3.3. Esquizofrenia y aprendizaje verbal ……...…….….. 55
1.3.3.3.1. Relación con el deterioro cognitivo ……...……...…..…… 56
1.3.3.3.2. Relación con la sintomatología …….…...…..…… 57
1.3.3.3.3. Relación con el funcionamiento psicosocial ……...…….…. 57

1.3.4. Funcionamiento ejecutivo ……..……..……... 58
1.3.4.1. Neuropsicología del funcionamiento ejecutivo ……...…...…… 58
1.3.4.2. Evaluación del funcionamiento ejecutivo ……..……..…… 59
1.3.4.3. Esquizofrenia y funcionamiento ejecutivo …….…… 64
1.3.4.3.1. Relación con el deterioro cognitivo ……...……...…… 65
1.3.4.3.2. Relación con la sintomatología ……....……. 66
1.3.4.3.3. Relación con el funcionamiento psicosocial ……....……. 67
1.3.5. Teoría de la Mente …….…….……... 68
1.3.5.1. Neuropsicología de la teoría de la mente ……....…....…… 69
1.3.5.2. Evaluación de la teoría de la mente ..……..…….…… 69
1.3.5.3. Esquizofrenia y teoría de la mente …….……....……. 72
1.3.5.3.1. Relación con el deterioro cognitivo ……...…….……...…… 73
1.3.5.3.2. Relación con la sintomatología …….……....……. 74
1.3.5.3.3. Relación con el funcionamiento psicosocial ……....……. 75
1.3.5.3.4. Déficit en teoría de la mente: ¿rasgo o estado? ……...…...……... 76
1.3.2.3.5. Revisión crítica de los estudios ……....……. 77
1.3.6. Percepción de emociones …….……..……...……... 79
1.3.6.1. Neuropsicología de la percepción de emociones ……....…...…… 80
1.3.6.2. Evaluación de la percepción de emociones ……..…...…… 82
1.3.6.2.1. Pruebas con estímulos visuales ……...…….…….. 82
1.3.6.2.2. Pruebas con estímulos auditivos ..……....…….…… 84
1.3.6.3. Esquizofrenia y percepción de emociones …….…….…… 85
1.3.6.3.1. Déficit específico ……...……...…….…… 87
1.3.6.3.2. Déficit en el procesamiento facial ……....……...……. 88
1.3.6.3.3. Deterioro cognitivo generalizado ……....……. 89
1.3.6.3.4. Relación con la sintomatología ……....…… 90
1.3.6.3.5. Relación con el funcionamiento psicosocial ……....…….. 91

1.3.6.3.6. Revisión crítica de los estudios ……..…….…… 92
1.3.7. Proyecto MATRICS ……..…….……..…….. 94
1.3.7.1. Identificación de las áreas cognitivas ….……. 94
1.3.7.2. Selección de los tests …….…….. 96
1.4. Pruebas de evaluación cognitiva ……...……. 100
1.4.1. Pruebas de lápiz y papel ……..……..... 100
1.4.1.1. MATRICS Consensus Cognitive Battery …….…..……... 100
1.4.1.2. Brief Cognitive Assessment …….…… 101
1.4.1.3. Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia …….…… 102
1.4.1.4. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status ……... 103
1.4.1.5. Batería CATIE …….…….. 104
1.4.1.6. Screen for Cognitive Impairment in Schizophrenia 105
1.4.1.7. Schizophrenia Cognition Rating Scale ……...…….. 106
1.4.2. Pruebas informatizadas ……..…..……. 107
1.4.2.1. COGLAB ……..…….. 107
1.4.2.2. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery …….…… 108
1.4.2.3. Mindstreams ……..…….……... 109
1.4.2.4. Computerized Neurocognitive Scanning …….…….. 111
1.4.2.5. CogTest Battery ……...…….……. 111
1.4.3. Revisión crítica de los instrumentos de evaluación …….……...…… 113
2. Justificación .....…… 115
3. Objetivos e hipótesis 117
4. Material y método ……...……. 120
4.1. Descripción de las pruebas utilizadas …… 121
4.1.1. Batería Neuropsicológica Santander ……...…… 121
4.1.1.1. Introducción ……....…… 121
4.1.1.2. Interfaz ……....…… 122

4.1.1.3. Áreas evaluadas y pruebas utilizadas 123
4.1.1.3.1. Atención y vigilancia 123
4.1.1.3.2. Velocidad de procesamiento 124
4.1.1.3.3. Memoria operativa 124
4.1.1.3.4. Memoria y aprendizaje verbal 125
4.1.1.3.5. Funcionamiento ejecutivo 126
4.1.1.3.6. Razonamiento no verbal 127
4.1.1.3.7. Cognición social 128
4.1.2. Test Barcelona 129
4.1.3. Escala PANSS 131
4.2. Análisis estadísticos 132
4.2.1. Pruebas de normalidad 132
4.2.2. Diferencias entre muestras 132
4.2.3. Fiabilidad y validez 132
4.2.4. Relación entre pruebas de la Batería 133
4.2.5. Diferencias según género 134
5. Resultados 136
5.1. Comparación entre muestras 136
5.1.1. Variables sociodemográficas 136
5.1.2. Variables clínicas 136
5.1.3. Batería Neuropsicológica Santander 136
5.2. Pautas de corrección 137
5.2.1. CPT 137
5.2.2. Torre de Londres 138
5.3. Fiabilidad test-retest 139
5.4. Validez 139
5.5. Relación entre las pruebas de la Batería 140

5.6. Relación con variables sociodemográficas 140
5.6.1. Sexo 140
5.6.2. Edad de los pacientes 140
5.6.3. Años de educación 141
5.6.4. Estado civil 141
5.7. Relación con variables clínicas 142
5.7.1. Escala PANSS 142
5.7.2. Antecedentes familiares 142
5.7.3. Edad de inicio de la enfermedad 143
5.7.4. Años de evolución 143
5.8. Diferencias según género 144
5.8.1. Años de educación 144
5.8.2. Edad de inicio de la enfermedad 144
5.8.3. Sintomatología 144
6. Discusión 146
6.1. Hipótesis planteadas 147
6.2. Diferencias según género 165
6.3. Limitaciones 166
7. Conclusiones 168
8. Tablas 172
9. Bibliografía 191
10. Anexos 254

1. Introducción

1.1. DESARROLLO HISTÓRICO

En el año 1911 el psiquiatra suizo Eugene Bleuler fue el primero en utilizar el término esquizofrenia. Recogía de esta manera la descripción realizada con anterioridad por Kraepelin sobre la demencia precoz, una enfermedad que para este autor se caracterizaba por tener un inicio florido, habitualmente en la adolescencia o la juventud, y con un curso crónico marcado por el deterioro social y funcional. Bleuler integró el enfoque orgánico de Kraepelin con la importancia concedida por Meyer a la influencia del ambiente en el desarrollo de las enfermedades mentales. Para Bleuler, la demencia precoz no hacía referencia a una sola entidad diagnóstica, sino que se trataba de un grupo de enfermedades cuyo síntoma común consistía en una escisión del funcionamiento mental de los pacientes. Esta escisión se daba, en particular, entre la cognición y el afecto. El acento en la pérdida de integración entre funciones mentales es lo que dio lugar al nuevo término de esquizofrenia, "he llamado esquizofrenia a la demencia precoz porque, como espero demostrar, la dislocación de las diversas funciones psíquicas es uno de sus caracteres más importantes". Bleuler consideró los delirios y las alucinaciones como síntomas secundarios de la esquizofrenia, dando una mayor importancia a la pérdida de asociaciones en el lenguaje, los déficit motivacional y atencional, y la incongruencia afectiva.

Sin embargo, la descripción ofrecida por Bleuler presentaba una serie de limitaciones, como la ausencia de unos criterios de pronóstico, y de unos rasgos propios y delimitadores de la enfermedad, lo que hizo que el término esquizofrenia se volviera ambiguo y tuviese distintos significados en diferentes países. En un intento de superar estos problemas, en el año 1959 Kurt Schneider publicó una lista de síntomas, denominados síntomas de primer orden, que facilitaba el diagnóstico de esquizofrenia. En ausencia de un trastorno orgánico, un trastorno afectivo persistente, o una intoxicación por drogas, la presencia de uno de estos síntomas debía servir para identificar la esquizofrenia (figura 1).

Figura 1. Síntomas de primer orden de Schneider

A. Humor delirante

B. Experiencia deliarnte primaria

   1) Percepción delirante
   2) Intuición delirante

C. Sonorización del pensamiento o eco del pensamiento

D. Audición de voces

   1) Voces que se interpelan en forma de diálogo
   2) Vocen que acompañan con comentarios los actos del enfermo

E. Vivencias de influencia

   1) Sobre el pensamiento
   2) Sobre el propio cuerpo
   3) Sobre los sentimientos
   4) Sobre la voluntad
   5) Sobre las tendencias

F. Otras alteraciones del pensamiento

Estos síntomas han tenido una influencia notable en los sistemas diagnósticos desarrollados con posterioridad, como el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), y la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE). Los criterios diagnósticos del DSM, en su cuarta versión revisada, y de la CIE, en su décima versión, se exponen en las figuras 2 y 3 respectivamente.

Figura 2. Criterios diagnósticos de esquizofrenia según el DSM-IV-TR

A. Síntomas característicos*:* Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

   1) Ideas delirantes
   2) Alucinaciones
   3) Lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
   4) Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
   5) Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

   Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

B. Disfunción social y laboral: Durante una parte singnificativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Figura 3. Criterios diagnósticos de esquizofrenia según la CIE-10

A. Al menos uno de los síndromes, síntomas y signos listados en el apartado 1) o bien por los menos dos de los síntomas y signos listados en 2) deben haber estado presentes la mayor parte del tiempo durante un episodio de enfermedad psicótica de por lo menos un mes de duración (o algún tiempo durante la mayor parte de los días).

   1) Por lo menos uno de los siguientes síntomas:

      a) Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento.
      b) Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o pasividad, referidas claramente al cuerpo, a los movimientos de los miembros o a pensamientos, acciones o sensaciones específicas y percepciones delirantes.
      c) Voces alucinatorias que comentan la propia actividad o que discuten entre sí acerca del enfermo u otro tipo de voces alucinatorias procedentes de alguna parte del cuerpo.
      d) Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son propias de la cultura del individuo y que son inverosímiles, tales como las que se refieren a la identidad religiosa o política, a capacidades y poderes sobrehuanos (por ejemplo, ser capaz de controlar el clima o estar en comunicación con seres de otro mundo).

   2) Al menos dos de las siguientes:

      a) Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no muy estructuradas y fugaces, sn contenido afectivo claro, o de ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante al menos un mes.
      b) Neologismos, interceptación o bloqueo del curso del pensamiento, que dan lugar a incoherencia o lenguaje circunstancial.
      c) Conducta catatónica, tal como excitación, posturas características o flexibilidad cérea, negativismo, mutismo y estupor.
      d) Síntomas «negativos», tales como marcada apatía, empobrecimiento de la expresión verbal y embotamiento o incongruencia de las respuestas emocionales (síntomas que suelen llevar al aislamiento social y a la disminución del rendimiento). Debe quedar claro que estos síntomas no se deben a depresión o medicación neuroléptica.

B. Criterio de exclusión más frecuente usado:

   1) Si en el enfermo se satisfacen también los criterios para un episodio maníaco (F30) o depresivo (F32), los criterios listados más arriba en A (1) y A (2), deben satisfacerse antes de haber aparecido el trastorno del humor.

   2) El trastorno no es atribuible a una enfermedad orgánica cerebral (en el sentido en que se especifica en F00-F09) o a intoxicación (F1x.0), dependencia (F1x.2) o abstinencia (F1x.3 y F1x.4) relacionadas con alcohol u otras drogas.

1.2. DATOS SOBRE ESQUIZOFRENIA

1.2.1. Epidemiología

1.2.1.1 Prevalencia e incidencia

La **prevalencia** hace referencia a la proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población en estudio. En estudios realizados en diferentes países, tanto desarrollados como en vías de desarrollo, la prevalencia en un año se sitúa en torno al 0'5%, y la prevalencia a lo largo de la vida aproximadamente en el 1% (Tsuang y Owen, 2002). El DSM-IV también ofrece estas cifras de prevalencia. Sin embargo, Saha, Chant, Welham y McGrath (2005) realizaron una revisión de 132 estudios, y concluyeron que se da una prevalencia anual en torno al 0'3% y una prevalencia a lo largo de la vida del 0'4%. En función de estos datos, estos autores afirman que la estimación entre el 0'5% y el 1% es una sobreestimación de la prevalencia real de la esquizofrenia, que debe ser modificada basándose en los datos empíricos que ofrecen los estudios. Asimismo, Saha et al encontraron que en los países en vías de desarrollo la prevalencia es menor que en los países desarrollados.

Algunos estudios ponen de manifiesto que se da una mayor prevalencia entre las clases sociales con menos recursos (Peen y Dekker, 2001; Curtis et al, 2006). Se han propuesto dos hipótesis para explicar estos datos. La primera postula que se trata de una población con más factores de riesgo asociados, como el menor acceso a recursos o un mayor consumo de tóxicos. En este caso, la clase social se vería como causa de la esquizofrenia, y se tomaría como prueba de la importancia de los factores ambientales en la etiología de la misma (Harrison, Gunnell, Glazebrook, Page y Kwiecinski, 2001). La segunda hipótesis es la que se conoce como teoría de la deriva social, que defiende que las personas que tienen esquizofrenia fracasan en la consecución de un estatus social y laboral, o bien incluso pierden el estatus ya adquirido, por lo que la pertenencia a clases sociales bajas sería una consecuencia más que una causa de la enfermedad (Silver, Mulvey y Swanson, 2002).

Por su parte, la **incidencia** se refiere al número de casos nuevos que se detectan durante un periodo de tiempo específico (generalmente, un año). En función de los estudios, la incidencia para la esquizofrenia varía del 0'15 al 0'42 por mil habitantes en un año (Jablenski, 2000; McGrath et al, 2004). Como ocurre en el caso de la prevalencia, la incidencia es la misma en diferentes áreas culturales y geográficas (Jablenski y Sartorius, 1988). La incidencia también puede entenderse como el riesgo de que una persona desarrolle una enfermedad a lo largo de toda su vida. Para la esquizofrenia, este tipo de incidencia se sitúa entre el 0'3% y el 2%, con una media en torno al 0'7% (Saha et al, 2005).

Estudios realizados en España, como el de Pelayo-Terán et al (2008) en Cantabria, hablan de una incidencia de 1'20 por diez mil para la población en edad de riesgo.

1.2.1.2 Sexo

La esquizofrenia afecta por igual a hombres y mujeres, si bien existe una gran controversia respecto a la influencia del género en su aparición y desarrollo. En general, se acepta que las mujeres tienen un inicio más tardío de la enfermedad, experimentan menor sintomatología negativa y más síntomas de tipo afectivo, presentan un mejor curso evolutivo y están más adaptadas socialmente. Sin embargo, algunos autores han encontrado datos que no apoyan estas conclusiones.

Numerosos estudios han documentado que en los varones la esquizofrenia aparece entre 3 y 5 años antes que en las mujeres (Leung y Chue, 2000; Usall, Haro, Ochoa, Márquez y Araya, 2002; Pelayo-Terán et al, 2008). Szymanski et al (1995) encontraron que la edad de inicio más frecuente para los varones es de los 21 a los 25 años, mientras que para las mujeres es de los 25 a los 32. El DSM-IV-TR recoge que "la edad media de inicio para el primer episodio psicótico de la esquizofrenia es la mitad de la tercera década de la vida en los varones y al final de esa década en las mujeres" (p. 288). Asimismo, dos meta-análisis conducidos por Aleman, Khan y Selten (2003), y por McGrath et al (2004), concluyen que los varones tienen una probabilidad mayor de desarrollar esquizofrenia a lo largo de su vida, con un riesgo relativo de 1'4 frente a las

mujeres. En el estudio realizado en Cantabria por Pelayo-Terán et al (2008), este riesgo fue de 1'6.

En cuanto a la sintomatología, varios autores han encontrado que los varones tienen una mayor incidencia de síntomas de tipo negativo, mientras que las mujeres se caracterizan por presentar más síntomas afectivos y rasgos paranoides (Leung y Chue, 2000; Atalay y Atalay, 2006).

Por último, se estima que las mujeres tienen un curso evolutivo más favorable que el de los varones, lo que facilita que también presenten una mejor adaptación socio-laboral (Vázquez-Barquero et al, 1999; Atalay y Atalay, 2006).

Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, hay estudios que encuentran resultados divergentes con los presentados hasta ahora. Algunos autores han expuesto que no hay diferencias significativas entre varones y mujeres ni en la edad de inicio (Kendler y Walsh, 1995; Murthy, Janakenfadomaiah, Gangadhar y Subbakrishna, 1998), ni en los síntomas predominantes (Kendler y Walsh, 1995; Usall et al, 2002). Angermeyer, Kühn y Goldstein (1990) realizaron un meta-análisis de 102 estudios sobre la evolución de la enfermedad, y concluyeron que la mitad encontraban una mejor evolución en las mujeres, mientras que la otra mitad no ofrecía diferencias destacables entre sexos.

Algunos autores destacan que la diferencia en la edad de inicio se da en los pacientes sin historia familiar de esquizofrenia, pero no en los que sí tienen antecedentes familiares (Albus y Maier, 1995; Naqvi, Khan y Faizi, 2005).

En una serie de estudios dirigidos por Häfner (Häfner, Behrens, De Vry y Gataz, 1991; Riecher-Rössler y Häfner, 2000), este autor concluye que la diferencia entre varones y mujeres en la edad de inicio podría explicarse por la hipótesis de los estrógenos, según la cual las mujeres estarían protegidas contra la esquizofrenia entre la pubertad y la menopausia por la alta cantidad de producción de estrógenos durante este periodo. El inicio más tardío de la enfermedad es lo que explicaría, a su vez, que las mujeres desarrollen una red social más amplia y consigan un funcionamiento social más adaptado. Por tanto, en opinión de estos autores, las diferencias en cuanto a ajuste

social, evolución y sintomatología, podrían ser un epifenómeno derivado de la edad de inicio y explicables también por la hipótesis de los estrógenos.

1.2.1.3. Distribución geográfica

Como ya se ha señalado, la esquizofrenia es una enfermedad que aparece en todos los países y en todos los contextos culturales. Sin embargo, diversos estudios llevados a cabo en países desarrollados ponen de relieve que hay una mayor prevalencia de la enfermedad en áreas urbanas en comparación con zonas rurales (Laursen, Munk-Olsen, Nordentoft y Bo Mortensen, 2007; Tandon, Keshavan y Nasrallah, 2008). En una revisión de 10 estudios sobre el efecto de la urbanicidad, Krabbendam y van Os (2005) constatan que la prevalencia de esquizofrenia en zonas urbanas es el doble que en zonas rurales. Estos resultados son independientes de otra serie de factores, como la estación del año de nacimiento, el abuso de drogas, o la clase social (Pelayo-Terán et al, 2008). En base a estos datos, Krabbendam y van Os concluyen que vivir en un área urbana es un factor que influye en la etiología de la esquizofrenia, y se toma como prueba de la importancia de los factores ambientales en la génesis del trastorno (McGrath et al, 2001).

A pesar de que se han propuesto varios factores que puedan explicar la diferencia entre las zonas urbanas y las rurales (mayor estrés y aislamiento, pobreza o carencia de vitamina D), no se ha llegado a ninguna conclusión determinante (Tandon et al, 2008).

Algunos estudios han aportado evidencias de que la interacción de la urbanicidad como factor de riesgo con la carga genética, actúa de manera sinérgica en el aumento de la probabilidad de desarrollar esquizofrenia (van Os, Hanssen, Bak, Bijl y Vollebergh, 2003; van Os, Pedersen y Mortensen, 2004).

1.2.2. Etiología de la esquizofrenia

Cornblatt, Obuchowski, Roberts, Pollack y Erlenmeyer-Kimling (1999) resumen la etiología de la esquizofrenia de la siguiente manera: "es probable que la enfermedad comience con una lesión o un defecto biológico temprano (prenatal), lo más probable de origen genético, aunque en algunos casos pueden estar implicados otros factores (infecciones o efectos medioambientales adversos); este defecto temprano conduce a una serie de anomalías cerebrales (la lesión). Aunque todavía no se ha identificado una lesión concreta, se cree que están implicadas anomalías estructurales, funcionales y bioquímicas. Se considera que estas anomalías causan una susceptibilidad subyacente, o vulnerabilidad, al inicio posterior de la enfermedad. La susceptibilidad se refleja a través del desarrollo en forma de déficit neurocognitivos leves u otro tipo de dificultades (por ejemplo: neuromotoras)". En este mismo sentido, Sullivan, Kendler y Neale (2003) realizaron una revisión de 12 estudios, y concluyeron que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo con una base genética fundamental, pero con una contribución significativa de factores ambientales.

1.2.2.1. Factores biológicos

1.2.2.1.1. Hipótesis de los neurotransmisores

1.2.2.1.1.1. Dopamina

La hipótesis de la dopamina afirma que los síntomas positivos de la esquizofrenia, tanto en las fases iniciales de la enfermedad como en las recaídas, se relacionan con una hiperactividad en la transmisión sináptica de la dopamina, en especial en las vías mesolímbicas y mesocorticales, y en el núcleo estriado (Seeman et al, 2006; Howes et al, 2007). Howes et al (2009) han constatado que, en sujetos con riesgo de desarrollar esquizofrenia, se observa una actividad incrementada de la dopamina antes del inicio del trastorno. A partir de estos datos, y teniendo en cuenta asimismo que dicha hiperactividad también se observa en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia (Huttunen et al, 2008), Howes et al concluyen que la hiperactividad dopaminérgica puede indicar un aumento de la vulnerabilidad a la enfermedad.

En apoyo a la hipótesis de la hiperdopaminergia, diferentes estudios han encontrado que antipsicóticos como la risperidona, la olanzapina o la clozapina, actúan ocupando los receptores D_1, D_2 y D_4 (Jardemark, Wadenberg, Grillner y Svensson, 2002; Tauscher et al, 2004; Seeman, 2006).

1.2.2.1.1.2. Serotonina

Las alteraciones en el sistema serotoninérgico también se han relacionado con la esquizofrenia, principalmente una menor densidad del receptor 5-HT2A (Harrison, 1999) y una mayor densidad del receptor 5-HT1A (Tauscher et al, 2002) en el cortex prefrontal. Asimismo, los niveles del receptor 5-HT1A en la amígdala se han asociado con la sintomatología negativa (Mössner et al, 2009). Por otro lado, algunos antipsicóticos atípicos presentan un efecto combinado sobre receptores de dopamina y de serotonina (Mamo et al, 2004), relacionándose los efectos beneficiosos de estos fármacos sobre las funciones cognitivas con un aumento del receptor 5-HT1A (Meltzer y Sumiyoshi, 2008).

1.2.2.1.1.3. Glutamato

La hipótesis del glutamato procede de las observaciones de que sustancias antagonistas de los receptores ionotrópicos NMDA, como la fenciclidina o la ketamina, pueden causar o exacerbar los síntomas positivos de la esquizofrenia (Lahti, Weiler, Tamara Michaedilis, Parwani y Tamminga, 2001).

1.2.2.1.2. Anomalías estructurales

En los pacientes con esquizofrenia se observan una serie de anomalías cerebrales, entre las que destacan un alargamiento de los ventrículos, así como una reducción del volumen y del peso del cerebro, observables desde la fase inicial de la enfermedad (Galderisi et al, 2000; Crespo-Facorro et al, 2009). También se han detectado anomalías relacionadas con la materia gris y blanca (Pantelis et al, 2003), las áreas prefrontales, las áreas temporales, el tálamo, los ganglios basales (Honea, Crow, Passingham y Mackay,

2005; Mamah et al, 2007), y el volumen y la forma de la amígdala y del hipocampo (van Erp et al, 2004; Yuii, Suzuki y Kurachi, 2007).

Shenton, Dickey, Frumin y McCarley (2001) realizaron una revisión de 193 estudios llevados a cabo entre 1988 y 2000, y concluyeron que las principales anomalías afectaban a los ventrículos (el alargamiento ventricular se detectó en el 80% de los estudios), las estructuras del lóbulo temporal medio incluyendo la amígdala, el hipocampo y el giro parahipocámpico (presentes en un 74% de los estudios), y las regiones del lóbulo temporal neocortical (en concreto, anomalías en el giro temporal superior se constataron en el 100% de los estudios). También se hallaron anomalías, aunque con menor grado de acuerdo, en el lóbulo parietal (en el 60% de los estudios) y el lóbulo frontal (en el 59%). Asimismo, se detectaron anomalías en estructuras subcorticales, como los ganglios basales, el cuerpo calloso y el tálamo.

Estas anomalías se han encontrado en sujetos con riesgo de desarrollar esquizofrenia (Job, Whalley, Johnstone y Lawrie, 2005; Rajarethinam, Upadhyaya, Tsou, Upadhyaya y Keshavan, 2007), así como en pacientes en fases prodrómicas, o que nunca han recibido medicación (Pantelis et al, 2003; Salgado-Pineda et al, 2003).

1.2.2.1.3. Cambios funcionales

Los estudios de neuroimagen han puesto de relieve que hay una actividad y conectividad anormal en los circuitos cerebrales que comprenden el cortex prefrontal y el lóbulo temporal (Ragland et al, 2004; Weiss et al, 2004). Salgado-Pineda et al (2004) han hallado una hipoactivación del hemisferio derecho, y de las áreas temporal, dorsolateral frontal y parietal inferior, así como del tálamo. También se han constatado cambios funcionales en la conexión entre los lóbulos frontal y prefrontal con el lóbulo temporal, que se ha relacionado con la aparición de síntomas de tipo positivo (Friston y Frith, 1995), y entre el lóbulo prefrontal medio y el circuito cortico-estriado-talámico (Siegel et al, 1993).

Como en el caso de las anomalías estructurales, los cambios funcionales se han hallado en sujetos con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia (Keshavan et al, 2002; Harris,

Whalley et al, 2004, Whalley et al, 2004), y en pacientes con un primer episodio psicótico (Harris, Yates et al, 2004). Whalley et al (2004) encontraron que los sujetos con alto riesgo que experimentaban síntomas psicóticos de tipo positivo tenían una hiperactivación del lóbulo temporal, frente a aquellos sujetos en riesgo que no llegaban a experimentar sintomatología positiva.

Como se comentará más adelante, tanto las anomalías estructurales como los cambios funcionales en diferentes regiones y circuitos cerebrales se han asociado con el bajo rendimiento cognitivo en tareas de atención, memoria o de funcionamiento ejecutivo. Andreasen (1997), por ejemplo, sostiene que el mal funcionamiento en la conexión entre zonas prefrontales, el núcleo talámico y el cerebelo, es el responsable del déficit cognitivo constatado en esquizofrenia. Bonilha et al (2008), en pacientes que no estaban tomando medicación antipsicótica, obtuvieron una relación del deterioro cognitivo con una reducción de la materia gris en el cortex prefrontal dorsolateral. También observaron una reducción de la materia gris en el giro temporal superior y en el cerebelo.

1.2.2.1.4. Anomalías neurológicas menores

Las anomalías neurológicas menores hacen referencia a alteraciones neurológicas sutiles que afectan a tres áreas principales: la integración sensorial, la coordinación motora y la realización de actos motores complejos. Numerosos estudios han comprobado que este tipo de anomalías son más frecuentes en pacientes con esquizofrenia que en la población general (Bachmann, Bottmer y Schröder, 2005; Thomann et al, 2008), y que no pueden considerarse un efecto secundario de la medicación, ya que se constatan en pacientes con diferentes dosis de antipsicóticos (Biswas, Malhotra, Malhotra y Gupta, 2007) y que nunca han sido medicados (Dazzan y Murray, 2002).

Varios estudios han relacionado la presencia de este tipo de anomalías con un mayor deterioro cognitivo (Arango, Bartko, Gold y Buchanan, 1999; Bersani, Clemente, Gherardelli y Pancheri, 2004; Biswas et al, 2007).

1.2.2.2. Genética

El riesgo de desarrollar esquizofrenia está directamente relacionado con la carga genética. Los familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de presentar la enfermedad que la población general. En concreto, se estima que los padres de un paciente presentan un riesgo de un 6%, los hermanos un 9%, los hijos de un padre con esquizofrenia un 13%, los hijos de ambos padres con la enfermedad un 46%, y un hermano gemelo idéntico también un 46% (Gottesman, 1991, 1993). La heredabilidad de la enfermedad se sitúa entre un 60% y un 90% (Cardno et al, 1999; Sullivan et al, 2003).

Los estudios de alto riesgo con descendencia de padres con esquizofrenia han encontrado que el porcentaje de hijos que desarrollan la enfermedad varía del 8% (Erlenmeyer-Kimling et al, 1995) al 21% (Mednick, Parnas y Schulsinger, 1987). Carter, Schulsinger, Parnas, Cannon y Mednick (2002) realizaron un estudio sobre variables que predecían el desarrollo de esquizofrenia, y encontraron que la carga genética era una variable significativa, junto con el ambiente familiar y una conducta disruptiva en la escuela.

La influencia de la genética también se ha comprobado mediante estudios de adopción, en los que se ha constatado que los hijos biológicos de pacientes que tienen esquizofrenia y son dados en adopción mantienen el riesgo de desarrollar la enfermedad, independientemente del ambiente familiar en el hogar de sus padres adoptivos (Ingraham y Kety, 2000). Tienari et al (2004) comprobaron que la influencia de una familia desestructurada para el posterior desarrollo de esquizofrenia, sólo se daba en aquellos niños que tenían un riesgo genético previo.

Se han llevado a cabo numerosos estudios con el objetivo de identificar los genes que pueden estar implicados en la transmisión de la esquizofrenia (Buxbaum et al, 2008; Deng et al, 2008). Entre los genes candidatos, se han propuesto el gen receptor de dopamina D2, D3 y D5 (Williams et al, 1998; Muir et al, 2001; Glatt, Faraone y Tsuang, 2003), y el gen receptor de serotonina 5-HT-$_{2A}$ (Abdolmaleky, Faraone, Glatt y Ysuang, 2004; Golimbet, Lavrushina, Kaleda, Abramova y Lezheiko, 2007).

En opinión de Wong y Van Tol (2003), es difícil "determinar si los cambios en la expresión de los genes son un rasgo primario de la enfermedad, si se derivan del tratamiento antipsicótico, o si son secundarios a la patofisiología principal de la esquizofrenia". Estos autores consideran que la etiología de la esquizofrenia responde a un modelo poligénico, según el cual la interacción de multiples genes, cada uno teniendo un pequeño efecto, aumenta la vulnerabilidad a la enfermedad.

1.2.2.3. Factores ambientales

A pesar de ser evidente el riesgo incrementado por la carga genética, este factor no puede explicar por sí mismo el desarrollo de la esquizofrenia, ya que cerca del 60% de los pacientes no tienen historia familiar del trastorno (Gottesman y Erlenmeyer-Kimling, 2001). Johnstone, Russell, Harrison y Lawrie (2003), en su estudio sobre factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, concluyen que algunos sujetos con una alta vulnerabilidad genética no acababan teniendo la enfermedad y que, en cierta medida, "variables ambientales modificables, como el uso de drogas, y acontecimientos vitales importantes, son factores relevantes para el desarrollo del trastorno". Diferentes autores proponen que el desarrollo de la esquizofrenia se debe a una interacción entre factores genéticos y factores ambientales (Mednick et al, 1987; Carter et al, 2002; Sullivan et al, 2003; Keshavan et al, 2005).

Se pueden diferenciar tres tipos de factores ambientales: los que afectan al período prenatal, los que ocurren en el período perinatal y los que le suceden al sujeto a lo largo de su vida. Estos últimos se tratarán en el apartado modelo de la vulnerabilidad.

1.2.2.3.1. Período prenatal

1.2.2.3.1.1. Edad del padre

El aumento de la edad media de la paternidad se baraja como un factor que aumenta el riesgo de aparición de la esquizofrenia. Diferentes autores han encontrado que una edad del padre por encima de los 45 o los 50 años constituye un factor de riesgo

independiente de otros factores, tales como la edad de la madre, la historia familiar de esquizofrenia, el nivel socioeconómico o las complicaciones obstétricas (Malaspina et al, 2001; Sipos et al, 2004; Laursen et al, 2007). En el estudio de Sipos et al (2004), el 15'5% de los casos que desarrollaron esquizofrenia tenían un padre con edad avanzada, mientras que en el de Malaspina et al (2001) este porcenataje fue del 24'5%.

Byrne, Agerbo, Ewald, Eaton y Mortensen (2003) sostienen que la edad del padre es un factor de riesgo especialmente significativo en el caso de las mujeres. En un estudio más reciente, Petersen, Mortensen y Pedersen (2011) matizan que la relación entre la edad avanzada del padre y el riesgo de esquizofrenia se da sólo para el primogénito, y no para el resto de hijos.

1.2.2.3.1.2. Mes de nacimiento

Los meses de invierno y primavera se asocian con un incremento del riesgo de desarrollar esquizofrenia de entre el 5% y el 8% (Torrey, Miller, Rawlings y Yolken, 1997; Mortensen et al, 1999). Davies, Welham, Chant, Torrey y McGrath (2003) compararon los meses de nacimiento de 126.196 pacientes y 86.605.807 sujetos control, y encontraron una correlación pequeña pero positiva entre nacer en invierno o primavera y desarrollar esquizofrenia. Los estudios no han puesto de relieve cuál puede ser la causa de este hecho, aunque Suvisaari, Haukka y Lönnqvist (2004) concluyen que no se debe a un factor de riesgo genético o ambiental que actúe independientemente de la confluencia de otros factores de riesgo.

1.2.2.3.1.3. Infecciones virales

Son numerosos los estudios que han comprobado que el riesgo aumenta significativamente en hijos de madres que han tenido alguna infección durante el segundo trimestre de embarazo, como la gripe, la rubeola o la toxoplasmosis (Brown et al, 2001; Stephan, Travis y Murray, 2002; Brown et al, 2005).

1.2.2.3.1.4. Anomalías físicas menores

Las anomalías físicas menores son pequeñas alteraciones de características físicas menores, como la macroglosia, el paladar muy arqueado o los lóbulos de las orejas pegados, y que son consecuencia de una alteración prenatal en el desarrollo del tubo ectodérmico (Obiols y Vicens-Vilanova, 2003). En una revisión realizada por Franco, Valero y Labad (2010), estos autores concluyeron que los pacientes con esquizofrenia presentan mayor prevalencia de este tipo de alteraciones en cabeza, ojos, orejas, boca, manos y pies en comparación con sujetos control sanos.

Ismail, Cantor-Graae y McNeil (2000) estudiaron la relación entre las anomalías físicas menores y el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia, y no encontraron ninguna asociación.

1.2.2.3.1.5. Acontencimientos estresantes

La ocurrencia de algún acontecimiento estresante, especialmente durante el primer trimestre de embarazo, aumenta el riesgo de esquizofrenia (van Os y Selten, 1998; Khashan et al, 2008). En el estudio de Khashan et al (2008), la muerte de un familiar en el primer trimestre mostró una relación significativa con la aparición posterior de esquizofrenia. Los hechos estresantes durantes los otros dos trimestres del embarazo, o durante los seis meses previos al mismo, no se relacionaron con el desarrollo de la enfermedad. Los autores encuentran que el riesgo es independiente de otra serie de factores, como el sexo de los hijos, el lugar de nacimiento, la historia familiar de enfermedades mentales o la edad de la madre. Durante el segundo trimestre de embarazo se encontró relación con la exposición de la madre a alguna enfermedad grave en parientes cercanos, aunque no era tan significativo.
Jones, Rantakallio, Hartikainen, Isohanni y Sipila (1998), en un estudio realizado sobre una población de más de 11.000 personas, encontraron que sufrir una depresión durante el sexto o séptimo mes de embarazo aumentaba el riesgo de que los hijos tuvieran esquizofrenia.

1.2.2.3.1.6. Mala nutrición

La mala nutrición de la madre durante el periodo de gestación también se ha relacionado con un aumento de la vulnerabilidad a la esquizofrenia (Brown y Susser, 2008; Xu et al, 2009). Brown y Susser (2008) proponen que algunos de los nutrientes cuya carencia explicaría esta relación son la vitamina D, el hierro, el ácido fólico y los ácidos grasos. Picker y Coyle (2005), realizaron una revisión de los artículos publicados sobre el ácido fólico y también concluyeron que su déficit durante el embarazo se relaciona con el desarrollo posterior de esquizofrenia.

1.2.2.3.2. Período perinatal: complicaciones obstétricas

Aproximadamente un 20% de pacientes presenta algún tipo de complicación obstétrica, tales como hipoxia, bajo peso y tamaño al nacer o retraso del crecimiento fetal (Cannon, 1996; Jones et al, 1998; Cannon, Jones y Murray, 2002). Cantor-Graae, Ismail y McNeil (2000), en un estudio realizado con 55 pacientes, encontraron que más de la mitad de la muestra había tenido algún tipo de complicación en el momento del parto. Asimismo, los sujetos que han sufrido complicaciones obstétricas presentan un 50% más de probabilidad de desarrollar algún trastorno del espectro esquizofrénico (Geddes et al, 1999). Varios autores establecen una relación entre la existencia de complicaciones obstétricas y el inicio temprano de la esquizofrenia (Hultman, Sparén, Takei, Murray y Cnattingius, 1997; Rosso et al, 2000). Hultman et al (1997) creen que esta relación se da especialmente en el caso de los varones.

Por su parte, Jones, Gallagher, Moss y McFalls (2011) encontraron una relación entre la presencia de complicaciones obstétricas y el desarrollo de sintomatología negativa, aunque en su estudio esta asociación sólo se daba en los pacientes pertenecientes a una clase social baja.

1.2.2.3.3. Factores psicosociales: Modelo de la vulnerabilidad

El modelo más aceptado en la actualidad sobre la etiología de la esquizofrenia es el conocido como modelo de la vulnerabilidad, que considera que tanto los factores bilógicos como los factores ambientales y psicosociales, están implicados en el desarrollo de la esquizofrenia (Broome et al, 2005). Aunque estos factores no están claramente identificados, dos de los que se han propuesto son la percepción de aislamiento y rechazo social, y las situaciones de adversidad, como la probreza (van Os, Driessen, Gunther y Delespaul, 2000; Cantor-Graae, 2007). En general, si bien se reconoce su influencia en el desarrollo de la enfermedad, no se ha podido determinar una relación causal de este tipo de factores (Kirkbride et al, 2007).

1.2.2.3.3.1. Acontecimientos traumáticos en la infancia y adolescencia

La vivencia de situaciones traumáticas, tanto en la infancia como en la adoslecencia, se considera un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia. Entre estas situaciones destacan el abuso físico y sexual (De Loore et al, 2007; Shevlin, Dorahy y Adamson, 2007; Kelleher et al, 2008) el bullying, como víctima y como abusador (De Loore et al, 2007; Kelleher et al, 2008), la vivencia de violencia doméstica (Kelleher et al, 2008) y la pérdida de alguno de los progenitores (Morgan et al, 2007). Yuii et al (2007) concluyen que los hechos acaecidos antes de los 11 o de los 13 años son los que más aumentan el riesgo de desarrollar esquizofrenia en la edad adulta.

De Loore et al (2007), en un estudio con adolescentes entre 13 y 16 años, encontraron una relación entre los acontecimientos traumáticos y la aparición de síntomas de tipo psicótico dos años más tarde. Esta relación era mayor cuanto más grave era el hecho traumático; sin embargo, los acontecimientos menos graves pero continuados (como el bullying en forma leve) también se asociaron con la aparición de síntomas psicóticos, por un efecto de acumulación de experiencias negativas (Shevlin et al, 2007). Kelleher et al (2008) señalan que el efecto acumulativo se extiende a otra serie de factores de riesgo ambientales, como las complicaciones obstétricas o el abuso de cannabis, y que la interacción de todos estos factores es lo que probablemente acaba precipitando la crisis psicótica.

Diversos autores defienden que, al igual que en el caso de la vivencia de discriminación en inmigrantes (Cooper et al, 2008), la repetición de experiencias negativas provoca que el sujeto desarrolle unos esquemas negativos sobre sí mismo y sobre los demás que facilitan la aparición de delirios de tipo paranoide (Bentall, Corcoran, Howard, Blackwood y Kinderman, 2001; De Loore et al, 2007). Desde esta línea de investigación, se habla de una vulnerabilidad "cognitiva" para el desarrollo de esquizofrenia.

Morgan y Fisher (2007) opinan que hay que ser cautos respecto a la relación entre la vivencia de acontecimientos traumáticos y la aparición de síntomas psicóticos, ya que después de revisar la literatura existente concluyen que no hay estudios suficientes que apoyen una relación causal, si bien no rechazan que pueda haber cierta influencia.

1.2.2.3.3.2. Acontecimientos vitales

Brown llevó a cabo los primeros estudios sobre la influencia de los acontecimientos vitales en la génesis de la esquizofrenia, encontrando que había una relación entre el inicio del episodio psicótico y la ocurrencia de hechos estresantes en las tres semanas previas (Brown y Birley, 1968; Brown, Harris y Peto, 1973). Estudios posteriores han corroborado estos datos (Pallanti, Quercioli y Pazzagli, 1997; Ventura, Nuechterlein, Subotnik, Hardesty y Mintz, 2000), y han concluido que aproximadamente un mes antes del primer brote psicótico, o de una recaída, se puede identificar un acontecimiento vital que desencadena el episodio psicótico.

Otra serie de investigaciones, sin embargo, no encuentran una relación tan directa, y afirman que los hechos vitales tienen una influencia acumulativa durante un periodo mayor que va de los 6 a los 12 meses, pero que no se observa un aumento repentino de acontecimientos adversos en periodos más cercanos a la aparición de la crisis psicótica (Bebbington et al, 1993; Myin-Germeis, Krabbendam, Delespaul y van Os, 2003). van Os, Jones, Sham, Bebbington y Murray (1998) están de acuerdo con esta hipótesis, y sostienen que puede haber una interacción entre la predisposición genética y la influencia del ambiente, de manera que aquellos sujetos con carga genética también presentan una mayor predisposición para vivir en ambienes estresantes. La interacción de ambos factores conduciría al desarrollo de la esquizofrenia. Myin-Germeis et al

(2003) consideran que la exposición frecuente a hechos estresantes aumenta la reactividad emocional de los sujetos ante este tipo de acontecimientos en su vida diaria, y una alta reactividad emocional puede constituir un factor que aumente la vulnerabilidad a la esquizofrenia.

Raune, Bebbington, Dunn y Kuipers (2006) establecieron una relación entre el tema de los delirios en sujetos con un primer episodio psicótico, y el tipo de acontecimientos experimentados en el año previo. Los delirios de grandeza mostraron una relación negativa con la ocurrencia de algún tipo de pérdida, mientras que los hechos de tipo intrusivo se relacionaron con los delirios de persecución.

1.2.2.3.3.3. Migración

Diferentes estudios han encontrado un elevada incidencia de esquizofrenia entre población inmigrante, tanto en la primera como en la segunda generación, entendiento como segunda generación los sujetos que nacen en el país de residencia pero con uno o ambos padres inmigrantes (Hutchinson y Haasen, 2004; Coid et al, 2008; Pinto, Ashworth y Jones, 2008). Cantor-Graae y Selten (2005) llevaron a cabo un meta-análisis de 18 estudios realizados en Australia, el Reino Unido, Dinamarca, Holanda y Suecia, y encontraron que entre inmigrantes de primera y segunda generación el riesgo de esquizofrenia era 2'9 veces mayor que entre la población general. Estos autores no encontraron ningún factor que pudiera explicar de manera fiable este dato, aunque defienden un modelo multifactorial en el que destacarían el aislamiento social y la vivencia de discriminación. Estos dos factores se ven apoyados por otras investigaciones, en las que se encuentra que el riesgo de esquizofrenia se incrementa en minorías étnicas que viven en zonas donde no hay demasiada población de la misma etnia (Hutchinson y Haasen, 2004; Veling et al, 2008). Coid et al (2008) también llegan a la misma conclusión al comprobar que el riesgo de esquizofrenia en el Reino Unido es menor entre los inmigrantes de origen asiático que entre los inmigrantes provenientes del Caribe. Estos autores opinan que esto se debe a que los inmigrantes asiáticos muestran mayor cohesión y mayor sentimiento de pertenencia al grupo.

Los factores socio-económicos, como la mayor tasa de desempleo entre la población inmigrante, junto con la percepción de discriminación, también se han relacionado con

el aumento de esquizofrenia en este grupo (Hjern, Wicks y Dalman, 2004; Cooper et al, 2008). Cooper et al (2008) también encontraron que los pacientes que habían desarrollado esquizofrenia informaban de mayor sensación de discriminación que aquellos sin esquizofrenia, independientemente de factores como la raza o el nivel socio-económico. Esta vivencia de rechazo no se relacionaba con síntomas psicóticos y, por tanto y según los autores, no podía interpretarse como una distorsión psicótica de la realidad, sino como una discriminación real. A partir de esta discriminación, los sujetos formarían un autoconcepto con esquemas negativos de infravaloración, lo que aumentaría la vulnerabilidad ante la esquizofrenia.

1.2.2.3.3.4. Consumo de cannabis

Hay una evidencia creciente de que el consumo de cannabis actúa como factor de riesgo para la aparición de síntomas psicóticos (Pelayo-Terán et al, 2008), en especial en sujetos con una predisposición genética a la esquizofrenia, e independientemente del riesgo relacionado con el consumo de otras sustancias, como el alcohol. Los resultados de los estudios apuntan a que se produce un efecto de "dosis-respuesta", de manera que un mayor consumo se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar sintomatología psicótica (Henquet et al, 2005; Roncero, Collazos, Valero y Casas, 2007). Asimismo, el consumo de cannabis se ha asociado con un inicio temprano de la esquizofrenia (Veen et al, 2004; Ongür, Lin y Cohen, 2009) y con una peor evolución de la enfermedad (Henquet et al, 2005; Verdoux, Tournier y Cougnard, 2005).

González-Pinto et al (2008) obtienen los mismos resultados con una muestra de pacientes españoles, y encuentran también un efecto de dosis-respuesta, ya que cuanto mayor era el consumo antes se producía el inicio de la enfermedad. En su estudio, el cannabis fue factor de riesgo indepedientemente de la influencia del consumo de otras drogas y de la variable género.

1.2.3. Déficit cognitivos

Las primeras descripciones realizadas de la esquizofrenia incluyeron los déficit cognitivos, aunque dieron mayor importancia a otro tipo de síntomas. Kraepelin (1919) describió como características de la demencia precoz la dificultad para mantener la atención fija, su fluctuación y la fijación excesiva de la misma (Pardo, 2005). Para este autor, el déficit atencional era la alteración neuropsicológica más frecuente, relacionándolo con la pérdida de interés y la falta de motivación. Sin embargo, dio mayor relevancia a los trastornos de la voluntad y de la emoción en la descripción de la enfermedad (Cuesta, Peralta, Zarzuela y Grupo Psicost, 2000).

Bleuler (1911) estructuró los fenómenos psicopatológicos de la esquizofrenia en síntomas fundamentales y accesorios, primarios y secundarios; y relegó las alteraciones cognitivas a un segundo plano. Para Bleuler los trastornos de la atención eran secundarios a la falta de motivación. Ni Kraepelin ni Bleuler hablan de alteraciones destacables en la memoria y en la percepción.

Schneider (1975) consideró que las funciones cognitivas no estaban afectadas de manera importante en la esquizofrenia. Para él los síntomas de primer rango eran los trastornos de la sensopercepción y del pensamiento.

1.2.3.1. Etapas del estudio cognitivo

A partir de los años 70 cobra relevancia el estudio del rendimiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia, dando lugar a un número ingente de publicaciones sobre neurocognición. Cuesta, Peralta y Zarzuela (1998a) distinguen tres etapas en la evolución de esta investigación.

1. La primera etapa comprende la década de los años 70, en la que los estudios se centraron en comparar el rendimiento de los pacientes con esquizofrenia con sujetos control sanos, pacientes con daño cerebral y otros trastornos psiquiátricos mediante la aplicación de baterías neuropsicológicas como la Batería Luria Nebraska, la Batería Halstead-Reitan y la Escala de Inteligencia de Wechsler. Estos estudios encontraron, por un lado, que los pacientes tenían un rendimiento más bajo que los

controles sanos en todas las medidas valoradas, y por otro, que los pacientes con un episodio agudo obtenían mejores rendimientos que los pacientes con esquizofrenia crónica, siendo el desempeño de estos últimos comparable al de los pacientes con daño cerebral.

2. La segunda etapa se desarrolla al inicio de la década de los años 80, y se caracteriza por la utilización de baterías neurocognitivas más flexibles que valoraban funciones cognitivas asociadas a regiones cerebrales específicas. Los datos hallados evidenciaron la alteración bilateral de las funciones fronto-temporales, y la conservación de las funciones parietales.

3. La tercera etapa comienza a finales de los años 80 y llega hasta el momento presente, por lo que nos podemos referir a esta etapa como el estado actual de la investigación.

1.2.3.2. El estado actual de la investigación

Durante los últimos treinta años la investigación se ha centrado en precisar el tipo de déficit característicos de la esquizofrenia, con la intención de delimitar un perfil de deterioro cognitivo propio de esta enfermedad. Asimismo, los estudios han intentado relacionar las alteraciones cognitivas con otra serie de variables, como el sexo de los pacientes, la edad de inicio del trastorno, los años de evolución, la sintomatología positiva y negativa y los antecedentes familiares. Por otro lado, se ha seguido investigando y precisando la relación entre los déficit cognitivos y las alteraciones morfológicas y funcionales de zonas específicas del cerebro.

1.2.3.2.1. Sexo

En relación al sexo de los pacientes, la revisión de la literatura existente no ofrece unas conclusiones claras. Algunos autores defienden que los hombres presentan un mayor deterioro que las mujeres en atención sostenida, lenguaje y funciones ejecutivas (Goldstein, Seidman, Santangelo, Knapp y Tsuang, 1994; Goldstein et al, 1998), mientras que otros postulan que son las mujeres las que tienen un peor rendimiento en

pruebas de memoria visual y orientación espacial (Perlick, Mattis, Stastny y Teresi, 1992; Lewine, Walker, Shuhett, Caudle y Haden, 1996). Finalmente, una tercera línea de investigación no encuentra ninguna diferencia entre géneros (Bilder et al, 2000; Friis, Sundet, Rund, Vaglum y McGlashan, 2002; Milev, Beng-Choon, Arndt y Andreasen, 2005; Pukrop et al, 2006), o bien argumenta que las diferencias halladas también se dan en la población general, por lo que no pueden considerarse diferencias específicas de la esquizofrenia (Leung y Chue, 2000).

1.2.3.2.2. Edad de inicio

Algunos estudios han encontrado una relación entre un inicio temprano de la enfermedad, en concreto antes de los 25 años, y un mayor deterioro cognitivo (Hoff et al, 1996; Lewine, Haden, Caudle y Shurett, 1997). Bellino et al (2004) llevaron a cabo un estudio con 96 pacientes, y observaron que aquellos con un inicio temprano mostraban déficit más pronunciados en atención sostenida y en el funcionamiento ejecutivo.

Sin embargo, en otra serie de investigaciones no se han confirmado estos resultados, y no se ha obtenido ninguna relación entre la edad del inicio de la enfermedad y el grado de deterioro cognitivo (Heaton et al, 1994; Gil et al, 2008).

1.2.3.3. Criterio diagnóstico de la esquizofrenia

Tomando en conjunto los hallazgos obtenidos, diferentes autores consideran el deterioro cognitivo como un rasgo característico de la esquizofrenia (Rund y Borg, 1999; Kelly, Sharkey, Morrison, Allardyce y McCreadie, 2000; Bowie y Harvey, 2005), que debería incluirse dentro de los criterios diagnósticos de la misma (Lewis, 2004; Keefe, 2008). Lewis (2004) propone que los déficit cognitivos se añadan al criterio B de los criterios diagnósticos para esquizofrenia del DSM-IV (ver figura 4), considerándolo de especial interés para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Keefe (2008) señala que en las futuras revisiones tanto del DSM como de la CIE, sería conveniente introducir el siguiente criterio: “un nivel de funcionamiento cognitivo que sugiere un deterioro grave

y/o un declive significativo, teniendo en cuenta el nivel educacional parental, familiar, y el estatus socioeconómico". Este autor considera que si el deterioro cognitivo se incluyera en los criterios diagnósticos, se convertiría en una variable que recibiría más atención, tanto en la evaluación como en el tratamiento, de la que recibe en la actualidad. Por último, Keefe opina que ayudaría a realizar un diagnóstico diferencial entre la esquizofrenia y los trastornos afectivos, afirmación que recibe el apoyo de otros autores (Galderisi, 2008; Möller, 2008). Galderisi (2008) cree que el criterio propuesto por Keefe debería ser más preciso en cuanto a las áreas cognitivas que muestran deterioro, y en el nivel de gravedad de dicho deterioro (ambos aspectos están incluidos en la propuesta de Lewis). Por su parte, Chong (2008) considera que sería útil complementar la propuesta de Keefe incluyendo la relación existente entre el deterioro cognitivo y el funcionamiento psicosocial de los pacientes con esquizofrenia.

Figura 4. Propuesta de Lewis sobre el deterioro cognitivo como criterio diagnóstico, modificación del criterio B del DSM-IV-TR (las modificaciones aparecen en cursiva)

Criterio B. Disfunción social / laboral / *cognitiva*: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales, el cuidado de uno mismo *o el funcionamiento cognitivo*, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alzanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral). *En adultos, si el deterioro cognitivo estaba presente de manera premórbida y no ha habido deterioro desde el inicio del trastorno, entonces el funcionamiento cognitivo debería estar macadamente por debajo de los niveles normales o esperados.*

El deterioro cognitivo en esquizofrenia se define como un deterioro grave de 2 o más de las 3 áreas siguientes del funcionamiento cognitivo:

1. *Atención o vigilancia (atención sostenida)*
2. *Memoria (habilidad para aprender nueva información o para recordar la información previamente aprendida)*
3. *Funcionamiento ejecutivo (razonamiento abstracto, resolución de problemas, planificación, iniciación, organización e inhibición de la respuesta, secuenciación, evaluación, o memoria operativa, por ejemplo, habilidad para manipular información almacenada en la memoria inmediata)*

Estos déficit pueden ocurrir dentro de un deterioro intelectual generalizado (por ejemplo, un cociente intelectual por debajo de la media) y de una capacidad reducida para procesar información.

Elvevag y Goldberg (2000) han propuesto desplazar el enfoque como característica principal de la esquizofrenia desde los síntomas psicóticos a las alteraciones de las funciones cognitivas. Esta idea se apoya en cuatro características del deterioro cognitivo: afecta a un alto porcentaje de pacientes, aparece antes del primer brote

psicótico, se mantiene estable a lo largo del curso de la enfermedad, y es independiente de otras variables.

A. Afecta a un alto porcentaje de pacientes

El método tradicionalmente empleado para establecer la existencia de deterioro cognitivo ha sido comparar el rendimiento de los pacientes con el de sujetos control sanos. El grado de deterioro se establece comparando la desviación estándar (DE) de la puntuación de un paciente respecto a la puntuación media de su grupo normativo, de manera que una DE inferior a 1 se considera un rendimiento normal, una DE entre 1 y 2 se corresponde con un grado de deterioro leve, una DE entre 2 y 3 un deterioro moderado, y una DE superior a 3 equivale a un deterioro grave (Bowie y Harvey, 2005). Siguiendo esta definición, el porcentaje estimado de pacientes con deterioro se sitúa entre el 65% (Bryson, Silverstein, Nathan y Stephen, 1993) y el 73% (Palmer et al, 1997).

Keefe, Eesley y Poe (2005) proponen otra manera de valorar la presencia de deterioro. Para estos autores un método más fiable consiste en comparar el rendimiento actual de los pacientes con el rendimiento esperado, en función de factores como la educación parental o el nivel de inteligencia premórbido. La diferencia resultante sería una medida relevante de qué sujetos han sufrido deterioro a causa de la enfermedad. Por tanto, el déficit en una función cognitiva vendría definido como el rendimiento por debajo del nivel esperado en esa función antes del inicio de la esquizofrenia.

Tomando esta definición, el 98% de los pacientes con esquizofrenia del estudio de Keefe et al (llevado a cabo con una muestra de 150 sujetos) tenían deterioro cognitivo, en consonancia con estudios anteriores que también concluyen que un alto porcentaje de pacientes presentan un desempeño deficitario en diferentes áreas cognitivas (Gold y Harvey, 1993). Kremen, Seidman, Faraone, Toomey y Tsuang (2000) afirman que incluso los pacientes que logran un rendimiento cognitivo dentro de valores normales, sufren una pérdida de capacidades respecto al funcionamiento premórbido o el rendimiento esperado.

En esta misma línea, Goldberg, Ragland et al (1990), y Goldberg et al (1995) compararon el rendimiento cognitivo de hermanos gemelos monozigóticos, y encontraron que entre el 80 y el 95% de pacientes con esquizofrenia tenían un rendimiento significativamente más bajo que sus hermanos controles sanos. Esto se cumplía aunque las puntuaciones de los pacientes estuvieran dentro de las medias normativas.

B. Aparece antes del primer brote psicótico de la enfermedad

Los déficit cognitivos pueden constatarse antes del primer brote de esquizofrenia (Cornblatt et al, 1999; Keshavan et al, 2002; Caspi et al, 2003; Pukrop et al, 2006); de hecho, el deterioro cognitivo es uno de los marcadores tempranos de riesgo de padecer un trastorno psicótico (Fuller et al, 2002; Niemi, Suvisaari, Tuulio-Henriksson y Lönnqvist, 2003). Numerosos estudios han hallado un declive del rendimiento cognitivo en niños y adolescentes con riesgo de desarrollar esquizofrenia, similar al presentado posteriormente por los pacientes en edad adulta (Cosway et al, 2000; Johnstone, Ebmeier, Miller, Owens y Lawrie, 2005).

Cannon, Caspi et al (2002) afirman que los problemas en el desarrollo motor, lingüístico y cognitivo parecen ser marcadores específicos para la esquizofrenia, pudiéndose detectar desde los tres años de edad. Häfner, Löffler, Maurer, Hambrecht y an der Heiden (1999) establecen que el declive cognitivo, los síntomas negativos, los síntomas depresivos y el deterioro social constituyen los primeros signos de la enfermedad, dando lugar a una etapa prodrómica que puede durar años. Pukrop et al (2007) también han observado que en sujetos en fases prodrómicas los déficit en ciertas funciones cognitivas, como la memoria operativa y el funcionamiento ejecutivo, aumentan la vulnerabilidad de acabar desarrollando esquizofrenia.

C. Se mantiene estable a lo largo del curso de la enfermedad

Los estudios que han valorado este aspecto se han centrado en dos líneas de investigación: la estabilidad de los déficit cognitivos a lo largo de la vida de los pacientes, y la influencia de los años de evolución de la enfermedad en el rendimiento cognitivo.

La estabilidad de los déficit cognitivos se ha valorado mediante estudios transversales, que comparan el rendimiento cognitivo de pacientes con diferentes edades (Hyde et al, 1994; Eyler Zorrilla et al, 2000), y mediante estudios longitudinales, que han realizado un seguimiento durante varios años de un mismo grupo de pacientes (McGurk, Mueser, Harvey, LaPuglia y Marder, 2003; Townsend y Norman, 2004, Rodríguez-Sánchez et al, 2008). Ambos tipos de estudios concluyen que no hay diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo de los pacientes que puedan ser relacionadas de manera directa con la edad de los mismos. Estos datos se han interpretado como evidencia de un curso estático del deterioro cognitivo a lo largo de la evolución de la enfermedad (Klingberg, Wittorf, Sickinger, Buchkremer y Wiedemann, 2008).

Sin embargo, varios estudios han encontrado que el rendimiento cognitivo se mantiene estable hasta los 65 años, produciéndose un claro deterioro a partir de esa edad (Harvey et al, 1999; Friedman et al, 2001; McBride, Moberg, Mahr, Arnold y Gur, 2002). Davidson et al (1995) usaron el Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al, 1975) como medida global del funcionamiento cognitivo en una muestra de pacientes con edades comprendidas entre los 25 y los 95 años, y encontraron que se daba una pérdida de 2 a 3 puntos en la escala por década de vida. Flashman y Green (2004) creen que el deterioro cognitivo en edades avanzadas se corresponde con pacientes de peor curso evolutivo, mostrándose de acuerdo con Davidson y Haroutunian (2000), que consideran que el deterioro cognitivo grave asociado a la edad se da en un subgrupo de pacientes caracterizados por predominio de la sintomatología negativa y déficit cognitivos acentuados desde las fases iniciales de la enfermedad.

Respecto a la influencia de los años de evolución, varios estudios han encontrado que el perfil neurocognitivo en un primer brote es similar al de los pacientes con esquizofrenia crónica, (Gold, Arndt, Nopoulos, O'Leary y Andreasen, 1999; Bilder et al, 2000), sin que los años de evolución aumenten el grado de deterioro cognitivo (Aleman, Hijman, de Haan y Kahn, 1999; Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou y Karavatos, 2004; Gil et al, 2008). Diferentes autores defienden que desde la aparición de la primera crisis psicótica, los déficit cognitivos suelen mantenerse

constantes en la edad adulta, sin registrarse cambios importantes en su gravedad al menos en períodos cortos de seguimiento (Gold y Harvey, 1993; Heaton et al, 1994; Heaton et al, 2001; Cavieres y Valdebenito, 2005). McGlashan (1988) y Hoff et al (1999) encontraron que el mayor deterioro cognitivo se producía en los primeros cuatro o cinco años de la enfermedad, tendiendo luego a estabilizarse en 1 o 2 desviaciones estándar por debajo de los sujetos control.

Algunas investigaciones, en cambio, han encontrado que ciertas funciones cognitivas, como la memoria diferida y visuoespacial y las habilidades psicomotrices, muestran un mayor deterioro en función de los años de evolución de la enfermedad (Smet et al, 1996; Cuesta, Peralta y Zarzuela, 1998b).

D. Es independiente de otras variables relacionadas con la enfermedad

El deterioro cognitivo no puede considerarse como el resultado de otros síntomas psicóticos (Brickman et al, 2004; Keefe, Bilder et al, 2006) o de la medicación antipsicótica (Aleman et al, 1999), ya que se encuentra el mismo rendimiento cognitivo en pacientes que nunca han sido medicados que en aquellos que han recibido un tratamiento antipsicótico (Pukrop et al, 2006), o que toman diferentes dosis de un mismo fármaco (Pantelis et al, 1997; Milev et al, 2005). Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt y Andreasen (1999) realizaron un estudio con 94 pacientes en su primer episodio de esquizofrenia, de los que 73 no habían recibido medicación antipsicótica y los 21 restantes llevaban medicados menos de dos semanas. Hallaron deterioro cognitivo en la mayoría de las funciones cognitivas que estudiaron, lo que reflejaría un patrón de disfunción patognomónico de la esquizofrenia, sin la influencia de factores de cronicidad, como la larga evolución de la enfermedad, del tratamiento o de la hospitalización. Brickman et al (2004) encontraron los mismos resultados en una muestra de adolescentes con un primer episodio psicótico, destacando el deterioro en atención, aprendizaje verbal y funcionamiento ejecutivo.

No hay un acuerdo unánime respecto a la efectividad de los antipsicóticos de segunda generación para la mejora de los déficit cognitivos. Algunas investigaciones han encontrado un efecto beneficioso (Borkowska, Araszkiewicz, Rajewski y Rybakowski, 2002; McGurk, Lee, Jayathilake y Meltzer, 2004;

Mortimer et al, 2007); sin embargo, en otra serie de estudios se ha observado que la mejora en la sintomatología no se refleja en una mejora de la neurocognición, lo que sugiere que deterioro cognitivo y síntomas serían áreas independientes (Gold y Harvey, 1993; Liu et al, 2002; Hughes et al, 2003; Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou et al, 2004; Bowie y Harvey, 2005). Estos resultados se han replicado en una muestra de pacientes españoles (González-Blanch et al, 2008)

La misma idea defienden diversos autores que han encontrado que el deterioro cognitivo no correlaciona con la gravedad de los síntomas, tanto positivos como negativos (Bilder et al, 2000; Elvevag y Goldberg, 2000; Heaton et al, 2001; Friis et al, 2002; Brazo et al, 2005; Keefe et al, 2006), y que el deterioro se mantiene en fases de estabilidad sintomática (Hughes et al, 2003; Krishnadas, Moore, Nayak y Patel, 2007).

Dando un paso más, varios autores han intentado explicar los síntomas positivos de la esquizofrenia desde un punto de vista neurocognitivo. Cornblatt y Keilp (1994) defienden un modelo de la génesis y evolución de la enfermedad a partir de un déficit atencional de inicio en la infancia, que condicionaría el manejo de las situaciones sociales e influiría en la capacidad de afrontar el estrés derivado de las relaciones interpersonales. Los delirios y las alucinaciones aparecerían al producirse un desbordamiento de dicha capacidad.

Frith (1992) relaciona el deterioro en teoría de la mente, lo que conlleva una dificultad para comprender los estados mentales de otras personas y para interpretar sus intenciones, con la formación de delirios de persecución y de referencia, y alucinaciones auditivas en tercera persona. Esta idea ha encontrado apoyo en investigaciones posteriores (Frith y Corocoran, 1996; Bora, Gökçen, Kayahan y Veznedaroglu, 2008).

Varios autores (Keefe, 2000; Sharma y Antonova, 2003; Bowie y Harvey, 2005) proponen que los trastornos en la memoria operativa dan lugar a síntomas positivos, como los delirios, la desorganización del pensamiento, el descarrilamiento o las alucinaciones. En opinión de Keefe (2000), el déficit en la memoria operativa tiene como consecuencia que los pacientes experimenten pensamientos propios o lenguaje

interno como provenientes de una fuente externa, lo que ocasionaría los síntomas de inserción del pensamiento y las alucinaciones.

1.2.3.4. Endofenotipo de la esquizofrenia

Además de las características referidas, numerosos estudios han encontrado que familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia que no tienen ningún diagnóstico psiquiátrico, presentan un patrón de deterioro cognitivo similar al de los propios pacientes (Park, Holzman y Goldman-Rakic, 1995; Egan et al, 2001; Thompson, Watson, Steinhauer, Goldstein y Pogue-Geile, 2005). Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels y Khan, (2004) confirmaron estos resultados mediante un meta-análisis de 37 estudios, matizando que el deterioro presentado por los familiares es menor al constatado posteriormente en los pacientes. Estos autores puntualizan que el deterioro cognitivo no es un dato esperable en todos los familiares de pacientes con esquizofrenia. Paunio et al (2004) también llegan a esta conclusión.

En su conjunto, estos datos sugieren que ciertos déficit cognitivos constituyen un marcador biológico de vulnerabilidad para la esquizofrenia, (Cornblatt y Keilp, 1994; Gottesman y Gould, 2003; Paunio et al, 2004), proponiéndose que el deterioro cognitivo constituye un "endofenotipo" para el desarrollo de la enfermedad (Elvevag y Goldberg, 2000; Gur et al, 2007; Hill, Harris, Herbecer, Pavuluri y Sweeney, 2008), ya que se adapta a la definición dada por Gottesman y Gould (2003) del endofenotipo:

1. Se asocia con la enfermedad.
2. Es heredable.
3. Es independiente del estado de la enfermedad, y se manifiesta en un individuo esté o no activa la enfermedad.
4. Se detecta en familiares no afectados que tienen un familiar afectado por la enfermedad.
5. En familiares no afectados se da en mayor grado que en la población general.

1.2.3.5. Relación con el funcionamiento psicosocial

Una de las razones que explica el interés por estudiar el funcionamiento cognitivo en esquizofrenia es su relación con el desempeño funcional de los pacientes (Kelly et al, 2000; Green, Kern y Heaton, 2004; Bowie, Reichenberg, Patterson, Heaton y Harvey, 2006; Brekke, Hoe, Long y Green, 2007; Ojeda, Peña, Sánchez, Elizagárate y Ezcurra, 2008).

En dos revisiones llevadas a cabo por Green (1996) y Green, Kern, Braff y Mintz (2000), este autor encontró que las capacidades más afectadas por los déficit cognitivos son las actividades de la vida diaria, las habilidades sociales y la resolución de problemas. Las áreas cognitivas más relevantes serían la vigilancia, la memoria y las funciones ejecutivas. El rendimiento en estas áreas podría explicar entre el 20 y el 60% de la varianza del desempeño en las diferentes actividades de la vida diaria (Velligan et al, 1997; Goldberg y Green, 2002).

Otros autores también han encontrado relación entre los déficit cognitivos y diversas áreas del desempeño funcional, como la competencia social (Breier, Schreiber, Dyer y Pickar, 1991; Penn, Mueser, Spaulding, Hope y Reed, 1995; Bowie et al, 2006), y la capacidad de resolución de problemas de la vida cotidiana (Penn et al, 1993; Bellack, Sayers, Mueser y Bennett, 1994; Penn et al, 1995). Asimismo, varias investigaciones plantean que la presencia de deterioro cognitivo puede representar un factor limitante en la adquisición de habilidades en los programas de rehabilitación psicosocial (Wykes, Katz, Sturt y Hemsley, 1992; Velligan et al, 1997; Green, Kern et al, 2004).

El deterioro en el funcionamiento cognitivo también se ha relacionado con el rendimiento laboral en pacientes con esquizofrenia (McGurk y Meltzer, 2000; Mueser, Salyers y Mueser, 2001; McGurk et al, 2003). McGurk y Mueser (2003) comprobaron que los pacientes que están en un trabajo, normalizado o protegido, presentan un mejor rendimiento cognitivo que aquellos pacientes que no son capaces de mantener un trabajo. Las capacidades cognitivas también se han relacionado con las posibilidades de mejora de los pacientes en sus respectivos puestos de trabajo (Bryson y Bell, 2003).

Varios autores consideran que el rendimiento cognitivo es el determinante más importante del desempeño funcional de los pacientes en su vida diaria, por encima de la gravedad de la sintomatología (Breier et al, 1991; Green et al, 2000; Cavieres y Valdebenito, 2005; Van Winkel et al, 2007). Los estudios realizados ponen de relieve que la relación existente entre sintomatología, especialmente de tipo negativo, y ajuste psicosocial es menor que la hallada con los déficit cognitivos (Velligan et al, 1997; Dickerson et al, 2007). Velligan et al (1997), por ejemplo, concluyen en su estudio que el deterioro cognitivo explica el 40% de la varianza en el desempeño funcional, mientras que la sintomatología no muestra ningún tipo de relación con el mismo.

En la misma línea, Robinson, Woerner, McMeniman, Mendelowitz y Bilder (2004) realizaron un estudio sobre los predictores de recuperación en esquizofrenia. Valoraron a 118 pacientes con un primer episodio psicótico en un periodo de seguimiento de 5 años. Los autores concluyeron que el rendimiento cognitivo era predictor tanto de un buen funcionamiento psicosocial como de una remisión de la sintomatología, los dos criterios que manejaban en el estudio como indicadores de recuperación.

Villalta-Gil et al (2006), sin embargo, afirman que la presencia de síntomas negativos es el mayor determinante del desajuste psicosocial de los pacientes con esquizofrenia. La misma conclusión obtuvieron Milev et al (2005), aunque estos autores afirman que hay una superposición entre la influencia de la sintomatología negativa y los déficit cognitivos, de manera que no se puede aislar de manera clara la influencia de cada factor por separado.

1.2.3.6. Deterioro generalizado versus déficit específicos

Algunos autores consideran que se da un deterioro generalizado de las capacidades cognitivas en la esquizofrenia (Braff et al, 1991; Bilder et al, 2000). Heinrichs y Zakzanis (1998) revisaron un total de 204 artículos, publicados entre 1980 y mediados de 1997, que comparaban el desempeño de pacientes con esquizofrenia con sujetos control en las siguientes variables: atención visual y auditiva, memoria verbal, memoria no verbal, ejecución motora, lenguaje, funciones ejecutivas, habilidad espacial y nivel

general de inteligencia, y también llegaron a la conclusión de que hay un deterioro cognitivo generalizado, que se reflejaba en todas las variables analizadas.

Sin embargo, en opinión de Heaton et al (2001), el uso de baterías neuropsicológicas más sensibles y precisas ha demostrado ampliamente que los pacientes con esquizofrenia tienen un perfil característico de deterioro cognitivo. Asimismo, este perfil se diferencia del patrón de deterioro hallado en otras enfermedades, como los trastornos de tipo afectivo (Goldberg et al, 1993; Bozikas et al, 2005).

La mayoría de los estudios que apoyan esta hipótesis han encontrado un deterioro entre moderado y grave en las siguientes áreas cognitivas: atención y vigilancia, memoria (deterioro general y más explícitamente de la memoria operativa), aprendizaje verbal, funcionamiento ejecutivo (llamado en ocasiones razonamiento y resolución de problemas), y cognición social (principalmente en teoría de la mente y percepción de emociones). Varios autores sostienen que existe un componente de deterioro global que explica todos los déficit encontrados en las áreas cognitivas referidas (Dickinson, Ragland, Calkins, Gold y Gur, 2006; Keefe et al, 2006). Apoyan esta conclusión en la observación de que en sujetos control sin diagnóstico psiquiátrico es normal encontrar diferencias en el rendimiento cognitivo según el área evaluada; sin embargo, estas diferencias son menos probables en el caso de los pacientes con esquizofrenia, mostrando estos un funcionamiento cognitivo más uniforme. La idea de estos autores no es tanto que en esquizofrenia se dé un deterioro generalizado de todas las funciones cognitivas, como concluyen Heinrichs y Zakzanis (1998); sino que un paciente que presente deterioro en, por ejemplo, atención, es probable que también muestre deterioro en memoria, aprendizaje verbal y funcionamiento ejecutivo.

La tabla 1 presenta un resumen de algunos de estos estudios.

1.3. AREAS ESPECIFICAS DE DETERIORO

1.3.1. Atención y Vigilancia

El término atención incluye los procesos de detectar la información relevante y seleccionarla del conjunto estimular, a la vez que se ignoran los estímulos que se consideran irrelevantes. Es la llamada atención selectiva. A la capacidad de mantener la atención durante un período prolongado de tiempo en el estímulo relevante se le denomina atención sostenida o vigilancia.

1.3.1.1. Neuropsicología de la atención

Desde el punto de vista neuropsicológico, cada uno de los procesos implicados en la atención se relaciona con diferentes zonas cerebrales.

La detección de la información relevante, que conlleva la capacidad de mantener un estado de alerta y responder ante una señal determinada, implica el funcionamiento de la corteza superior temporal e inferior parietal, así como de estructuras que comprenden el cuerpo estriado incluyendo caudado, putamen y globo pálido (Mirsky y Duncan, 2001; Corbetta y Shulman, 2002). Otras estructuras que también se han relacionado con la capacidad de dirigir la atención hacia un estímulo determinado son la formación reticular, el tálamo y los ganglios basales (León-Carrión, 1995).

Por su parte, el mantenimiento de la atención mientras se ignoran estímulos irrelevantes se relaciona con el cortex prefrontal lateral, con el cortex cingulado anterior y con los ganglios basales (Benes, 2000; Wang et al, 2005). Mirsky y Duncan (2001) también relacionan la atención sostenida o vigilancia con la formación reticular y el tálamo. Cohen et al (1988) analizaron la localización funcional de la atención sostenida y encontraron una mayor activación de la corteza prefrontal media derecha.

En la realización de pruebas de atención selectiva, los pacientes con esquizofrenia muestran, en comparación con sujetos control, una activación reducida del cortex prefrontal dorsolateral, del cíngulo anterior y de estructuras parietales, y una activación

incrementada de estructuras temporales y del cíngulo posterior (Weiss, Siedentopf et al, 2007).

En pruebas de atención sostenida los pacientes con esquizofrenia muestran una hipoactivacion del tálamo, el parahipocampo, el cíngulo anterior y el lóbulo parietal inferior (Salgado-Pineda et al, 2003; 2004). La hipoactivación en estructuras prefrontales y parietales también se ha observado en familiares de primer grado, por lo que el funcionamiento alterado en estas zonas podría constituir un marcador de riesgo para la esquizofrenia (Filbey, Russell, Morris, Murray y McDonald, 2008).

1.3.1.2. Evaluación de la atención

1.3.1.2.1. Atención selectiva

Algunas de las pruebas utilizadas para valorar la atención selectiva son las siguientes:

1. Pruebas de tiempo de reacción

Las pruebas de tiempo de reacción valoran la fase inicial de la atención, es decir, la de detectar la información relevante, o fase de alerta. En este tipo de pruebas, el sujeto debe responder tan rápido como se presente un estímulo; por ejemplo, presionar una tecla del ordenador cada vez que aparece en pantalla el dibujo de una manzana (Lussier y Stip, 2001). Otra prueba de este tipo es la diseñada por Schwartz et al (1991), en la que los sujetos debían presionar una tecla cuando oían un tono, y en periodos variables de 2'5, 3 o 3'5 segundos se les mostraba una luz, que indicaba que debían retirar el dedo de la tecla.

2. Series de dígitos, en orden directo

La mayoría de los estudios usan las series de dígitos utilizadas en la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-III; Wechsler, 2002a). La prueba consiste en la presentación al sujeto de series de dígitos, habitualmente de 3 a 9, que éste debe repetir en el mismo orden en que han sido presentados. Si el sujeto responde de manera

correcta, se presenta una nueva serie con un dígito más que la serie anterior. La forma habitual de presentación de los dígitos es auditiva, aunque algunas pruebas incluidas en baterías informatizadas recurren a una presentación visual.

3. Trail Making Test (TMT)

El Trail Making Test (TMT) forma parte de la Batería Neuropsicológica Halstead-Reitan (Reitan y Wolfson, 1993), y fue originariamente desarrollado por el ejército estadounidense. La prueba está compuesta de dos partes, denominadas forma A y forma B. La forma A valora la capacidad atencional, y consta de 25 círculos numerados del 1 al 25 repartidos de manera aleatoria en un folio. Se pide al sujeto que una todos los círculos con una línea secuencial tan rápido como pueda. La forma B está formada por números del 1 al 13 y letras de la A a la L, que el sujeto debe unir de manera alternativa con una línea entre números y letras de manera ascendente (A-1, 2-B, 3-C, etc). Esta forma es sensible a las alteraciones de la memoria operativa.

4. Clave de números

La prueba de clave de números también forma parte del WAIS. En primer lugar, se le muestran al sujeto los números del 1 al 9 asociados con un signo o figura geométrica. Posteriormente, el sujeto debe completar una plantilla en la que sólo figuran los números, poniendo debajo de cada uno el signo que le corresponde. Hay un tiempo máximo para realizar la prueba. Existen diferentes versiones de esta prueba, en las que lo único que cambia son los signos que se asocian con cada número y el tiempo de ejecución. Una versión se incluye en el Programa de Integración Neuropsicológica "Test Barcelona" (PIEN; Peña-Casanova, 1990)

1.3.1.2.2. Atención sostenida

1. Continuous Performance Test (CPT; Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome y Beck, 1956)

Una de las pruebas más utilizadas para evaluar la atención sostenida o vigilancia, es el Continuous Performance Test (CPT), del que se han desarrollado numerosas versiones. El CPT, creado inicialmente por Rosvold et al (1956), es una prueba en la que se le pide al sujeto que atienda a la pantalla de un ordenador en el que aparecen series de números o letras, habiéndole dado la instrucción previa de que pulse una tecla cuando vea un número o una letra concreta, a la que se denomina estímulo señal. El tiempo de duración de la prueba varia entre los 3 y los 10 minutos, por lo que el sujeto necesita mantener la atención durante este periodo de tiempo. La tarea puede ser sencilla: presionar la tecla cuando aparezca la letra "A", o compleja: presionar la tecla cuando aparezca la letra "A" seguida de "X" (Gold y Thaker, 2002). La diferencia con las pruebas de tiempo de reacción es que en estas sólo aparecen estímulos ante los que el sujeto debe responder, mientras que en el CPT se mezclan estímulos señal con estímulos en los que debe inhibirse la respuesta.

Dos de las versiones más utilizadas del CPT son el CPT con estímulos degradados (DS-CPT) y el CPT con pares idénticos (IP-CPT). En el primer caso, la única diferencia con el CPT normal es que los estímulos aparecen difuminados en la pantalla, lo que incrementa el nivel de atención necesario para realizar la prueba. En el segundo caso, el sujeto debe presionar la tecla del ordenador cuando aparecen en pantalla dos estímulos idénticos de manera consecutiva. Los estímulos utilizados pueden ser letras, números o formas geométricas (Friis et al, 2002).

2. Pruebas de cancelación de letras

En estas pruebas se presenta al sujeto una hoja con series de letras y se le pide que tache una letra en concreto, por ejemplo, la "C". La puntuación es el número de letras tachadas (Rempfer, Hamera, Brown y Cromwell, 2003). Una variante de este tipo de pruebas es el Test de Toulose-Pieron (Toulouse y Pieron, 1982), en el que en lugar de letras se utilizan signos geométricos. El sujeto debe tachar todos los que sean iguales a

dos signos señal en un tiempo máximo de 10 minutos. La puntuación incluye el número de aciertos, el número de errores, y el número de omisiones.

3. Tarea de Respuesta de Atención Sostenida (SART; Robertson, Manly, Andrade, Baddeley y Yend, 1997)

Se trata de una prueba informatizada en la que aparecen dígitos del 1 al 9 a una velocidad de uno por segundo. El sujeto debe presionar un botón cada vez que sale un número, excepto si ese número es el 3, que aparece en el 11% de las presentaciones. Chan, Chen, Cheung, Chen y Cheung (2004) realizaron un estudio comparando el rendimiento en esta prueba de pacientes con esquizofrenia y sujetos control, y comprobaron que el SART es una prueba sensible al deterioro en esquizofrenia.

4. Test de Detección Auditiva (ADT; Mizuno, Kato, Sartoti, Okawara y Kashima, 1997)

El ADT puede considerarse una versión auditiva del CPT. En este caso, los estímulos se presentan de manera auditiva, y también existe un estímulo señal ante el que el sujeto debe ofrecer una respuesta. El tiempo total de la prueba es de 5 minutos, y el estímulo señal se presenta en 50 ocasiones.

1.3.1.3. Esquizofrenia y atención

Kraepelin (1919) fue el primero en describir los déficit atencionales como una característica de los pacientes con esquizofrenia. Después de Kraepelin, los primeros estudios que se llevaron a cabo evaluaron la capacidad atencional a través del tiempo de reacción. Huston, Shakow y Riggs (1937) comprobaron que los pacientes con esquizofrenia reaccionaban más lentamente ante estímulos sencillos que los sujetos control. Estos resultados han sido replicados con posterioridad (Liotti, Dazzi y Umilta, 1993).

Las investigaciones posteriores se han centrado en valorar la atención selectiva y la vigilancia, encontrando que ambas capacidades están deterioradas (Gold y Harvey,

1993; Liu et al, 2002; Bozikas et al, 2005). El déficit en ambos tipo de atención se observa en distintas fases de la enfermedad, independientemente de la presencia de síntomas positivos o negativos (Cornblatt et al, 1999; Ramos, Cerdán, Guevara y Amescua, 2001; Liu et al, 2002), y en pacientes sin medicación antipsicótica, por lo que no se considera una consecuencia de ésta (Lussier y Stip, 2001). Asimismo, se constata independientemente de la edad, el género o el nivel educacional de los pacientes (Vázquez, Nieto-Moreno, Cerviño y Fuentenebro, 2006).

Centrándonos en la **atención selectiva**, diferentes estudios han puesto de relieve que los pacientes con esquizofrenia presentan dificultades para diferenciar la información fundamental de la irrelevante, y para mantener el foco de atención en la información relevante, lo que se refleja en una alta distraibilidad (Elkins y Cronwell, 1994; Schwartz y Evans, 1999). Wang et al (2005) confirman estos resultados, y destacan que los pacientes con esquizofrenia presentan un deterioro específico en las fases de selección y mantenimiento de la atención, sin que tengan dificultades en la fase de alerta.

En cuanto a la **atención sostenida** o vigilancia, Nakamura, Matsushima, Ohta, Ando y Kojima (2003) afirman que el déficit en esta función cognitiva consiste en que los pacientes con esquizofrenia presentan un nivel generalizado de hipervigilancia, lo que dificulta que puedan centrarse durante un tiempo prolongado en una tarea específica. Mizuno et al (1997), sin embargo, utilizaron una prueba de cancelación de letras y encontraron que los pacientes con esquizofrenia tenían el mismo rendimiento que los sujetos control, pero con un mayor tiempo de reacción. Vázquez et al (2006) descartan que el déficit en atención sostenida pueda deberse a un efecto de la fatiga.

En mayor incidencia que otro tipo de disfunciones cognitivas, los déficit atencionales parecen estar presentes en sujetos genéticamente vulnerables antes de que se desarrolle el primer brote de esquizofrenia (Buchanan, Strauss, Breier, Kirkpatrick y Carpenter, 1997; Nieuwenstein, Aleman y de Haan, 2001). Schreiber, Stolz-Born, Kornhuber y Born (1992), y Erlenmeyer-Kimling et al (2000) encontraron que los problemas atencionales aparecían de manera específica en niños con riesgo de desarrollar esquizofrenia, en comparación con niños en riesgo de un trastorno afectivo, que no presentaban este tipo de déficit. Los déficit atencionales se mantenían en la adolescencia, y se exacerbaban antes del primer brote psicótico.

Estos resultados, junto con los derivados de los estudios de familiares en los que también se ha detectado un deterioro de la atención (Harris et al, 1996; Sitskoorn et al, 2004), hacen que el déficit atencional se considere un marcador de riesgo para la esquizofrenia en sujetos con predisposición a esta enfermedad (Cornblatt et al, 1999; Liu et al, 2002; Filbey, Toulopoulou et al, 2008). Cornblatt y Keilp (1994) defienden que los trastornos atencionales constituirían un rasgo de esquizofrenia heredable, y en un estudio posterior Cornblatt (Cornblatt et al, 1999) sugiere que el déficit atencional debería ser el primer signo de riesgo, a partir del cual habría que administrar diferentes pruebas neuropsicológicas para identificar otra serie de déficit cognitivos.

Mulet et al (2007) matizan estos datos y proponen que los déficit atencionales, tanto en la atención selectiva como en la vigilancia, serían marcadores de riesgo para los trastornos psicóticos en general, y no de manera específica para la esquizofrenia. Los resultados de su estudio coinciden con los de investigaciones previas (Jones, Cardno, Sanders, Owen y Williams, 2001). Otros autores, como Cosway et al (2002), no encuentran diferencias en el rendimiento en atención sostenida entre sujetos con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia y sujetos control, por lo que sus resultados no confirman que el deterioro en este tipo de atención pueda considerarse un indicador de vulnerabilidad genética.

1.3.1.3.1. Relación con el deterioro cognitivo

Algunos autores defienden que el deterioro de la capacidad atencional no explica los déficit constatados en el resto de áreas cognitivas (Kenny y Meltzer, 1991; Donohoe et al, 2006). Sin embargo, Huquelet, Nicastro y Zanello (2002) encontraron que la dificultad mostrada por los pacientes con esquizofrenia en el aprendizaje verbal se relacionaba de manera significativa con el déficit en atención, por lo que para estos autores el déficit en aprendizaje verbal sería secundario a un deterioro más básico de la capacidad atencional.

1.3.1.3.2. Relación con la sintomatología

Varios estudios han establecido asociaciones negativas entre la **atención selectiva** y los síntomas positivos usando las series de dígitos en orden directo (Walker y Harvey, 1986; Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou et al, 2004), aunque Schwartz et al (1991), mediante la valoración del tiempo de reacción, no encontraron relación con síntomas positivos.

Sin embargo, la relación de la atención selectiva con los síntomas negativos se ha comprobado independientemente de la prueba utilizada, ya que se ha constatado en estudios que han utilizado pruebas de tiempo de reacción, las series de dígitos y el TMT forma A (Scwartz et al, 1991; Cohen y Dohery, 2004; Brazo et al, 2005).

Lo mismo sucede respecto a la relación de la **atención sostenida** o vigilancia y la presencia de síntomas negativos, donde también se ha encontrado una relación inversa entre ambas áreas (Buchanan et al, 1997; Nieuwenstein et al, 2001; Liu et al, 2002; Vázquez et al, 2006; Villalta-Gil, 2006).

En cuanto a la relación con la sintomatología positiva, los estudios realizados concluyen que, en general, no hay una relación entre el deterioro en vigilancia y este tipo de síntomas, independientemente de la gravedad de estos (Nieuwenstein et al, 2001; Cosway et al, 2002; Liu et al, 2002; Bozikas et al, 2005).

1.3.1.3.3. Relación con el funcionamiento psicosocial

El deterioro en **atención selectiva** se relaciona con un pobre desempeño laboral (Bilder et al, 2000) y con un déficit en habilidades sociales (Kern, Green y Satz, 1992; McKee, Hull y Smith, 1997). McGurk et al (2003) encontraron relación entre el nivel de deterioro de la atención y el grado de supervisión necesario en un trabajo protegido. Milev et al (2005) valoraron a 99 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia durante un seguimiento medio de 7 años, y concluyeron que el déficit en la atención selectiva era el mejor predictor del funcionamiento en el trabajo. Wykes (1994)

concluye que, en general, el déficit atencional se relaciona con una menor capacidad para desarrollar una vida independiente.

Los déficit en **vigilancia** se han relacionado con dificultades en la resolución de problemas sociales y en la adquisición de habilidades sociales mediante programas de entrenamiento (Corrigan, Wallace, Schade y Green, 1994; Green, 1996). Kern et al (1992) concluyeron que el deterioro en vigilancia era la función cognitiva que mejor predecía la adquisición de habilidades sociales, por encima del deterioro en atención selectiva, memoria o funcionamiento ejecutivo. Pardo (2005) también relacionó el déficit en vigilancia con un pobre desempeño ocupacional. Asimismo, Prouteau et al (2004) relacionaron el déficit en atención sostenida con el deterioro en habilidades de la vida diaria, como el manejo del dinero, y con la aceptación de la enfermedad y la adherencia al tratamiento.

En una serie de estudios, Cornblatt mantiene que el déficit atencional es el responsable de que los sujetos con esquizofrenia no sean eficaces a la hora de procesar la información social, especialmente las normas complejas y sutiles de las relaciones interpersonales, lo que les lleva a presentar un déficit en la competencia social. Este déficit se hace más evidente a partir de la mitad de la adolescencia, y conlleva un mayor aislamiento social en la edad adulta (Cornblatt, Lenzenweger, Dworkin y Erlenmeyer-Kimling, 1992; Dworkin, Lewis, Cornblatt y Erlenmeyer-Kimling, 1994; Cornblatt et al, 1999).

1.3.2. Memoria

Las investigaciones que se han realizado en esquizofrenia sobre el funcionamiento mnésico han documentado un deterioro generalizado de los diferentes tipos de memoria, incidiendo especialmente en la memoria operativa, denominada también memoria de trabajo. Por este motivo, la exposición en esta tesis se centrará en este tipo de memoria.

La memoria operativa hace referencia a la capacidad de almacenar, procesar y manipular la información, generalmente en periodos relativamente cortos de tiempo. Baddeley (1992) considera la memoria operativa un proceso necesario para tareas cognitivas más complejas como la comprensión verbal, el aprendizaje y el razonamiento. Para este autor hay dos componentes diferenciados dentro de la memoria operativa, en función de la naturaleza de la información que se procesa: verbal o visual (también llamada espacial). Ambos componentes analizan, almacenan y manipulan los estímulos de manera temporal. Finalmente, existe un tercer componente, denominado sistema de supervisión atencional, que regula la asignación de recursos hacia el componente verbal o visual según el tipo de estímulos que sea necesario procesar. Este sistema tiene una capacidad limitada, y está implicado en otras funciones cognitivas, como el aprendizaje o la toma de decisiones.

1.3.2.1. Neuropsicología de la memoria operativa

En sujetos sanos, la memoria operativa se relaciona con un incremento de la activación del cortex prefrontal dorsolateral y ventrolateral, tanto en la codificación de la información como en su manipulación y posterior recuperación (Tek et al, 2002; Müller y Knight, 2006). En el almacenamiento y mantenimiento de la información a corto plazo también está implicado el cortex parietal posterior (Cohen et al, 1997; Curtis, 2006).

Chang, Cortas-Herbette y Menon (2007) también han encontrado que los ganglios basales juegan un papel importante en la memoria operativa. En concreto, en las fases de codificación y mantenimiento de la información hallaron una activación del caudado, el putamen y el globo pálido. Asimismo, el caudado interactuaba con el cortex parietal en las fases de codificación, mantenimiento y recuperación, con el cortex prefrontal

ventrolateral en las fases de codificación y mantenimiento, y con el cortex prefrontal dorsolateral sólo en la fase de recuperación de la información.

En pacientes con esquizofrenia se ha constatado una hipofuncionalidad del cortex prefrontal dorsolateral en la realización de tareas de memoria operativa (Carter et al, 1998; Perlstein, Dixit, Carter, Noll y Cohen, 2003). Cannon et al (2005) concluyeron que el déficit en la activación de esta zona cerebral contribuye de manera específica a las dificultades de los pacientes con el mantenimiento de la información durante un breve espacio de tiempo, así como con la manipulación de dicha información. El déficit en la activación del cortex prefrontal dorsolateral también se ha encontrado en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia que nunca han recibido medicación (Barch et al, 2001; Tan, Choo, Fones y Chee, 2005). Sin embargo, algunos estudios han hallado una actividad incrementada de esta región cerebral (Manoach et al, 1999; Callicot et al, 2000).

Tan et al (2005) también observaron una actividad incrementada del cortex prefrontal ventrolateral. Estos autores consideran que estos resultados apoyan la hipótesis de que los pacientes con esquizofrenia presentan un deterioro especialmente significativo en la fase de manipulación de la información, respecto a la fase de mantenimiento.

En una revisión llevada a cabo por Van Snellenberg, Torres y Thorton (2006) sobre las diferencias encontradas en relación a la menor o mayor activación del cortex prefrontal, estos autores afirman que no se pueden obtener datos concluyentes, ya que las diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y los sujetos control en la activación de esta región cerebral se deben, en su opinión, a las pruebas cognitivas específicas que se utilicen para valorar la memoria operativa.

Otras áreas en las que también se ha encontrado un funcionamiento anómalo han sido el cortex parietal y el cortex temporal (Fletcher, Shallice y Dollan, 1998; Fletcher, Shallice, Frith, Frackowiak y Dolan, 1998; Barch y Csernansky, 2007). Ragland et al (2004) también detectaron una conectividad anormal entre el cortex prefrontal dorsolateral y estructuras del lóbulo temporal, aunque en su estudio había una hiperactivación del parahipocampo.

1.3.2.2. Evaluación de la memoria operativa

Mirsky y Duncan (2001) denominan las pruebas que valoran la memoria operativa pruebas de "codificación", ya que destacan que todas ellas valoran la capacidad de los sujetos para almacenar una cantidad determinada de información, codificarla y, posteriormente, manipular dicha información para dar la respuesta que se pide. A continuación se citan algunos ejemplos de este tipo de pruebas.

1.3.2.2.1. Memoria operativa verbal

1. Series de Dígitos en orden inverso

En estas pruebas se presentan al sujeto series de dígitos que debe repetir en el orden inverso al que los escuchó. Las series suelen ir de 2 a 8 dígitos y, al igual que en las series de dígitos en orden directo, si el sujeto da una respuesta correcta, la siguiente serie que se le presenta se aumenta en un dígito más. Tanto el WAIS como el PIEN incluyen versiones de esta prueba.

2. Test Letra-Número (Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg y Weinberger, 1997)

En el Test Letra-Número el sujeto escucha series de letras y números, compuestas desde una letra y un número hasta un total de cuatro letras y cuatro números. Los sujetos deben repetir estas series teniendo en cuenta las siguientes instrucciones: primero deben decir los números en orden creciente, y luego las letras ordenadas alfabéticamente. Esta prueba se ha incorporado a las últimas versiones del WAIS (WAIS-III) y de la Escala de Memoria de Wechsler (WMS-3, Wechsler, 2002b).

3. Test de Posición de Series de Palabras (WSPT; Wexler, Stevens, Bowers, Sernyak y Goldman-Rakic, 1998)

Los sujetos escuchan series de cuatro palabras y después de intervalos de 1, 5 o 9 segundos, el examinador repite una de las palabras, y los sujetos deben decir qué lugar ocupaba en la serie anterior.

1.3.2.2.2. Memoria operativa visual

1. Series de Memoria Operativa Espacial (Shah y Miyake, 1996)

Se trata de una prueba informatizada, en la que cada ensayo comienza con la aparición de una cruz blanca en la pantalla, la cual desaparece cuando el sujeto presiona la barra espaciadora del teclado. A continuación se presentan un conjunto de ocho círculos que se iluminan de amarillo en un orden preestablecido. El sujeto debe recordar en qué orden se iluminaron los círculos. Cada presentación del conjunto de círculos va precedida por la presentación de un número, en el que el sujeto debe valorar si se presenta normal o como imagen en espejo. La prueba dura aproximadamente 10 minutos.

2. Trail Making Test, Parte B

Esta prueba se ha descrito con anterioridad, al hablar de las pruebas utilizadas para valorar la capacidad atencional (ver página 38).

3. Pruebas de emparejamiento de tarjetas

Estas pruebas se llevan a cabo con dos conjuntos de tarjetas iguales que se colocan boca abajo sobre una mesa de manera aleatoria. El sujeto debe levantar dos tarjetas cada vez intentando encontrar los pares idénticos. Stratta et al (1997) diseñaron una versión utilizando tarjetas del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST; Heaton, 1981).

4. Prueba de n-back (Callicott et al, 1998)

Se trata de una prueba informatizada en la que van apareciendo números de uno en uno en la pantalla, y el sujeto debe presionar en un teclado numérico el número anterior al que aparece en ese momento (tarea de 1-back), o el número que ha aparecido dos veces antes al que ve en ese momento (tarea de 2-back).

1.3.2.3. Esquizofrenia y memoria

Como se ha mencionado anteriormente, la existencia de déficit mnésicos se considera uno de los datos más fiables en esquizofrenia (Gold y Harvey, 1993). Aleman et al (1999) llevaron a cabo una revisión de 70 estudios sobre esquizofrenia y memoria, y concluyeron que el déficit en memoria se muestra consistente y estable independientemente del material estimular (verbal o visual), del modo de recuperación de la información (recuerdo libre, recuerdo guiado o reconocimiento), y del intervalo temporal (memoria inmediata o diferida).

Centrándonos en la memoria operativa, el déficit en esta función cognitiva se considera una característica estable en esquizofrenia, puesto que se ha constatado independientemente de la gravedad de los síntomas (Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou et al, 2004), y tanto en pacientes que reciben medicación como en pacientes que nunca han sido medicados (Park, Puschel, Sauter, Rentsch y Hell, 1999; Bruder, Wexler, Sage, Gil y Gorman, 2004).

Algunos autores han planteado que el déficit en este tipo de memoria se limita a contenidos de tipo verbal (Wexler et al, 1998); sin embargo, la mayoría de estudios han encontrado un bajo rendimiento de los pacientes con esquizofrenia tanto en pruebas verbales (Conklin, Curtis, Katsanis y Iacono, 2000; McGurk et al, 2004) como visuales (Stratta et al, 1997; Chey, Lee, Kim, Kwon y Shin, 2002; Tek et al, 2002).

Perry et al (2001) estudiaron si el déficit en la memoria operativa se situaba principalmente en el momento de almacenar la información o en el momento de manipularla, encontrando que es éste último proceso el que muestra un peor rendimiento. Estos datos sugieren que el deterioro se sitúa en el momento de codificar y recuperar la información, conclusión que es congruente con investigaciones anteriores (Paulsen et al, 1995; Goldberg, Patterson, Taqqu y Wilder, 1998).

Varios estudios han comprobado que el déficit en memoria operativa está presente en pacientes que no tienen deterioradas otras funciones cognitivas (Weickert et al, 2000; Bruder et al, 2004). En función de estos resultados, Goldberg y Green (2002) afirman que la memoria operativa podría representar un déficit esencial dentro del deterioro del

resto de áreas cognitivas que se han reseñado. Dado que el deterioro en memoria operativa también se ha observado en familiares de primer grado (Park et al, 1995; Pirkola et al, 2005), algunos autores defienden que podría tratarse de un rasgo hereditario en esquizofrenia y ser un marcador genético de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (Paunio et al, 2004; Joyce, Hutton, Mutsatsa y Barnes, 2005). En consonancia con esta idea, Wood et al (2003) comprobaron que los sujetos con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia presentan un rendimiento significativamente peor en tareas de memoria operativa en comparación con sujetos control. Sin embargo, dentro del grupo de alto riesgo, no encontraron diferencias entre aquellos sujetos que posteriomente desarrollaron esquizofrenia y los que no tuvieron ningún episodio psicótico, aunque los primeros mostraron un rendimiento más bajo. En su estudio, la relación entre el deterioro en memoria operativa y la presencia de sintomatología negativa sí fue un predictor del posterior desarrollo de esquizofrenia.

1.3.2.3.1. Relación con el deterioro cognitivo

Varios autores han demostrado que los déficit en la memoria no pueden explicarse solamente por el deterioro en la atención (Saykin et al, 1991; Gold, Randolph, Carpenter, Goldberg y Weinberger, 1992; Stone, Gabrieli, Stebbins y Sullivan, 1998). Gold y Harvey (1993) concluyen que tanto la atención como la memoria están afectadas en la esquizofrenia, pero que deben ser tratadas como áreas cognitivas independientes.

Diferentes autores han encontrado una relación entre la memoria operativa y el WCST, una prueba que valora el funcionamiento ejecutivo (Gold et al, 1997; Park, 1997). Gold et al (1997) concluyen que la memoria operativa verbal es un componente esencial para el rendimiento en el WCST. Sin embargo, otros estudios no han hallado relación con otros componentes del funcionamiento ejecutivo, como la capacidad de planificación (Pantelis et al, 1997).

Javitt, Liederman, Cienfuegos y Shelley (1999) proponen que los déficit en memoria operativa se deben a déficit más básicos en los sistemas de percepción de la información. En este mismo sentido, Brébion, Amador, Smith y Gorman (1998) relacionan el bajo rendimiento de los pacientes en este tipo de memoria con un enlentecimiento en el procesamiento de la información. Sin embargo, otra serie de

estudios han demostrado que el deterioro en memoria operativa se mantiene aún en pacientes que no tienen dificultades en el procesamiento y almacenamiento de la información (Wexler et al, 1998; Stevens, Donegan, Anderson, Goldman-Rakic y Wexler, 2000; Tek et al, 2002).

1.3.2.3.2. Relación con la sintomatología

En general, los estudios realizados han encontrado que el deterioro en la memoria operativa se relaciona con los síntomas de tipo negativo (Moritz et al, 2001; Donohoe et al, 2006; Villalta-Gil et al, 2006). Donohoe et al (2006) afirman que el déficit en la memoria operativa no es independiente del estado clínico de los pacientes y que, en consecuencia, se trata más de un "artificio" relacionado con la sintomatología, que de un déficit en sí. En contra de estos estudios, Bruder et al (2004) no obtuvieron ninguna relación entre la memoria operativa y los síntomas negativos.

Aunque con menor evidencia, algunos estudios también han encontrado una asociación con la sintomatología positiva (Leudar, Thomas y Johnston, 1994; Bressi et al, 1996).

1.3.2.3.3. Relación con el funcionamiento psicosocial

Se han encontrado relaciones entre el rendimiento en la memoria operativa y diversos aspectos del desempeño funcional, como el deterioro en las habilidades sociales (Smith, Hull, Romanelli, Fertuck y Weiss, 1999; Villalta-Gil et al, 2006) y ocupacionales (Bilder et al, 2000; McGurk y Meltzer, 2000), y la capacidad de llevar una vida independiente (Sharma y Antonova, 2003). Mueser, Bellack, Douglas y Wade (1991) han relacionado los déficit en memoria con una pobre adquisición de las habilidades sociales, sugiriendo que pueden representar un factor limitante en el entrenamiento en estos programas.

1.3.3. Aprendizaje verbal

El aprendizaje verbal incluye diferentes procesos, como la codificación de la información proporcionada, su almacenamiento tanto a corto como a largo plazo, y su recuperación cuando resulta necesaria.

1.3.3.1. Neuropsicología del aprendizaje verbal

Durante una tarea de aprendizaje verbal, en sujetos sanos se observa una activación del cortex prefrontal izquierdo y derecho, del precuneo y del giro cingulado. En comparación con el estado de reposo, también se observa una mayor activación del tálamo, del giro del parahipocampo derecho, del cerebelo y del giro temporal superior (Grasby et al, 1993). Los estudios realizados ponen de relieve una especialización del cortex prefrontal. En la fase de codificación de la información se da una hiperactivación del cortex prefrontal izquierdo, que según Demb et el (1995) es independiente de la dificultad de la tarea. Fletcher, Shallice et al (1998), sin embargo, sostienen que sí hay una relación proporcional entre la activacion de esta región cerebral y la complejidad de la tarea, de manera que a mayor demanda mayor activación. Por su parte, el cortex prefrontal derecho se activa en la fase de recuperación de la información almacenada. Fletcher, Shallice, Frith et al (1998) también encuentran una relación positiva entre la dificultad de la tarea y la activación del cortex prefrontal derecho. Según estos autores, hay una especialización de esta área en función de la complejidad de la tarea. Cuando se pide al paciente que recupere la información aprendida sin ninguna ayuda externa, entra en funcionamiento la región dorsal; mientras que la región ventral muestra mayor activación cuando se trata de un recuerdo guiado.

En sujetos con esquizofrenia, se ha constatado una hipoactivación de las zonas cerebrales referidas cuando se les compara con sujetos control. También se ha descrito una disfunción del hipocampo y del circuito frontoestriado (Stone, Gabrielli et al, 1998; Iddon, McKenna, Sahakian y Robbins, 1998; Rametti et al, 2007). Eyler, Jeste y Brown (2008) describen una hipofuncionalidad de diversas regiones cerebrales, que estarían distribuidas entre los lóbulos frontal, parietal y temporal, así como una menor activación del giro frontal inferior durante la fase de codificación de la información, y

del hipocampo. Según estos autores, el grado de activación del hipocampo va en función de la dificultad de la tarea.

Heinze et al (2006) realizaron una comparación entre pacientes con esquizofrenia y sujetos control, y comprobaron que los primeros mostraban una hipoactivación del hipocampo y del cerebelo. Además, observaron que se producía una activación contraria en pacientes y sujetos control cuando los intentos de aprender una nueva información eran exitosos o fracasaban. Los sujetos control mostraron una activación de estructuras temporales medias y frontales en los intentos en los que no se producía aprendizaje, mientras que en aquellos intentos exitosos había una activación adicional del lóbulo parietal superior derecho. Sin embargo, los pacientes mostraron una activación del lóbulo parietal superior derecho tanto en los intentos exitosos como en los que no, mientras que mostraron una activación adicional del lóbulo temporal medio y frontal en los intentos exitosos.

1.3.3.2. Evaluación del aprendizaje verbal

En la mayoría de las pruebas utilizadas para valorar el aprendizaje verbal, el sujeto debe memorizar una lista de palabras (lista A) que se le presenta más de una vez. La capacidad de aprendizaje viene definida por el incremento de palabras recordadas entre la primera y la última presentación. Después de la última presentación, se le lee al sujeto una nueva lista de palabras (lista B), que actúa como interferencia, y después de su lectura se le pide que repita de nuevo las palabras que recuerde de la primera lista.

Algunas pruebas piden al sujeto que repita una vez más las palabras de la lista A después de trancurrido un tiempo, que varía entre los 20 y los 30 minutos. Esta última repetición se toma como medida de la capacidad de memorización, y no tanto como medida de aprendizaje. En este último ensayo se utilizan tres estrategias de recuerdo: el recuerdo libre (el sujeto repite aquellas palabras que recuerda sin ningún tipo de ayuda), el recuerdo guiado (se dan pistas al sujeto que facilitan el recuerdo de la palabra señal; por ejemplo, si la palabra a recordar es "manzana" al sujeto se le dice que se trata de una fruta), y prueba de reconocimiento (se presentan diferentes palabras y el sujeto debe decir si estaban o no en la lista original).

Este tipo de pruebas suelen incluir formas alternativas de la lista A, como forma de reducir la influencia que puede tener en los resultados de la prueba la utilización repetida del mismo conjunto de palabras.

La diferencia entre las distintas pruebas que se usan está en el número de palabras que componen las listas A y B, y en el número de veces que se repite la lista A.

1. Test de Aprendizaje Verbal California (CVLT; Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987)

El CVLT es una de las pruebas más utilizadas en esquizofrenia para valorar el aprendizaje verbal. Las listas A y B están compuestas por 16 palabras cada una, y la lista A se presenta cinco veces. Las palabras de esta lista están agrupadas en cuatro categorías semánticas.

Después de un descanso de 20 minutos, durante el que no se presenta ningún tipo de ítem nuevo, se valora el recuerdo de la lista A mediante el recuerdo libre, y mediante una prueba de reconocimiento de sí o no, en la que se van leyendo diferentes palabras y se pide al sujeto que diga si la palabra que escucha pertenecía o no a la lista A.

Esta prueba tiene una versión en español desarrollada por Benedet y Alejandre (1998), denominada Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC).

2. Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins (HVLT; Brandt, 1991)

En este caso la lista A se le lee tres veces al sujeto, y está compuesta por 12 palabras agrupadas en tres categorías semánticas. La lista B la forman 24 palabras. En esta prueba la repetición diferida de la lista A se hace sólo mediante recuerdo libre, sin utilizarse una prueba de reconocimiento.

3. Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT; Rey, 1941)

En el RAVLT las listas A y B están formadas por 15 palabras. La lista A se presenta en cinco ocasiones. Pasados 30 minutos, durante los cuales el sujeto realiza una tarea de

interferencia pero sin demanda mnésica, se pide que repita nuevamente las palabras que recuerde de la lista A. El Test de Rey tampoco incluye una prueba de reconocimiento.

4. Prueba de aprendizaje verbal del PIEN

En el Test Barcelona se incluye una variante de las pruebas de aprendizaje verbal, en la que se utiliza sólo una lista compuesta por 10 palabras. En este caso, la prueba termina cuando el sujeto es capaz de repetir dos veces seguidas las 10 palabras, o al llegar al número máximo de presentaciones, que es 10.

5. Test de Aprendizaje de Pares Asociados

Este test pertenece al conjunto de pruebas que conforman la Escala de Memoria de Wechsler. Se le presentan al sujeto diez pares de palabras, seis de las cuales forman asociaciones con significado, y cuatro pares de palabras que no son fáciles de asociar. La lista es leída tres veces, y el sujeto debe repetir los pares que recuerda después de cada lectura.

1.3.3.3. Esquizofrenia y aprendizaje verbal

Diversos estudios han encontrado que los pacientes con esquizofrenia presentan dificultades en el aprendizaje de nueva información, que se manifiestan independientemente del estado clínico y de la toma de medicación antipsicótica (Saykin et al, 1991; Paulsen et al, 1995). Hill, Beers, Kmiec, Keshavan y Sweeney (2004) comprobaron que pacientes con un primer episodio psicótico, que nunca habían recibido medicación, también tenián dificultades de aprendizaje, y que estas dificultades eran independientes de la gravedad de los síntomas positivos o negativos. El deterioro de la capacidad de aprendizaje se ha relacionado positivamente con un inicio temprano de la enfermedad (Jeste et al, 1998; Tuulio-Henriksson, 2005), y con los años de evolución de la misma (Huquelet et al, 2002). Algunos autores concluyen que los varones presentan más deterioro que las mujeres, aunque en la población general las mujeres también tienen mejor rendimiento que los varones (Sota y Heinrichs, 2003).

El déficit de aprendizaje se ha situado, principalmente, en la fase de codificación de la información. En este sentido, diferentes autores han observado que los pacientes no hacen un uso adecuado de estrategias eficaces de aprendizaje (Karenken, Moberg y Gur, 1996; Iddon et al, 1998; Hill et al, 2004). Karenken et al (1996), por ejemplo, obervaron que durante una prueba de aprendizaje verbal, los sujetos con esquizofrenia no organizaban el material por el contenido semántico. Asimismo, ante la presentación de información que debían aprender e información no pertinente, no eran capaces de inhibir el material no pertinente. Gold et al (2000) también han destacado que el déficit en el aprendizaje se debe a errores en la fase inicial de adquisición de la información, y no tanto a un olvido rápido del material aprendido.

El déficit en aprendizaje verbal se considera un rasgo heredable en esquizofrenia, ya que también se ha detectado en familiares de primer grado (Paunio et al, 2004; Groom et al, 2008). Como en el caso de los pacientes, el principal deterioro se ha encontrado en la fase de codificación de la información (Trandafir, Méary, Schürhoff, Leboyer y Szöke, 2006). Por este motivo, el deterioro en aprendizaje ha sido propuesto como uno de los endofenotipos característicos de la enfermedad, especialmente los déficit asociados con la fase de codificación (Tuulio-Henriksson, 2005). Brewer et al (2005) llevaron a cabo un estudio con sujetos con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia, y encontraron que el déficit en la capacidad de aprendizaje era específico de aquellos que posteriormente desarrollaron la enfermedad.

1.3.3.3.1. Relación con el deterioro cognitivo

El déficit en aprendizaje verbal se ha relacionado con otras funciones cognitivas. Huquelet et al (2002), por ejemplo, afirman que las dificultades de aprendizaje están causadas por un deterioro de la capacidad atencional. Otros autores también han encontrado relación con el déficit en memoria operativa (Iddon et al, 1998; Stone, Gabrieli et al, 1998). Seidman et al (1998) observaron que las diferencias en aprendizaje verbal entre pacientes y sujetos control desaparecían cuando se controlaba el rendimiento de ambos en una tarea de memoria operativa.

1.3.3.3.2. Relación con la sintomatología

En cuanto a la sintomatología, la mayoría de los estudios han hallado relaciones entre el aprendizaje verbal y síntomas negativos y generales, pero no con síntomas positivos. (Brébion, Smith, Amador, Malaspina y Gorman, 1997; O'Leary et al, 2000; Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou et al, 2004). Sin embargo, otros autores como Holthausen et al (1999), señalan que existe una relación moderada con sintomatología positiva.

Diferentes autores han encontrado una relación entre el deterioro en el aprendizaje verbal y el predominio de síntomas de tipo desorganizado (Liddle y Morris, 1991; Brazo et al, 2002).

1.3.3.3.3. Relación con el funcionamiento psicosocial

El aprendizaje y la memoria verbal se han relacionado con habilidades específicas de la vida diaria, como la realización de compras (Rempfer et al, 2003), con la capacidad para resolver problemas (Addington y Addington, 2000) y con el desempeño laboral (Bryson y Bell, 2003).

Milev et al (2005) valoraron la relación entre cinco áreas cognitivas (aprendizaje verbal, atención, lenguaje, capacidad visuoespacial y resolución de problemas), y el desempeño funcional de los pacientes, definido como el funcionamiento psicosocial global, el deterioro en las relaciones sociales, la participación y el disfrute en actividades de ocio, y el deterioro laboral. En su estudio, el aprendizaje verbal fue el mejor predictor del funcionamiento general en las cuatro áreas de desempeño referidas.

1.3.4. Funcionamiento ejecutivo

El área cognitiva denominada funcionamiento ejecutivo es un concepto muy amplio que hace referencia a diferentes procesos como la asignación de recursos atencionales a un objeto específico, el empleo del pensamiento abstracto, la planificación de estrategias de acción, el desarrollo de conductas dirigidas a un objetivo, y la adaptación a los cambios ambientales. Las funciones ejecutivas posibilitan al sujeto responder y adaptarse apropiadamente a su entorno (Pardo, 2005). Su funcionamiento normal implica la idea de flexibilidad cognitiva, es decir, la capacidad de variar el plan sobre la marcha en función del feedback ambiental. León-Carrión (1995) sostiene que "los sujetos con déficit en las funciones ejecutivas tienen problemas que se relacionan con la planificación, organización y control de la acción […], tienen dificultades para integrar la información que reciben, […], no se dan cuenta generalmente de los errores que cometen, […], tienen dificultades para formar conceptos y de flexibilidad cognitiva".

Otros autores han ofrecido las siguientes definiciones:

"La habilidad de mantener un conjunto de estrategias de resolución adecuadas para el logro de objetivos futuros, incluyendo la planificación, el control de impulsos, la búsqueda organizada, y la flexibilidad de pensamiento y acción" (Welsh, Pennington, Ozonoff, Rouse y McCabe, 1990).

"Aquellas capacidades que permiten a una persona desarrollar con éxito conductas independientes, con un propósito y para su propio beneficio" (Lezak, 1995).

1.3.4.1. Neuropsicología del funcionamiento ejecutivo

Luria (1966) relacionó la capacidad de resolución de problemas con las funciones ejecutivas, y observó que los pacientes con daño cerebral en los lóbulos frontales eran incapaces de analizar de manera adecuada un problema, así como de hacer una planificación de los pasos necesarios para alcanzar una solución. En vez de esto, estos pacientes solían presentar respuestas impulsivas que no guardaban una relación directa con el problema presentado. A partir de Luria, numerosos estudios han relacionado las funciones ejecutivas con una hipofuncionalidad del lóbulo frontal, y en particular con la

corteza prefrontal (Stuss y Benson, 1989; Newman, Carpenter, Varma y Just, 2003). Boghi et al (2006) describen un circuito fronto-parietal, en el que las mujeres tendrían una mayor activación del cortex prefrontal dorsolateral y del cortex parietal derecho, mientras que los hombres mostrarían una actividad incrementada en el precuneo.

Los estudios llevados a cabo con pacientes con esquizofrenia también han asociado el deterioro en el funcionamiento ejecutivo con un funcionamiento deficitario del lóbulo frontal (McClure, Keshavan y Pettegrew, 1998; Selma, 2008). Algunos autores han encontrado un volumen reducido del giro cingulado anterior, aunque sólo en hombres (Szeszko et al, 2000). Rüsch et al (2008) han relacionado los déficit ejecutivos con un funcionamiento alterado de la neurotransmisión del glutamato en el hipocampo y una pérdida de volumen de la amígdala. Mediante pruebas de fluencia verbal, Chen, Chen, Chan, Lam y Lieh-Mak (2000) también han observado un funcionamiento deficitario del lóbulo temporal.

1.3.4.2. Evaluación del funcionamiento ejecutivo

1. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST; Grant y Berg, 1948; Heaton, 1981).

El WCST es una de las pruebas más usadas para valorar el funcionamiento ejecutivo. El manual de la prueba recoge en la introducción que "el WCST requiere estrategias de planificación, indagaciones organizadas, utilización del feedback ambiental para cambiar esquemas, orientación de la conducta hacia el logro de un objetivo y modulación de las respuestas impulsivas" (Heaton et al, 1997).

El test está compuesto por cuatro tarjetas estímulo y 128 tarjetas respuesta, que contienen figuras geométricas de varias formas (cruz, círculo, triángulo o estrella), colores (rojo, azul, amarillo o verde) y número de figuras (una, dos, tres o cuatro). Las cuatro tarjetas estímulo se colocan ante el sujeto respetando el siguiente orden de izquierda a derecha: un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules. A continuación se le entrega al sujeto un bloque de 64 tarjetas y se le pide que empareje cada una de ellas con una de las tarjetas estímulo, siguiendo el

criterio que él quiera (las tarjetas pueden emparejarse según el color, la forma o el número). Cada vez que coloque una tarjeta, se le indicará si lo ha hecho de forma correcta o errónea, pero no se le dice cuál es la categoría que se tiene en cuenta para clasificar. Cuando el sujeto logra un número determinado de respuestas correctas consecutivas (habitualmente 10), se cambia la categoría de clasificación sin avisar al sujeto, lo que requiere que éste utilice el feedback del evaluador para establecer la nueva categoría de clasificación. Normalmente el orden de las categorías clasificatorias es Color, Forma y Número. El test termina cuando el sujeto identifica de manera correcta seis categorías de clasificación (Color-Forma-Número-Color-Forma-Número), o después de utilizar las 128 tarjetas disponibles.

Las principales puntuaciones que ofrece este test son: número de intentos utilizados para completar la prueba, categorías completadas, número de intentos para completar la primera categoría, respuestas correctas, errores y porcentaje de errores, errores perseverativos y porcentaje (cuando el sujeto continúa utilizando una categoría de clasificación que el examinador le ha dicho que es incorrecta), fallos para mantener la actitud (cuando el sujeto da cinco o más respuestas correctas consecutivas y luego comete un error sin completar la categoría con éxito), y respuetas de nivel conceptual y porcentaje (cuando el sujeto da series de tres o más respuestas correctas consecutivas, aunque no complete con éxito la categoría).

Hay una versión informatizada de esta prueba, que simplifica el proceso de corrección de la misma.

2. Test de Clasificación de Tarjetas Modificado (MCST; Nelson, 1976)

El Test de Clasificación de Tarjetas Modificado utiliza las mismas tarjetas usadas en el WCST. Las diferencias están en la forma de administración. En lugar de tener una categoría inicial predeterminada como correcta, en el MCST la primera categoría elegida por el sujeto evaluado es la que se considera correcta, y a partir de ésta el evaluador informa al sujeto si las siguientes elecciones son correctas o no, hasta que dé un total de 6 respuestas correctas seguidas. En este momento, se informa al sujeto de que ha cambiado la regla y se pide que empareje las cartas siguiendo una regla nueva. Este procedimiento continua hasta que el sujeto identifica las seis categorías posibles, o

se termina el conjunto de 48 tarjetas (en esta prueba se utilizan las tarjetas que sólo tienen una categoría de clasificación). Se usan dos criterios como puntuación: las categorías identificadas y los errores perseverativos.

3. Tests de Torres

Como una alternativa a la valoración de respuestas adaptativas que realiza el WCST y los tests similares, otra serie de pruebas requieren del sujeto una mayor planificación de la conducta. Dentro de este tipo de pruebas se incluyen los tests de torres: Torre de Hanoi (Simon, 1975), y Torre de Londres (Shallice, 1982). El elemento común de las diferentes versiones es que hay que mover una serie de discos o bolas desde una posición inicial hasta una posición final o meta, con una serie de limitaciones que requieren una planificación para llegar a la meta.

En la Torre de Hanoi se presentan unos discos superpuestos de tamaño decreciente en una varilla, que deben ser trasladados hasta una tercera varilla en el menor número posible de movimientos y respetando la composición original. Los discos pueden colocarse en una varilla intermedia de manera momentánea. El ejercicio debe hacerse, además, respetando las siguientes normas: sólo se puede mover un disco cada vez, los discos siempre deben colocarse en alguna varilla (no se pueden retener en la mano o colocar encima de la mesa), y nunca puede colocarse un disco encima de otro disco de menor tamaño. Existe una versión informatizada desarrollada por León-Carrión e incluida en la Batería Neuropsicológica Sevilla (1998).

La Torre de Londres es una variante de la Torre de Hanoi. En este caso se utilizan bolas de colores que aparecen en un orden inicial, y el sujeto debe moverlas hasta ponerlas en un orden diferente propuesto por el examinador. El tablero que se utiliza en esta prueba también tiene 3 varillas, pero a diferencia de la Torre de Hanoi éstas no son del mismo tamaño, sino que hay una varilla larga, una mediana y una pequeña. Las instrucciones que se le dan al sujeto son las siguientes: sólo puede mover una bola cada vez, no puede tener ninguna bola en la mano o apoyarla en la mesa mientras mueve otra bola, debe resolver el ejercicio en el número de movimientos indicado por el examinador, y tiene que emplear el menor tiempo posible.

Las pruebas de torres permiten recoger las siguientes medidas: tiempo de preparación (tiempo que transcurre desde que el sujeto ve los discos o bolas hasta que realiza el primer movimiento), tiempo de ejecución (tiempo empleado en realizar el ejercicio), números de ejercicios solucionados cumpliendo un criterio determinado (por ejemplo, ejercicios resueltos en un número máximo de movimientos o dentro de un límite concreto de tiempo), y movimientos excesivos (número de movimientos hechos por encima del mínimo necesario para completar el ejercicio).

4. Tests de Laberintos

Al igual que los tests de torres, las pruebas que utilizan laberintos también se centran en la capacidad de planificación. Estos tests son pruebas de lápiz y papel, y requieren que el sujeto encuentre el camino que lleva desde el punto A hasta el punto B dentro de un laberinto. Un ejemplo es el Test de Laberintos de Giessen (GMT; Gallhofer, Lis, Meyer-Lindenberg y Krieger, 1999).

5. Test Stroop (Stroop, 1935)

Esta prueba valora la capacidad del sujeto para mantener una norma de respuesta e inhibir una respuesta más habitual en favor de otra menos habitual. La versión original de Stroop utiliza tres hojas con 50 ítems cada una, y consta de cuatro partes. En la primera parte, se presenta al sujeto una hoja con el nombre de cinco colores (azul, verde, rojo, marrón y púrpura) escritos en negro. El sujeto debe ir leyendo el nombre de cada color. En la segunda parte, el sujeto ve una hoja con el nombre de los cinco colores, pero en vez de escritos en negro, están escritos en azul, verde, rojo y amarillo. El sujeto debe leer el nombre del color, ignorando el color en el que está escrito (el nombre del color y el color en el que está escrito nunca coinciden). Por ejemplo, el color azul está escrito en verde, pero el sujeto debe decir azul. En la tercera parte, se utiliza una hoja con 50 cuadrados, y el sujeto tiene que nombrar el color de cada cuadrado. Por último, en la cuarta parte se utiliza la misma hoja que en la segunda, pero esta vez el sujeto debe decir el nombre del color en el que está escrito. Por ejemplo, el color azul está escrito en verde y el sujeto debe decir verde.

Existen diferentes versiones del Test Stroop. En algunas (Golden, 1978), se da un tiempo determinado para la realización de la prueba y la puntuación es el número de palabras correctas dichas en ese tiempo; mientras que en otras (Comalli, Wapner y Werner, 1962), se le pide al sujeto que lea todas las palabras y la puntuación es el tiempo que tarda en completar la tarea. Una versión alternativa es la desarrollada por Perlstein, Carter, Barch y Baird (1998), en la que se utiliza un ordenador y las palabras se presentan de una en una. En este caso se registra una doble puntuación: el tiempo que emplea el sujeto para cada palabra, y el número de palabras correctamente nombradas.

6. Pruebas de Fluencia Verbal

Las pruebas de fluencia verbal valoran la capacidad de los sujetos para generar palabras, en un tiempo dado, que empiecen por una letra determinada, o que pertenezcan a una misma categoría semántica. La puntuación directa es el número de palabras dichas.

Dentro de este tipo de tests, uno de los más usados es el Controlled Oral Word Association Test (COWAT; Benton, 1968). Este test tiene una versión denominada FAS, en la que los sujetos tienen que decir palabras que comiencen por las letras F, A y S, con un tiempo de un minuto para cada letra. El PIEN también incluye una prueba de este tipo, en la que los sujetos disponen de 3 minutos para decir palabras que comiencen por la letra P. Asimismo, el Test Barcelona tiene una prueba de fluencia verbal de categorías, en la que el sujeto debe nombrar tantos animales como recuerde en un tiempo total de 1 minuto.

7. Problemas complejos (León-Carrión, 1995)

Un ejemplo de este tipo de problemas es el problema de los misioneros, en el que se debe encontrar la forma de que tres misioneros y tres caníbales crucen un río en una barca, teniendo en cuenta las siguientes reglas: en la barca sólo caben tres personas, y en ninguna de las dos orillas puede haber mayor número de caníbales que de misioneros.

1.3.4.3. Esquizofrenia y funcionamiento ejecutivo

El deterioro del funcionamiento ejecutivo se considera un déficit característico de la esquizofrenia, que se manifiesta independientemente de la duración de la enfermedad y del tipo de tratamiento antipsicótico (Johnson-Selfridge y Zalewski, 2001; Joyce et al, 2005). En una revisión de 71 estudios realizada por Johnson-Selfridge y Zalewski (2001), los autores encontraron que los pacientes con esquizofrenia presentaban un rendimiento, en diferentes pruebas del funcionamiento ejecutivo, que se situaba aproximadamente 0.40 DE por debajo del rendimiento de pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos (sobre todo trastornos afectivos), y en torno a 1.50 DE por debajo de los sujetos control sanos. En este mismo estudio, el deterioro en el funcionamiento ejecutivo se relacionó con el número de ingresos, pero no con el nivel de educación. Algunos estudios han encontrado una relación inversa entre el rendimiento en pruebas de fluencia verbal y la edad de los pacientes (Crawford, Obonsawin y Bremner, 1993; Kelly et al, 2000), aunque en opinión de Fucetola et al (2000), en los pacientes la edad tiene el mismo efecto que en los sujetos control.

Cosway et al (2000) concluyen que el deterioro del funcionamiento ejecutivo es un marcador de riesgo para esquizofrenia, ya que en su estudio observaron que el desarrollo de síntomas psicóticos en sujetos de riesgo estaba precedido por un mal funcionamiento de las funciones ejecutivas. Estos datos, junto con los derivados de estudios que han observado que los familiares de primer grado también presentan déficit ejecutivos (Sitskoorn et al, 2004; Szöke et al, 2008), hacen que el deterioro en el funcionamiento ejecutivo se considere un endofenotipo de la enfermedad.

El WCST ha sido el instrumento más utilizado para valorar el funcionamiento ejecutivo en esquizofrenia. Numerosos estudios han determinado que los pacientes con esquizofrenia obtienen peores resultados que los sujetos control en uno o más variables del WCST, especialmente en el factor respuestas perseverativas (Koren et al, 1998; Rund y Borg, 1999; Reed, Harrow, Herbener y Martin, 2002). Koren et al (1998) concluyen que este factor es el único que diferencia a los pacientes con esquizofrenia de los sujetos control en su rendimiento en el WCST.

Algunos autores han propuesto limitaciones al uso del WCST en esquizofrenia, ya que han encontrado relación entre el desempeño en esta prueba y otras funciones cognitivas, como la memoria operativa (Gold et al, 1997), o el nivel general de inteligencia (Heinrichs, 1990). Soriano, Jiménez y Martínez (2004) concluyen que la falta de acuerdo sobre los procesos cognitivos implicados en el WCST, desaconseja su uso como medida de los déficit ejecutivos.

Mediante la utilización de algunas de las medidas reseñadas con anterioridad, tales como los tests de Torres, el test Stroop o las pruebas de fluencia verbal, diferentes estudios han constatado un deterioro en diversas funciones integradas en el funcionamiento ejecutivo, como el control de impulsos, la capacidad de planificación y las estrategias de búsqueda (Pantelis et al, 1997; Perlsetin et al, 1998; Szöke et al, 2008). Goldberg, Saint-Cyr y Weinberger (1990) valoraron la capacidad de planificación mediante la Torre de Hanoi, usando diseños compuestos por tres y por cuatro piezas. En los diseños compuestos por tres piezas, los sujetos podían hacer un máximo de siete movimientos para resolver el problema, y se requería una planificación previa de los movimientos. Sin embargo, en los diseños compuestos por cuatro piezas los sujetos podían hacer un máximo de quince movimientos y proceder por ensayo y error. Los autores del estudio observaron que los pacientes presentaban un rendimiento significativamente más bajo que los sujetos control en los diseños de tres piezas, mientras que resolvieron mejor los diseños de cuatro piezas. En consecuencia, concluyeron que en la esquizofrenia se da un déficit específico en la capacidad de planificación.

1.3.4.3.1. Relación con el deterioro cognitivo

Algunos estudios han hallado una relación entre el deterioro en el funcionamiento ejecutivo y los déficit en memoria operativa (Gold et al, 1997; Pantelis et al, 1997). En contra de estos datos, Stratta et al (1997) no observaron ninguna relación, y concluyeron que la memoria operativa y el funcionamiento ejecutivo son áreas cognitivas independientes.

El deterioro en el funcionamiento ejecutivo también se ha asociado con los déficit en el aprendizaje verbal (Paulsen et al, 1995), y con un deterioro cognitivo generalizado

(Braff et al, 1991; Goldstein, Beers y Shemansky, 1996; Dieci et al, 1997). Laws (1999) realizó una revisión de 29 estudios y concluyó que los déficit ejecutivos, valorados mediante el WCST, son consecuencia del nivel de inteligencia, por lo que en opinión de este autor no queda claro que los pacientes con esquizofrenia tengan un deterioro del funcionamiento ejecutivo.

1.3.4.3.2. Relación con la sintomatología

La mayoría de estudios han encontrado una relación del funcionamiento ejecutivo con los síntomas negativos (Voruganti, Heslegrave y Awad, 1997; Nieuwenstein et al, 2001; Brazo et al, 2002, 2005). Addington y Addington (1998) comprobaron que el rendimiento en el WCST se relacionaba con síntomas negativos tanto en pacientes con un primer episodio psicótico como en pacientes con episodios múltiples. Albus et al (2000) proponen que el rendimiento deficitario en el WCST en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, es un predictor potencial del desarrollo de sintomatología predominantemente negativa en el desarrollo de la enfermedad.

Sin embargo, algunos estudios que han utilizado el WCST no han confirmado la relación con los síntomas negativos (Abbruzzese, Ferri y Scarone, 1996; Collins, Remington, Coulter y Birkett, 1997; Bersani et al, 2004), pero sí han encontrado esta relación utilizando otras medidas, como el TMT forma B (Cohen y Doherty, 2004), o pruebas de fluencia verbal (O'Leary et al, 2000).

Braff et al (1991) también obtuvieron relación entre los fallos perseverativos en el WCST y los síntomas de tipo positivo, aunque la mayoría de los estudios concluyen que no hay relación entre el funcionamiento ejecutivo y la sintomatología positiva (Collins et al, 1997; Voruganti et al, 1997; Nieuwenstein et al, 2001).

1.3.4.3.3. Relación con el funcionamiento psicosocial

El deterioro en el funcionamiento ejecutivo se ha relacionado de manera consistente con déficit en las habilidades de la vida diaria (Breier et al, 1991; Velligan, Bow-Thomas, Mahurin, Miller y Halgunseth, 2000), en las habilidades sociales (McKee et al, 1997; Velligan et al, 2000), en la capacidad de resolución de problemas (Brazo et al, 2005) y en el desempeño laboral (McGurk et al, 2003; Evans et al, 2004). Según Bilder et al (2000), el déficit en el funcionamiento ejecutivo es el principal predictor de deterioro generalizado en el funcionamiento psicosocial. Reed et al (2002) llegan a la misma conclusión, ya que observaron que los pacientes que tenían un peor desempeño funcional en un amplio número de áreas tenían asimismo un peor rendimiento en el WCST.

Silverstein, Schenkel, Valone y Nuernberger (1998) realizaron un estudio sobre la eficacia del entrenamiento en habilidades sociales, en el que incluyeron diferentes funciones cognitivas, como el tiempo de reacción, la atención, la memoria y el funcionamiento ejecutivo, valorado mediante la fluencia verbal. Concluyeron que las medidas pre-tratamiento de la fluencia verbal eran el mejor predictor de la adquisición de habilidades sociales una vez aplicado el programa de entrenamiento.

McGurk y Mueser (2003) encontraron que el funcionamiento ejecutivo, en mayor medida que la atención o la memoria, juega un papel crucial en el mantenimiento de un trabajo, ya sea éste normalizado o protegido (McGurk et al, 2003). Estos autores confirman los datos hallados en estudios anteriores dirigidos por Lysaker (Lysaker, Bell y Goulet, 1995; Lysaker, Bell, Zito y Bioty, 1995). Lysaker, Bell y Goulet (1995) comprobaron que esta relación es independiente de la edad y el nivel educacional de los pacientes.

1.3.5. Teoría de la Mente

La teoría de la mente forma parte de la llamada cognición social, una función cognitiva definida como "el conjunto de operaciones mentales que subyacen en las interacciones sociales, y que incluyen los procesos implicados en la percepción, interpretación y generación de respuestas ante las intenciones, disposiciones y conductas de otros" (Ruiz, García y Fuentes, 2006). Dos de los procesos más estudiados implicados en la cognición social son la teoría de la mente y la percepción de emociones.

Los primeros en utilizar el término "teoría de la mente" fueron Premack y Woodruff (1978) en una investigación realizada con chimpancés, cuyo objetivo era evaluar si estos primates tenían la capacidad de inferir las intenciones de otros miembros de su misma especie. En este estudio, los autores daban por hecho que los humanos disponemos de la habilidad de predecir las intenciones y los deseos de los demás.

Premack y Woodruff (1978) definieron la teoría de la mente como la habilidad de representar los estados mentales de otras personas (como sus pensamientos, creencias e intenciones), y tenerlos en cuenta para explicar y predecir su conducta. Esta definición está ampliamente aceptada por los autores que han investigado esta función.

Wimmer y Perner (1983) afirman que la teoría de la mente es una capacidad que se desarrolla de los cuatro a los seis años. Wellman, Cross y Watson (2001) hicieron una revisión de 143 estudios sobre el rendimiento de niños en tareas de falsa creencia (una forma de valorar la teoría de la mente), y concluyeron que la capacidad de superar este tipo de tareas con éxito depende de la maduración cerebral que se produce entre los 3 y los 5 años, con independencia del contexto cultural. Se da por hecho que, en la edad adulta, todos los individuos disponen de esta capacidad y saben utilizarla de manera adecuada (Antaki, 2004).

1.3.5.1. Neuropsicología de la teoría de la mente

Stone et al han sugerido que en la teoría de la mente está implicado un circuito neurológico que incluye la amígdala, el surco temporal superior y el cortex orbitofrontal (Stone, Baron-Cohen y Knight, 1998; Stone, Baron-Cohen, Calder, Keane y Young, 2003). Usando técnicas de neuroimagen (resonancia magnética funcional, MRI, y SPECT) encontraron activación de la amígdala izquierda y el cortex orbitofrontal. Estos hallazgos han sido corroborados en otras investigaciones (Fine, Lumsden y Blair, 2001; Siegal y Varley, 2002).

Frith y Frith (1999) han propuesto otra alternativa, en la que el circuito neurológico comprendería el surco temporal superior, las regiones frontales inferiores y el cortex medial prefrontal. De acuerdo con esto, varios estudios de neuroimagen han hallado activación en el cortex medial prefrontal y en la región temporoparietal (Fletcher et al, 1995; Castelli, Happé, Frith y Frith, 2000; Gallagher et al, 2000).

Shallice (2001) comparte la idea de Frith y Frith, y también concede especial importancia a los lóbulos frontales, en particular el lóbulo frontal derecho. Este autor relaciona la comprensión de la decepción de otra persona (incluyéndola dentro de las habilidades que conforman la teoría de la mente) con la región prefrontal media derecha.

En pacientes con esquizofrenia se ha observado una reducción de la activación del cortex prefrontal medial, del cortex temporal alrededor del surco temporal superior y la unión temporo-parietal, y del cortex cingulado (Bosia et al, 2012).

1.3.5.2. Evaluación de la teoría de la mente

La mayoría de los estudios realizados sobre teoría de la mente han utilizado las llamadas pruebas de falsa creencia, de primer y segundo orden (Lee, 2004). Las pruebas de primer orden valoran la capacidad de comprender que el personaje de una historia dada mantiene una creencia falsa sobre el mundo; las pruebas de segundo orden evalúan la habilidad de un sujeto para entender historias en las que un personaje tiene una falsa

creencia sobre las creencias de otro personaje (Mazza, DeRisio, Surian, Roncone y Casacchia, 2001).

Se han desarrollado otra serie de pruebas en las que se presenta una historia breve que implica la compresión de las intenciones de uno de los personajes (Sarfati, Hardy-Baylé, Besche y Widlocher, 1997), o la comprensión del uso de lenguaje de doble sentido, como indirectas, bromas, ironías y metáforas (Corcoran, Mercer y Frith, 1995; Corocoran y Frith, 2003; Craig, Hatton, Craig y Bentall, 2004). En la literatura, la capacidad de entender las metáforas se ha considerado como una habilidad de primer orden, mientras que la comprensión de la ironía se relaciona con habilidades de teoría de la mente de segundo orden (Happé, 1993).

Algunos ejemplos de este tipo de tareas son:

1. Test de Sally y Anne

El test de Sally y Anne (ver Anexo 1) fue desarrollado por Wimmer y Perner en 1983. Se considera una tarea de falsa creencia de primer orden. Consiste en una viñeta con dos muñecas (Sally y Anne) en la que se da una pequeña representación. El examinador explica al sujeto evaluado lo que va pasando en la escena: Sally tiene una cesta y Anne una caja; Sally deja su pelota en la cesta y se va; Anne coloca la pelota en su caja y también se va; cuando Sally vuelve, ¿dónde buscará su pelota?

2. Test de las Insinuaciones

El Test de las Insinuaciones (Corcoran et al, 1995) consiste en 10 historias breves en las que salen dos personajes. Al final de cada historia, uno de los personajes deja caer una indirecta bastante clara. Al sujeto se le pregunta qué ha querido decir realmente el personaje de la historia con el comentario que ha hecho. Si el sujeto responde correctamente, se puntúa con un 2; si no, se añade información que deja aún más clara la indirecta. Si el sujeto responde correctamente en esta ocasión, se puntúa con un 1. Una respuesta incorrecta equivale a un 0 (en el Anexo 1 se incluyen dos ejemplos de estas historias).

3. Historias de falsas creencias

Frith y Corcoran (1996) diseñaron cuatro historias cortas que se leen al sujeto, acompañadas de dibujos, que exploran falsas creencias de primer y segundo orden. Después de cada historia se hacen dos preguntas, una valora la comprensión del estado mental, mientras que la otra es una pregunta control. Si se responde de manera errónea a la pregunta control, la respuesta dada a la pregunta sobre teoría de la mente se da automáticamente por mala. Frith y Corcoran afirman que es extremadamente raro que las personas que no responden bien la pregunta control, contesten correctamente la otra pregunta.

Sullivan, Zaitchik y Tager-Flusberg (1994) diseñaron tres historias simplificadas para valorar la capacidad de los niños de apreciar una creencia falsa de segundo orden. Un ejemplo se incluye en el Anexo 1.

4. Tareas de metáforas e ironía

En el Anexo 1 aparecen dos ejemplos de historias diseñadas por Happé (1993).

5. Comprensión de meteduras de pata (*Faux Pas* Test)

En este tipo de pruebas, se describe una situación socialmente embarazosa, en la que uno de los personajes dice o hace algo inadecuado (Stone et al, 1998; Gregory et al, 2002). Después de leer la historia al sujeto, se hacen tres preguntas: primero se pregunta si alguien dijo algo inapropiado, si el sujeto responde afirmativamente se plantea la segunda pregunta: quién dijo algo inapropiado, y la tercera: por qué lo dijo. Las preguntas dos y tres se utilizan para valorar la comprensión del *faux pas*, indicando quién metió la pata y que no fue intencional. Si el sujeto responde negativamente a la primera pregunta, las otras dos no se realizan.

En el Anexo 1 se incluye un ejemplo de estas historias.

1.3.5.3. Esquizofrenia y teoría de la mente

Frith (1992) sugiere que la esquizofrenia se caracterizaría por una falta de autoconciencia, que se concretaría en tres trastornos principales: trastorno de la volición, trastorno del control sobre las propias acciones, y trastorno de la interpretación de las acciones de los demás, o teoría de la mente. Para este autor el déficit en teoría de la mente sería un rasgo característico y propio de los pacientes con esquizofrenia, que aparecería después de la primera crisis psicótica y que, como se ha señalado anteriormente (ver página 31), podría relacionarse con la aparición de sintomatología positiva.

Numerosos estudios han documentado el manejo deficitario que los pacientes con esquizofrenia hacen de la teoría de la mente (Brüne, 2005a; Harrington, Siegert y McClure, 2005; Sprong, Schothorst, Voz, Hox y Van Engeland, 2007; Duñó et al, 2008). Sprong et al (2007) llevaron a cabo una revisión de 29 estudios, y encontraron que los pacientes tenían una puntuación en tareas de teoría de la mente que se situaba más de una desviación estandar por debajo de la puntuación de los sujetos control. Asimismo, concluyeron que el deterioro en teoría de la mente no se relacionaba ni con la edad ni con el cociente intelectual de los pacientes.

Algunos autores sugieren que los pacientes con esquizofrenia sólo tienen dificultades con las tareas de segundo orden (Pickup y Frith, 2001; Harrington et al, 2005), aunque la mayoría de las investigaciones concluyen que están afectadas tanto las habilidades de primer como de segundo orden (Sprong et al, 2007; Duñó et al, 2008).

Doody, Gotz, Johnstone, Frith y Owens (1998) opinan que el déficit en teoría de la mente es anterior al desarrollo de la enfermedad, ya que la dificultad para inferir las intenciones de los demás es observable desde la infancia en un alto porcentaje de pacientes con esquizofrenia. De hecho, algunos autores proponen que el déficit en cognición social, donde se encuadra la teoría de la mente, podría ser uno de los marcadores que predisponen al desarrollo de esquizofrenia (Herold, Tényi, Lénárd y Trixler, 2002; Irani et al, 2006; Duñó et al, 2008). En este sentido, Hollis y Clegg (2000) encontraron que el deterioro en teoría de la mente fue el factor de riesgo más destacado para el desarrollo de psicosis entre adultos con trastornos del desarrollo del

lenguaje en la infancia. En consonancia con estos datos, varias investigaciones han observado que los familiares de primer grado también tienen dificultades en la resolución de tareas de teoría de la mente, si bien en menor grado que los pacientes (Wykes, Hamid y Wagstaff, 2001; Janssen, Krabbendam, Jolles y van Os, 2003; Irani et al, 2006). Janssen et al (2003) consideran que los fallos en tareas de segundo orden constituyen un marcador de riesgo más fiable que la mala resolución de tareas de primer orden.

En contra de esta idea, Kelemen, Kéri, Must, Benedect y Janka (2004) no encontraron deterioro en familiares de primer grado, por lo que opinan que la teoría de la mente no constituye un endofenotipo para la esquizofrenia.

1.3.5.3.1. Relación con el deterioro cognitivo

La relación existente entre un bajo rendimiento en pruebas de teoría de la mente y otra serie de déficit cognitivos no queda clara. Para Frith la teoría de la mente se relaciona con el nivel general de inteligencia y el deterioro cognitivo general (Frith y Corcoran, 1996; Corcoran y Frith, 2005). Stephenson, Hellewell, Corocoran, Frith y Deakin (1996) también concluyen que el déficit en teoría de la mente está asociado a un deterioro cognitivo generalizado. Greig, Bryson y Bell (2004) obtienen una relación entre bajo rendimiento en pruebas de teoría de la mente y bajo rendimiento en pruebas de memoria. Estos autores también encuentran una correlación significativa con las funciones ejecutivas. Bora et al (2008) realizaron un estudio con un grupo de pacientes que no presentaban síntomas ni de tipo positivo ni negativo, y observaron que en estos pacientes el deterioro en teoría de la mente estaba mediatizado por el déficit en la memoria operativa. Estos autores concluyen que el mantenimiento y posterior manipulación de la información, son habilidades necesarias para poder completar con éxito tareas de teoría de la mente.

Corcoran y Frith (2005) han intentado describir los componentes cognitivos que están detrás de las inferencias sobre los estados mentales de terceras personas. Para estos autores, cuando una persona trata de resolver una situación en la que es necesaria la teoría de la mente, utiliza un razonamiento analógico mediante el que se plantea si se ha encontrado personalmente en una situación similar a la propuesta. Dicho de otro modo,

está utilizando la denominada memoria autobiográfica. Este modelo propone que las personas realizan inferencias sobre los estados mentales de otros recuperando información de su memoria (memoria autobiográfica), y comparando las similitudes y diferencias entre una situación anteriormente vivida y la situación actual.

En el caso de la esquizofrenia, Corcoran y Frith (2003, 2005) han encontrado relaciones significativas entre memoria autobiográfica y teoría de la mente. Estos autores afirman que los pacientes con esquizofrenia se caracterizan por una menor capacidad de recuperar información de la memoria autobiográfica y, que cuando lo hacen, muestran una tendencia a recordar hechos extraños de su pasado. Esta tendencia no está relacionada con ningún síntoma. En un estudio realizado con 59 pacientes (2003) encontraron una relación significativa entre la capacidad de recordar sucesos de su pasado y el rendimiento en pruebas de teoría de la mente.

Otra serie de investigaciones no han encontrado ninguna relación entre el desempeño en teoría de la mente y otras funciones cognitivas, como las funciones ejecutivas (Pickup, 2008), y concluyen que el deterioro en teoría de la mente no puede considerarse consecuencia de un déficit cognitivo más amplio (Pickup y Frith, 2001; Brüne, 2005a; Harrington et al, 2005). Pickup y Frith (2001) afirman que el deterioro en teoría de la mente tampoco puede explicarse como una consecuencia de un bajo nivel de inteligencia, o de déficit mnésicos, confirmando los resultados de estudios anteriores (Doody et al, 1998). Duñó et al (2008) defienden la misma idea, ya que en su estudio los pacientes con esquizofrenia tuvieron peores rendimientos que los sujetos control, tanto en tareas de primer como de segundo orden, aunque no había diferencias entre ambos grupos en cuanto al nivel de inteligencia.

1.3.5.3.2. Relación con la sintomatología

Frith y Corcoran consideran que la teoría de la mente se relaciona con la sintomatología de tipo paranoide (Frith y Corcoran, 1996; Corcoran y Frith, 2005). Harrington, Langdon, Siegert y McClure (2004) llegan a la misma conclusión en un estudio en el que observaron que el deterioro en tareas de teoría de la mente sólo se daba en aquellos pacientes con delirios de tipo persecutorio. Greig et al (2004), en un estudio llevado a

cabo con una muestra de 128 pacientes con esquizofrenia, encontraron que el peor rendimiento correspondía a aquellos con pensamiento desorganizado. En este mismo estudio, los autores no encuentran relación con los delirios persecutorios, por lo que contradicen la teoría expuesta por Frith, pero sí con los delirios en general (valorados en este estudio mediante el ítem de la escala PANSS). Asimismo, afirman que los pacientes con sintomatología de tipo desorganizado son los que obtienen resultados más pobres. En un estudio anterior, Sarfati et al (1997) llegan a la misma conclusión; sin embargo, Zalla et al (2006) afirman que sólo los pacientes sin síntomas de desorganización muestran un déficit específico en teoría de la mente, ya que los pacientes con este tipo de síntomas presentarían un deterioro más generalizado.

Pickup and Frith (2001) encuentran relaciones con síntomas de tipo desorganizado, como el lenguaje incoherente, y de tipo negativo: abulia, pobreza de lenguaje, aislamiento social, y afecto aplanado. Bora et al (2008) también encuentran asociaciones con síntomas de tipo positivo y negativo, valorados mediante la PANSS. Doody et al (1998) sugieren una relación con la sintomatología (positiva, negativa y general) que sólo aparece en la esquizofrenia, ya que no encuentran asociación entre síntomas de corte negativo en trastornos afectivos y rendimiento en pruebas de teoría de la mente de segundo orden.

Otra serie de estudios, por el contrario, no obtienen relación entre ningún tipo de síntomas (positivos, negativos y desorganizados) y el rendimiento en pruebas de teoría de la mente (Marjoram et al, 2005; Abdel-Hamid et al, 2009).

1.3.5.3.3. Relación con el funcionamiento psicosocial

Roncone et al (2002) analizaron la relación entre la teoría de la mente y el funcionamiento social, encontrando que los pacientes con una mayor capacidad de realizar inferencias sobre los comportamientos de otras personas, tenían un desempeño global en la comunidad mejor que aquellos pacientes con pobres resultados en pruebas de cognición social. Usando un modelo de regresión, obtuvieron que la capacidad de representar los estados mentales de otras personas estaba entre los mejores predictores de buen funcionamiento social, junto con el inicio reciente de la enfermedad, una buena

fluencia verbal, y bajos niveles de sintomatología positiva y negativa. Basándose en estos resultados, estos autores concluyen que sería necesario incluir medidas de teoría de la mente en la valoración neuropsicológica de los pacientes, de cara a diseñar programas que incidan en este aspecto y aumenten así la probabilidad de un buen ajuste social. Estos datos coinciden con los de investigaciones posteriores, que también asocian el deterioro en teoría de la mente con los déficit en competencia social (Brüne, 2005a; Duñó et al, 2008).

1.3.5.3.4. Déficit en teoría de la mente: ¿rasgo o estado?

Existe una controversia respecto a si el déficit en teoría de la mente se puede considerar un rasgo estable de la esquizofrenia, o se trata más bien de un estado que mejora cuando remite la sintomatología, principalmente la de tipo positivo. En sus investigaciones más recientes, Frith se inclina por la segunda opción, y concluye que el rendimiento en tareas de teoría de la mente mejora cuando los síntomas de tipo positivo remiten (Frith y Corcoran, 1996; Pickup y Frith, 2001). Sarfati y Hardy-Baylé (1999), también apoyan la hipótesis de que el deterioro en teoría de la mente es una variable estado, y lo relacionan con síntomas de desorganización, como el lenguaje incoherente o el pensamiento desorganizado. Drury, Robinson y Birchwood (1998) llegan a la misma conclusión en un estudio en el que comprueban que los pacientes con esquizofrenia tienen peor rendimiento en tareas de teoría de la mente que pacientes sin esquizofrenia, pero sólo en la fase aguda y no cuando la crisis se estabiliza. Apoyándose en esta conclusión, ponen en duda que exista un deterioro real de la teoría de la mente, ya que podría tratarse de un epifenómeno de la fase aguda de la enfermedad. En la misma línea, Pousa et al (2008) sólo encontraron deterioro en los pacientes con sintomatología activa, mientras que aquellos que estaban en fase de remisión tuvieron el mismo rendimiento que sujetos control en tareas de segundo orden.

En contra de esta idea, varios autores defienden que el déficit en teoría de la mente constituye un rasgo estable de los pacientes con esquizofrenia, que se observa también en las fases de remisión y en ausencia de sintomatología positiva (Sprong et al, 2007; Duñó et al, 2008). En una revisión realizada por Brüne (2005a), este autor incluye varios estudios (Wykes et al, 2001; Herold et al, 2002; Janssen et al, 2003) que aportan

datos suficientes para considerar que el déficit en teoría de la mente es independiente de la cronicidad o de la fase aguda de la enfermedad. En una investigación posterior, Bora et al (2008) encontraron que los pacientes con síntomas de tipo positivo presentaban un mayor déficit en teoría de la mente que aquellos sin sintomatología positiva, si bien estos también realizaban significativamente peor que los suejtos control los tests de teoría de la mente. En función de estos datos, estos autores también concluyen que el deterioro en teoría de la mente está presente en pacientes en fase de remisión y que, por tanto, se trata de un rasgo estable en esquizofrenia. Herold et al (2002) matizan esta idea, y sostienen que los pacientes sin presencia de síntomas positivos sólo presentan dificultades con tareas de segundo orden (comprensión de ironía), mientras que obtienen buenos resultados en tareas de primer orden (comprensión de metáforas), por lo que sólo la comprensión de teoría de la mente de segundo orden sería un déficit estable.

1.3.5.3.5. Revisión crítica de los estudios sobre esquizofrenia y teoría de la mente

Greig et al (2004) cuestionan la validez de los estudios realizados sobre teoría de la mente y esquizofrenia. Estos autores hacen referencia a tres aspectos que consideran críticos: se usan diferentes medidas para valorar la teoría de la mente, la mayoría de los estudios tienen una muestra pequeña, y no se usan siempre los mismos síntomas para definir los subgrupos de esquizofrenia. Corrigan y Penn (2001) apuntan que las propiedades psicométricas de los instrumentos utilizados raramente se examinan. Leudar, Costall y Francis (2004) plantean que la literatura crítica con la teoría de la mente es muy escasa, y que los datos obtenidos en su contra han sido directamente ignorados.

McCabe (2004) se pregunta por qué los pacientes con esquizofrenia, que fallan en las pruebas experimentales de teoría de la mente, no muestran luego dificultades para comprender las intenciones de los demás en interacciones sociales de la vida diaria. Para esta autora hay una diferencia entre explorar la teoría de la mente de una manera artificial o en su contexto natural. En apoyo a esta observación, en un estudio realizado por McCabe, Leudar y Antaki (2004), en el que analizaron 35 conversaciones de pacientes con sus terapeutas, los pacientes demostraron tener intactas las habilidades de teoría de la mente.

Varios autores opinan que muchas de las pruebas usadas para valorar la teoría de la mente no resultan adecuadas en el caso de la esquizofrenia, ya que incluyen el procesamiento de una cantidad demasiado grande de información (Frith y Corcoran, 1996; Drury et al, 1998). Drury et al también creen que las historias en las que se incluye la comprensión de ironía podrían no ser una buena prueba de evaluación. Debido a ello, estos autores recomiendan la creación de historias que valoren la teoría de la mente con contenido sencillo y poca información.

En un intento de salvar la dificultad de la comprensión verbal, otros autores han utilizado dibujos en vez de historias verbales (Sarfati et al, 1997; Marjoram et al, 2005). Los dibujos muestran una secuencia que el sujeto evaluado debe completar eligiendo el dibujo final entre varias opciones. La elección correcta depende de la comprensión de las intenciones del personaje de la historia.

1.3.6. Percepción de emociones

Darwin fue el primero en analizar el papel de las expresiones faciales en la manifestación de emociones y la comunicación entre individuos de una misma especie. Recopiló sus investigaciones en el libro "La expresión de las emociones en el hombre y en los animales" (1872). Darwin, basándose en sus observaciones de que existen emociones que son expresadas de manera semejante en culturas diferentes, llegó a la conclusión de que hay emociones que pueden considerarse emociones básicas.

Los teóricos que han centrado su interés en este tema no han llegado a un acuerdo sobre cuáles son esas emociones básicas. Ortony y Turner (1990) realizaron una revisión de diferentes teorías y llegaron a la conclusión de que las emociones que todos los autores consideran básicas son cuatro: alegría, tristeza, enfado y miedo. Sin embargo, la mayoría de los estudios que se han desarrollado en esquizofrenia han partido de la categorización de Ekman y Friesen, que añaden a las cuatro emociones referidas las de sorpresa y asco. Estos autores, retomando la línea de investigación de Darwin, han llevado a cabo estudios en Europa, Estados Unidos, Japón, África y Nueva Guinea, y han concluido que la expresión facial de las seis emociones que ellos proponen es similar en todas las culturas y que, por tanto, alegría, tristeza, enfado, miedo, sorpresa y asco constituyen las emociones básicas (Ekman, 1982, 1994; Ekman y Friesen, 1986).

Sin embargo, en opinión de Ortony y Turner (1990), la sorpresa no puede considerarse una emoción básica, puesto que no tiene una valencia afectiva clara, y puede derivar hacia una emoción positiva (alegría) o negativa (miedo) en función del contexto y del estímulo que la provoca. En un estudio más reciente, Kohler et al (2003) tampoco incluyen esta emoción como una de las emociones básicas, añadiendo el argumento de que la sorpresa es un estado que tiene una duración muy breve. Estos autores opinan que el asco tampoco forma parte de las emociones básicas, sino que se trata de una combinación de otras emociones.

1.3.6.1. Neuropsicología de la percepción de emociones

Varios estudios han encontrado un papel importante de la amígdala en el reconocimiento de emociones negativas, que se activa en sujetos sanos y tiene una respuesta disminuida en pacientes con esquizofrenia (Morris et al, 1996; Gur et al, 2002; Johnston, Stojanov, Devir y Schall, 2005). Dentro de las emociones negativas, la amígdala se ha relacionado de manera especial con la percepción del miedo (Morris et al, 1996; Phillips et al, 1998; Skuse, 2003). En contra de estos datos, Lee et al (2002) no encontraron una activación de la amígdala relacionada con las emociones negativas; sin embargo, los mismos autores valoran que puede deberse a la metodología usada en su estudio.

Otras estructuras cerebrales que también se han asociado con la identificación de emociones negativas, en particular con la percepción del asco (Phillips et al, 1998; Calder, Lawrence y Young, 2001) han sido la ínsula, los ganglios basales y el lóbulo frontal derecho (Haxby, Hoffman y Gobbini, 2000; Krolak-Salmon, Fischer, Vighetto y Mauguière, 2001).

Diferentes autores han observado que en la percepción de la alegría están implicados el giro cingulado anterior izquierdo, el giro cingulado posterior bilateral, el cortex medial frontal, el giro supramarginal derecho, el putamen derecho y el lóbulo parietal superior (Morris et al, 1996; Philips et al, 1998).

Loughead, Gur, Elliot y Gur (2008) proponen que la amígdala, el tálamo y el giro fusiforme están implicados en la percepción de las emociones de alegría, tristeza, enfado y miedo, aunque se activan de una manera diferencial en función de la emoción que se procese. Así, para la percepción de alegría y tristeza hay una mayor activación de las zonas referidas cuando las respuestas son incorrectas, mientras que para la identificación del enfado y el miedo se observa una mayor activación ante respuestas correctas.

Hay dos teorías respecto a la especialización de los hemisferios en el procesamiento de las emociones: la teoría del hemisferio derecho y la teoría de la valencia. La primera postula que el hemisferio derecho es el predominante en la percepción de todo tipo de

emociones, tanto positivas como negativas (David y Cutting, 1990; Borod, Andelman, Obler, Tweedy y Welkowitz, 1992). Estudios realizados con pacientes con daño cerebral en el hemisferio derecho avalan esta teoría, puesto que este tipo de pacientes tienen un deterioro en el reconocimiento de emociones, en comparación con pacientes con un daño en el hemisferio izquierdo y con sujetos control (Bowers, Bauer, Coslett y Heilman, 1985).

La teoría de la valencia defiende que hay una diferenciación en el papel de cada hemisferio (Reuter-Lorenz y Davidson, 1981; Bryden, Ley y Sugarman, 1982). El hemisferio derecho controla las emociones negativas y el hemisferio izquierdo procesa las emociones positivas (Silberman y Weingartner, 1986; Lee et al, 2002). En apoyo a esta teoría, Kucharska-Pietura y Klimkowski (2002) encontraron que los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho sólo presentaban un déficit en comparación con sujetos control en el procesamiento de emociones negativas, mientras que su rendimiento en emociones positivas era similar, corroborando resultados de estudios anteriores (Borod, Martin, Alpert, Brozgold y Welkowitz, 1993). Krolak-Salmon et al (2001) comprobaron que la percepción del miedo se analizaba predominantemente en el hemisferio derecho.

Krolak-Salmon et al (2001) proponen que la percepción de emociones se realiza en dos fases, en las que intervienen diferentes regiones cerebrales. La primera fase consiste en la discriminación de si el estímulo percibido es emocional o neutro, y están implicados el cortex visual occipital y los lóbulos occipital y temporal. La segunda fase consiste en la identificación de la emoción y se lleva a cabo principalmente en el área temporal posterior derecha.

Respecto a los pacientes con esquizofrenia, diferentes estudios han hallado una menor activación en una serie de regiones cerebrales, entre las que se incluyen el cortex prefrontal inferior bilateral, el cortex orbitofrontal izquierdo, el parahipocampo, el núcleo lentiforme, el giro cingulado anterior, el giro fusiforme y el giro temporal superior (Johnston et al, 2005; Li, Chan, McAlonan y Gong, 2010).

Como ya se ha comentado, la mayoría de estudios encuentran una menor activación de la amígdala en esquizofrenia, aunque algunos autores no encuentran ninguna diferencia

(Taylor, Liberzon, Decker y Koeppe, 2002), o detectan incluso una mayor activación de esta área en comparación con sujetos control (Kosaka et al, 2002).

Varios estudios han encontrado un deterioro similar entre los pacientes con daño cerebral en el hemisferio derecho y pacientes con esquizofrenia en la percepción de emociones, por lo que también se ha propuesto que estos últimos tienen una disfunción del hemisferio derecho (Borod et al, 1993; Kucharska-Pietura y Klimkowski, 2002).

1.3.6.2. Evaluación de la percepción de emociones

En función del estímulo que se usa para valorar la percepción de emociones, las pruebas se pueden dividir en dos categorías generales: visuales y auditivas.

1.3.6.2.1. Pruebas con estímulos visuales

La mayoría de estas pruebas utilizan fotografías de caras que expresan distintas emociones que el sujeto tiene que identificar o discriminar. Algunas pruebas incorporan expresiones neutras, y otras se centran en la discriminación de la intensidad de una misma emoción. Asimismo, algunos autores han desarrollado tests que incorporan imágenes en movimiento. La mayoría de los tests, creados en ocasiones ex profeso, se han basado en el conjunto de fotografías recopilado por Ekman (1976), que son fotografías en blanco y negro que recogen las expresiones de alegría, tristeza, enfado, miedo, asco y sorpresa. A continuación se hace referencia a algunas de las pruebas más utilizadas

1. Test de Discriminación de Emociones Faciales y Test de Identificación de Emociones Faciales

Kerr y Neale (1993) desarrollaron dos tests diferentes, seleccionando fotografías de los conjuntos de Izard (1971) y de Ekman: el Test de Discriminación de Emociones Faciales (FEDT) y el Test de Identificación de Emociones Faciales (FEIT). El primero consiste en la presentación de dos fotografías, con un intervalo de un segundo, que expresan la misma emoción o emociones diferentes. Cada fotografía se ve durante tres

segundos. Después de la presentación de las dos fotografías, se pide al sujeto que diga si las caras vistas expresaban la misma emoción o emociones distintas. Las emociones utilizadas son las seis consideradas básicas: alegría, sorpresa, tristeza, miedo, enfado y asco. Se presentan un total de 77 ensayos, en 13 de los cuales las emociones coinciden, y en 64 son diferentes. Se da un punto por cada acierto, por lo que la puntuación total puede ser 77.

Por su parte, el test FEIT requiere que el sujeto identifique la emoción representada en una fotografía. La prueba la componen un total de 50 fotografías (5 de alegría, 10 de tristeza, 13 de miedo, 12 de enfado, 6 de sorpresa y 4 de asco), en las que cada emoción se presenta durante 15 segundos, con un intervalo de 10 segundos entre cada presentación. El sujeto puede volver a ver la fotografía si es necesario. Como en el caso anterior, se da un punto por respuesta correcta, lo que hace una puntuación total de 50.

2. Test de Percepción del Afecto con Imágenes de Vídeo (VAPT)

Bellack, Blanchard y Mueser (1996) seleccionaron 30 escenas breves de películas y programas de televisión para valorar la percepción del afecto. Al principio de cada escena, que puede tener una duración de 10 a 24 segundos, se pide al sujeto que se fije en uno de los personajes en particular y, cuando acaba la escena, tiene que identificar la emoción que ha experimentado ese personaje. Esta tarea tiene dos pasos; en el primero, el sujeto debe catalogar la emoción como agradable o desagradable, y en el segundo, debe seleccionar la emoción concreta entre seis posibles: alegría, tristeza, enfado, sorpresa, miedo y vergüenza.

3. Test de Agudeza Emocional de Penn

Erwin et al (1992) desarrollaron el Test de Agudeza Emocional de Penn (PEAT), en el que se presentan 40 fotografías en blanco y negro con expresiones de alegría, tristeza y neutras. En este caso, el sujeto debe discriminar la intensidad con la que aparece cada emoción, en una escala tipo Likert de siete opciones (muy alegre, moderadamente alegre, algo alegre, neutra, algo triste, moderadamente triste, muy triste). La puntuación es el número total de respuestas correctas.

Kohler, Bilker, Hagendoorn, Gur y Gur (2000) desarrollaron una versión informatizada de este test, en el que se aleatorizó la aparición de las 40 fotografías.

4. Test de Reconocimiento de Emociones de Penn

El Test de Reconocimiento de Emociones de Penn (Kohler, Turner, Gur y Gur, 2004) es una prueba informatizada que incluye 96 fotografías en color, 48 de hombres y 48 de mujeres, con las emociones de felicidad, tristeza, enfado, miedo y asco, y con expresiones neutras. Hay 16 fotografías por cada emoción, 8 de alta intensidad y 8 de intensidad baja, y 16 neutras. Los sujetos deben indicar la intensidad para cada fotografía, sin un límite de tiempo. Para los sujetos sanos el tiempo de aplicación es de unos 10 o 15 minutos, mientras que para los pacientes con esquizofrenia se eleva a 15 – 35 minutos.

1.3.6.2.2. Pruebas con estímulos auditivos

Estas pruebas tienen en común que usan frases grabadas por actores profesionales en diferentes tonos emocionales. Las frases suelen ser de contenido neutro.

Kerr y Neale (1993) desarrollaron el Test de Discriminación de Emociones Auditivas. Las frases se escuchan de dos en dos, y el sujeto debe discriminar si en las dos ocasiones se ha expresado la misma emoción o una emoción diferente en cada frase. La prueba se compone de un total de 90 ensayos, 18 en los que la emoción es la misma y 72 en los que no coincide. Las emociones incluidas son las mismas que en la prueba de reconocimiento facial de estos autores: alegría, sorpresa, tristeza, miedo, enfado y asco.

Hooker y Park (2002) crearon una prueba con 24 frases, la mitad categorizadas como de alta intensidad emocional y la mitad de baja intensidad, que reflejaban las emociones de alegría, tristeza, enfado y miedo. El sujeto debe identificar la emoción reflejada.

1.3.6.3. Esquizofrenia y percepción de emociones

La habilidad de percibir emociones expresadas por terceras personas está claramente deteriorada en esquizofrenia (Heimberg, Gur, Erwin, Shtasel y Gur, 1991; Hooker y Park, 2002; Kohler et al, 2003; Johnston et al, 2005), y se evidencia tanto para la identificación como para la discriminación de emociones (Borod et al, 1993; Salem, Kring y Kerr, 1996; Silver y Shlomo, 2001), aunque algunos estudios sólo han encontrado deterioro en la capacidad de discriminación (Sachs, Steger-Wuchse, Kryspin-Exner, Gur y Katschnig, 2004). Varios autores también han documentado que el deterioro se produce en emociones de baja y alta intensidad (Kohler et al, 2003; Bediou, Franck et al, 2005).

Dicho deterioro se considera un rasgo estable y característico en esquizofrenia (Salem et al, 1996; Bediou et al, 2007), dado que se ha hallado en pacientes en momentos de crisis y de remisión (Addington y Addington, 1998; Penn et al, 2000), en primeros episodios y en pacientes crónicos (Mueser et al, 1996; Bediou et al, 2007), y en pacientes que nunca han recibido medicación (Heimberg et al, 1991; Kerr y Neale, 1993; Bediou et al, 2007) o que toman diferentes dosis de un mismo antipsicótico (Mueser, Penn, Blanchard y Bellack, 1997; Bediou, Franck et al, 2005), así como en sujetos de alto riesgo de desarrollar esquizofrenia (Amminger et al, 2011). Algunos autores sugieren que el deterioro aumenta con los años de evolución de la enfermedad (Mueser et al, 1996; Silver y Shlomo, 2001; Kucharska-Pietura, David, Masiak y Phillips, 2005); sin embargo, otros estudios han encontrado que es independiente de esta variable (Salem et al, 1996; Bozikas, Kosmidis, Anezoulaki et al, 2004; Brüne, 2005b).

Diversas investigaciones han analizado la relación entre el deterioro en el reconocimiento de emociones y variables sociodemográficas, principalmente, el sexo, la edad, y el nivel educacional. Los hallazgos en estas tres variables resultan contradictorios. Algunos autores defienden que ninguna de ellas está relacionada con la percepción de emociones en esquizofrenia (Mueser et al, 1996; Bryson, Bell y Lysaker, 1997; Kucharska-Pietura y Klimkowski, 2002; Sachs et al, 2004; Bediou, Krolak-Salmon et al, 2005; Bediou et al, 2007); mientras que otros estudios han encontrado relaciones positivas con el nivel educacional (Silver y Shlomo, 2001; Bozikas, Kosmidis, Anezoulaki et al, 2004) y negativas con la edad (Silver y Shlomo, 2001). En

cuanto a la variable sexo, hay estudios que han encontrado que las mujeres presentan una mayor habilidad para reconocer y discriminar emociones, sobre todo de tipo negativo (Bozikas, Kosmidis, Anezoulaki et al, 2004; Scholten, Aleman, Montagne y Kahn, 2005). Sin embargo, esta diferencia también se da en población normalizada (Lewin y Herlitz, 2002), por lo que no podría considerarse una característica propia de la esquizofrenia. Weiss et al (2007) confirman estos resultados, y concluyen que también hay una diferencia en la interpretación de las caras neutras, ya que las mujeres suelen confundirlas con tristeza y los hombres con enfado. Los autores opinan que estos resultados podrían explicar la mayor prevalencia de conductas agresivas en los varones con esquizofrenia.

El deterioro en la percepión de emociones se ha observado en familiares de pacientes con esquizofrenia (Bediou et al, 2007; Gur et al, 2007), por lo que se ha propuesto como uno de los endofenotipos de la enfermedad. Como en el caso de los pacientes, Gur et al (2007) encontraron que en los familiares también se daba una relación entre una mala percepción de emociones y un peor ajuste social.

La mayoría de los estudios se han centrado en la percepción visual de emociones. Los autores que han valorado la identificación de emociones de manera auditiva también han encontrado deterioro en los pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos control (Leentjens, Wielaert, Van Harskamp y Wilmink, 1998; Bozikas, Kosmidis, Anezoulaki, Giannakou y Karavatos, 2006). Bozikas et al (2006) afirman que en la esquizofrenia el deterioro en el reconocimiento auditivo es específico de los varones, puesto que en su estudio las mujeres mostraron un rendimiento similar a las mujeres del grupo control. Los estudios que han valorado la relación entre ambos canales han hallado resultados contradictorios. Algunos autores han encontrado una asociación entre el deterioro en la percepción de emociones visual y auditiva (Edwards, Jackson y Pattison, 2002; Bozikas, Kosmidis, Anezoulaki et al, 2004), mientras que otros defienden que se trata de déficit diferenciados (Haskins, Shutty y Kellogg, 1995).

Se han propuesto tres hipótesis para explicar el déficit en la percepción de emociones. La primera postula que se trata de un déficit específico y diferenciado en esquizofrenia (Mueser et al, 1996; Silver, Shlomo, Turner y Gur, 2002; Bediou et al, 2007). La segunda defiende que el déficit en el reconocimiento de emociones refleja en realidad

un déficit más amplio en el procesamiento facial (Kerr y Neale, 1993; Salem et al, 1996; Johnston, Katsikitis y Carr, 2001). Finalmente, una tercera hipótesis relaciona estos déficit con un deterioro cognitivo generalizado (Bryson et al, 1997; Kohler et al, 2000).

1.3.6.3.1. Déficit específico

Los autores que se sitúan en esta línea explicativa argumentan que el déficit en el reconocimiento de emociones no puede considerarse una consecuencia indirecta de déficit visuales o cognitivos más amplios (Kosmidis et al, 2007). Penn et al (2000), por ejemplo, concluyeron que los déficit en el procesamiento visual de los pacientes con esquizofrenia no explican por sí solos el deterioro constatado en la identificación de emociones.

Algunos autores han encontrado que el deterioro aparece en la identificación de cualquier tipo de emoción (Heimberg et al, 1991; Johnston et al, 2001, 2005). Sin embargo, la mayoría de estudios inciden en un déficit especialmente significativo para la percepción de emociones de tipo negativo (Borod et al, 1993; Gur et al, 2002; Kucharska-Pietura y Klimkowski, 2002; Kohler et al, 2003; Bozikas et al, 2006; Kosmidis et al, 2007). Varios estudios han encontrado que los pacientes con esquizofrenia no muestran diferencias con la población normalizada en el reconocimiento de emociones positivas, especialmente en el reconocimiento de la alegría. Esta emoción es la que mejor se identifica en comparación con las otras cinco emociones básicas: tristeza, miedo, sorpresa, enfado y asco (Kohler et al, 2003; Bediou et al, 2005).

Incidiendo en el déficit en las emociones negativas, algunos estudios han encontrado que sólo está deteriorado el reconocimiento de algunas emociones específicas. Diferentes autores han hallado un déficit en el reconocimiento de miedo y asco, pero no en tristeza y enfado (Mandal y Rai, 1987; Kohler et al, 2003). Sin embargo, Bediou et al (2005) concluyen que los pacientes con esquizofrenia sólo presentan deterioro para las emociones de tristeza y enfado, y no para asco, una emoción que en su estudio también los sujetos control tuvieron dificultades para identificar.

1.3.6.3.2. Déficit en el procesamiento facial

Los autores que defienden esta hipótesis apoyan sus conclusiones en estudios que han encontrado que los pacientes con esquizofrenia también presentan un deterioro en el procesamiento y reconocimiento de caras neutras.

Una de las pruebas más utilizadas en este tipo de estudios es el Test de Reconocimiento Facial de Benton (TFR; Benton, Van Allen, Hamsher y Levin, 1978). El TFR es una prueba formada por 54 fotografías de caras que no expresan ninguna emoción, y que se presentan al sujeto de dos en dos en tres condiciones diferentes: las dos caras vistas de frente; una cara vista de frente y otra con una visión de tres cuartos; y las dos caras vistas de frente con diferente luminosidad. El sujeto tiene que decir si la dos caras pertenecen o no a la misma persona. Existe una versión abreviada de esta prueba (Benton, Hamsher, Varney y Spreen, 1983).

Kucharska-Pietura et al (2005) valoraron a 100 pacientes ingresados en un hospital psiquiátrico utilizando el TFR, y encontraron que el rendimiento de los pacientes era significativamente más bajo que el de sujetos control. Estos resultados coinciden con los encontrados en una serie de estudios anteriores, en los que los pacientes con esquizofrenia también tuvieron peor desempeño en tareas de identificación del sexo y edad de los sujetos de las fotografías, y en pruebas de reconocimiento de pares de caras similares al TFR (Kerr y Neale, 1993; Mueser et al, 1996; Salem et al, 1996).

Mueser et al (1997) llevaron a cabo una revisión de tres estudios que habían usado la misma metodología y que incluían tanto pruebas de reconocimiento emocional como pruebas neutras, y concluyeron que los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit generalizado en la percepción de características faciales. Investigaciones posteriores han llegado a la misma conclusión (Kohler et al, 2000; Turetsky et al, 2007).

Hooker y Park (2002) realizaron un estudio usando sujetos control, y comprobaron que la relación entre deterioro en percepción de emociones y percepción de rasgos faciales en general sólo se daba en los pacientes con esquizofrenia. Jonhston et al (2005) plantean que el déficit generalizado en el procesamiento facial puede deberse a fallos en

una fase temprana de la codificación de la información visual. Otra serie de autores, aplicando el concepto de gestalt, han propuesto que dicho déficit podría deberse a las dificultades de los pacientes con esquizofrenia para percibir los distintos rasgos faciales como un todo organizado (Mandal y Palchoudhury, 1989; Grusser, Kirchhoff y Naumann, 1990). Sin embargo, Schwartz, Marvel, Drapalski, Rosse y Deutsch (2002) obtuvieron resultados contrarios y comprobaron que los pacientes sí procesan las caras como un todo, y no de manera fragmentada. Estos autores defienden que el déficit generalizado en reconocimiento de características faciales se relaciona con el deterioro de otras funciones cognitivas, en concreto la atención y las funciones ejecutivas.

1.3.6.3.3. Deterioro cognitivo generalizado

Por último, una tercera hipótesis defiende que la dificultad en el reconocimiento de emociones no puede considerarse un déficit específico en esquizofrenia, sino que debe interpretarse como el resultado del deterioro de otra serie de funciones cognitivas más básicas (Tomlinson, Jones, Johnston, Meaden y Wilk, 2006). En este sentido, varios estudios han encontrado relaciones entre el deterioro en la percepción de emociones y otras variables neuropsicológicas, como la atención y la velocidad de procesamiento (Poole, Tobias y Vinogradov, 2000; Bozikas, Kosmidis, Anezoulaki et al, 2004), la memoria visual, verbal, espacial, operativa y semántica (Kohler et al, 2000; Poole et al, 2000; Silver y Shlomo, 2001), y las funciones ejecutivas (Bryson et al, 1997; Poole et al, 2000; Schwartz et al, 2002; Bozikas, Kosmidis, Anezoulaki et al, 2004). Como ya se ha comentado, Schwartz et al (2002) creen que el déficit en el reconocimiento de emociones se debe a fallos atencionales, en concreto, a fallos en la atención de cambios de partes aisladas de la cara, como el fruncimiento del ceño o la apertura de los ojos.

Sin embargo, Kucharska-Pietura y Klimkowski (2002), en un estudio en el que valoraron el rendimiento cognitivo generalizado de los pacientes, no encontraron relación entre las puntuaciones en esta prueba y el rendimiento en los tests de percepción de emociones. En la misma línea, Pinkham, Penn, Perkins y Lieberman (2003) concluyen que el déficit en el reconocimiento de emociones es independiente del deterioro en otras áreas cognitivas. Brüne (2005b) estudió de manera concreta la relación con las funciones ejecutivas, y tampoco encontró ninguna relación.

Otros estudios no muestran unos resultados consistentes en cuanto a las funciones cognitivas que están deterioradas e influyen en la percepción de emociones. Así, Sachs et al (2004) encuentran relación con el lenguaje abstracto y la capacidad de aprendizaje verbal y no verbal, pero no hallan asociación con la atención, a diferencia de los estudios anteriormente mencionados. En la misma línea, Poole et al (2000) destacan la relación con la memoria semántica y las funciones ejecutivas, pero tampoco hallan ninguna asociación con la capacidad atencional. Bryson et al (1997), sin embargo, ponen de relieve la asociación entre reconocimiento de emociones y atención, y no hallan relación con ningún tipo de memoria.

1.3.6.3.4. Relación con la sintomatología

La mayoría de estudios que han valorado la relación entre percepción de emociones y síntomas positivos y negativos no han encontrado ninguna relación entre ambos (Bellack et al, 1996; Salem et al, 1996; Bryson et al, 1997; Kucharska-Pietura y Klimkowski, 2002; Bozikas, Kosmidis, Anezoulaki et al, 2004; Bediou et al, 2005; Brüne, 2005b).

Esta falta de relación también se ha constatado utilizando distintas medidas del reconocimiento de emociones, como escenas de vídeo (Cramer, Weegmann y O'Neil, 1989), y frases grabadas con diferentes entonaciones para valorar la percepción auditiva de emociones (Kucharska-Pietura et al, 2005).

Algunos estudios han encontrado relación con síntomas negativos como la anergia, la abulia y la apatía (Mueser et al, 1996; Sachs et al, 2004). Sin embargo, Kohler et al (2000) sólo hallaron una relación específica con la anergia, pero no con otra serie de síntomas como la abulia, la anhedonia y el embotamiento afectivo. Estos autores interpretan estos resultados como una prueba de que los síntomas negativos y el déficit en reconocimiento de emociones son áreas independientes en esquizofrenia. Poole et al (2000), y Silver y Shlomo (2001), valoraron de manera específica la asociación entre embotamiento afectivo y percepción de emociones, y tampoco encontraron ninguna relación. Penn et al (2000) afirman que la relación con síntomas negativos sólo es significativa en pacientes en fase aguda, y no en fase de remisión.

Son pocos los autores que han hallado asociaciones entre síntomas positivos y desorganizados, como las alucinaciones, la desorganización conceptual y el comportamiento bizarro, y la percepción de emociones (Kohler et al, 2000; Poole et al, 2000; Kee, Green, Mintz y Brekke, 2003). Poole et al (2000) encontraron relación con la dimensión sintomatología positiva, valorada mediante la escala PANSS, pero no con ningún síntoma específico. Penn et al (2000) compararon pacientes en fase aguda y en fase de remisión, y encontraron que los primeros tenían un mayor deterioro en el reconocimiento de emociones. Sin embargo, esta diferencia desapareció cuando se controlaron los síntomas positivos, lo que en opinión de los autores implica que este tipo de síntomas juega un papel importante en la percepción de emociones.

1.3.6.3.5. Relación con el funcionamiento psicosocial

Los autores que se han centrado en esta cuestión han encontrado relación con diferentes aspectos del funcionamiento social de los pacientes, como la capacidad y el interés en establecer y mantener relaciones interpersonales (Mueser et al, 1996; Poole et al, 2000, Irani et al, 2012), la capacidad de solucionar problemas (Irani et al, 2012), y las habilidades conversacionales (Ihnen, Penn, Corrigan y Martin, 1998; Hooker y Park, 2002). Poole et al (2000) controlaron la influencia de los síntomas psicóticos y de otras variables cognitivas, y hallaron que la relación entre reconocimiento de emociones y relaciones sociales se mantenía. Mueser et al (1996) y Poole et al (2000), hallaron que el déficit en identificación de emociones se relacionaba con un empobrecimiento de las relaciones sociales y un aumento de conductas socialmente inadecuadas. En la misma línea, Hooker y Park (2002) vieron que los fallos en la percepción de emociones eran un predictor de un pobre funcionamiento social.

Los estudios realizados también han relacionado la identificación de emociones con la apariencia personal (Mueser et al, 1996; Poole et al, 2000), y con las habilidades para una vida independiente (Kee et al, 2003). Brekke et al (2007) también han asociado la percepción de emociones con las habilidades para una vida independiente y el desempeño de un rol social adecuado. Asimismo, estos autores comprobaron que el rendimiento en pruebas de percepción de emociones, tanto visuales como auditivas, se

relacionaba de manera positiva con el éxito en los procesos de rehabilitación psicosocial en un periodo de seguimiento de 12 meses.

Varios autores han desarrollado diferentes teorías en las que la percepción de emociones aparece como una variable mediadora entre la neurocognición y el funcionamiento psicosocial (Green y Nuechterlein, 1999; Vauth et al, 2004; Brekke, Kay, Lee y Green, 2005). Los modelos propuestos por estos autores establecen una relación compleja entre neurocognición, cognición social (donde quedaría comprendida la percepción de emociones, así como la teoría de la mente), y desempeño funcional. Los tres modelos parten de hipótesis anteriores en las que se proponía una relación directa entre variables neurocognitivas y funcionamiento psicosocial, y comparten la idea común de que la cognición social puede ser clave en la adaptación al medio de un paciente con esquizofrenia. Según esto, un paciente que tenga un buen rendimiento en tareas de atención o memoria, pero presente un déficit en teoría de la mente o percepción de emociones, puede presentar un pobre funcionamiento psicosocial.

1.3.6.3.6. Revisión crítica de los estudios sobre esquizofrenia y percepción de emociones

Edwards et al (2002) realizaron una revisión metodológica de 43 estudios sobre percepción de emociones vía facial y auditiva en pacientes con esquizofrenia, y concluyeron que la mayoría de los estudios tenían serias limitaciones metodológicas, entre las que destacan:

1. No hay un instrumento de valoración estandarizado: las diferentes pruebas que se han utilizado para valorar el reconocimiento facial de emociones incluyen fotografías, dibujos, diapositivas y vídeos. Hay una tendencia a que cada autor desarrolle su propio instrumento de evaluación, sin atender demasiado a las propiedades psicométricas; aunque muchos estudios se basan en el conjunto de fotografías de Ekman y Friesen (1976).
2. No hay una buena definición de los grupos experimental y control: es difícil realizar una comparación de los resultados de los distintos estudios, ya que hay una gran variabilidad respecto al tamaño de la muestra, el diseño del estudio, el nivel de

sintomatología, la fase de la enfermedad o la dosis de medicación. En muchos de los estudios no existe un grupo control, o está pobremente definido.

3. No hay datos que clarifiquen la naturaleza del déficit en percepción de emociones: la no inclusión en muchos estudios de caras neutras, de pruebas de control, o de otras variables cognitivas, hace que no se pueda llegar a ninguna conclusión respecto a las tres hipótesis referidas con anterioridad.

En opinión de Edwards et al, estas limitaciones hacen que, si bien parece que se puede afirmar que los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit en la percepción de emociones, dicha afirmación deba ser tomada con prudencia.

1.3.7. Proyecto MATRICS

El National Institute of Mental Health (NIMH) puso en marcha en el año 2002 la iniciativa denominada "Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia" (MATRICS, Investigación de la Evaluación Y el Tratamiento para Mejorar la Cognición en Esquizofrenia). Esta iniciativa parte de la observación de la relación existente entre los déficit cognitivos y el desempeño funcional de los pacientes con esquizofrenia, y del deseo de desarrollar nuevos psicofármacos que mejoren estos déficit, con el fin último de mejorar la calidad de vida de los pacientes (Marder y Fenton, 2004).

Uno de los primeros obstáculos para el desarrollo de fármacos potenciadores del rendimiento cognitivo, es la ausencia de un método de evaluación de los déficit cognitivos fiable, válido y consensuado (Kern, Green, Nuechterlein y Deng, 2004). Por esta razón, el proyecto MATRICS se planteó la creación de una batería neuropsicológica que tuviera en cuenta las áreas cognitivas que es necesario evaluar, y los criterios que deben cumplir los tests incluidos en la batería. Un total de 68 profesionales expertos en las áreas de rendimiento y déficit cognitivo en esquizofrenia, neurocognición, neurofarmacología, metodología en ensayos clínicos, desarrollo de tests psicométricos, y bioestadística, formaron parte de los diferentes grupos de trabajo que se crearon en el proyecto MATRICS. Los grupos de trabajo expusieron sus conclusiones en 6 encuentros que tuvieron lugar en los años 2003 y 2004 (Green et al, 2004).

1.3.7.1. Identificación de las áreas cognitivas

Con el objetivo de identificar áreas cognitivas específicas en las que se detectara deterioro, un grupo de trabajo liderado por Nuechterlein (Nuechterlein et al, 2004) revisó un total de 13 estudios que incluían un análisis factorial del rendimiento cognitivo en esquizofrenia. Los autores establecieron una serie de criterios para la identificación de las áreas cognitivas:

a) Debían relacionarse de manera independiente con el desempeño funcional.
b) Sólo se incluirían las áreas cognitivas que se hubieran replicado en diversos estudios.
c) Se partía de estudios realizados con muestras amplias de población.
d) Tenían que poderse considerar como áreas independientes para el abordaje con nuevos tratamientos farmacológicos.

El resultado de este análisis fue la identificación de seis áreas cognitivas principales:

I. Velocidad de procesamiento: estaba presente en 8 de los 13 estudios revisados. Las pruebas usadas para valorar este factor hacían referencia a la velocidad con la que el sujeto realiza tareas de clave de números, identificación de pares asociados y denominación de colores. La fluencia verbal también se consideraba en algunos estudios una medida de la velocidad de procesamiento.
II. Atención / Vigilancia: identificada en 7 de los 13 estudios incluidos en el análisis. El CPT era la medida más utilizada, en sus diferentes versiones.
III. Memoria operativa: 8 de los 13 estudios hablaban de esta área cognitiva. Las pruebas que valoraban la memoria operativa eran los subtests de Aritmética, Series de Dígitos y Secuencia de Letras y Números del WAIS.
IV. Memoria y aprendizaje verbal: 6 estudios identificaron la memoria y el aprendizaje verbal como un factor independiente. Las medidas usadas con más frecuencia eran la repetición inmediata y diferida de listas de palabras y de textos breves.
V. Memoria y aprendizaje visual: en el análisis realizado por el equipo de Nuechterlein, la mayoría de los estudios no incluían pruebas de memoria visual, por lo que esta área sólo estaba propuesta en 3 de los 13 estudios. Las pruebas utilizadas implicaban el reconocimiento inmediato y diferido de caras y de figuras geométricas, y la reproducción de dibujos.
VI. Razonamiento y resolución de problemas: siete estudios identificaron el razonamiento y la resolución de problemas como un área cognitiva deteriorada en esquizofrenia. Las pruebas usadas incluían la clasificación de tarjetas (el WCST), la reproducción de patrones visuales (subtest de Cubos del WAIS), y la resolución de problemas verbales y no verbales.

Los estudios revisados identificaron otra área cognitiva importante en esquizofrenia, la Comprensión Verbal, valorada usualmente mediante los subtests de Vocabulario, Semejanzas e Información del WAIS. Sin embargo, debido a que los déficit en esta área se muestran resistentes al cambio en pacientes con esquizofrenia (Lezak, 1995), se decidió eliminarla de las áreas cognitivas recomendadas en el estudio MATRICS para formar parte de una batería neuropsicológica que valore los resultados de los diferentes tratamientos.

En la conferencia de presentación de las seis áreas referidas, se omitió la cognición social debido a que no se encontraron pruebas estandarizadas que evalúen esta función cognitiva. Asimismo, se consideró que el resto de áreas cognitivas identificadas tenían un mayor apoyo teórico – experimental. Sin embargo, los expertos consultados valoraron que la revisión de la bibliografía demostraba consistentemente que la cognición social se relaciona de manera importante con el desempeño funcional de los pacientes con esquizofrenia (Sergi, Rassovsky, Nuechterlein y Green, 2006), y que puede implicar circuitos neuronales diferenciados de otras funciones cognitivas (Pinkham et al, 2003). Por tanto, se decidió incluir la cognición social como la séptima área relevante en el proyecto MATRICS (Green, Olivier, Crawley, Penn, Silverstein, 2005).

1.3.7.2. Selección de los tests

Una vez determinadas las áreas de mayor deterioro, el siguiente paso consistió en la selección de tests pertinentes que valorasen dichas áreas. Antes de optar por pruebas concretas, se pidió a los profesionales consultados que diesen su opinión sobre los criterios esenciales que debe cumplir un test. En concreto, se les consultó sobre los siguientes aspectos: fiabilidad, validez, condiciones de administración, normas de corrección e interpretación, duración, y evaluación independiente de las áreas cognitivas. Cada uno de estos elementos era valorado en una escala de 1 a 9 según el grado de importancia concedido, teniendo en cuenta que las puntuaciones del 1 al 3 significaban que no era necesario, del 4 al 6 que se veía útil pero no esencial, y del 7 al 9 que se consideraba un criterio esencial (Kern et al, 2004).

1. Fiabilidad

Se valoraron dos tipos de fiabilidad: la fiabilidad test-retest, y la referida a la existencia de formas alternativas de aplicación.

Los expertos consultados consideraron esencial (puntuado con un 8) que un test cumpla la fiabilidad test-retest. Sin embargo, opinaron que es preferible que no sea extremadamente alta, ya que esto puede indicar que se está midiendo una variable demasiado estable en el tiempo y, por tanto, poco susceptible al cambio (un ejemplo sería el cociente intelectual).

La existencia de formas alternativas de una prueba limita los posibles efectos del aprendizaje en las administraciones repetidas de esa prueba. En general, la posibilidad de que se diera un aprendizaje no se consideró un óbice para rechazar un test determinado, siempre que no se trate de tests con una solución concreta (como en el caso del WCST), o que no se produzca el efecto techo en las diferentes aplicaciones. En este caso, también se consideró esencial (de nuevo una puntuación de 8) contar con formas alternativas para limitar el aprendizaje relacionado con la práctica, en especial en la valoración de la memoria y de las funciones ejecutivas, ya que el material utilizado es susceptible de aprendizaje (mismas listas de palabras en el caso de la memoria, o uso de una regla concreta como en el WCST). Sin embargo, las formas alternativas no siempre son completamente equivalentes, lo que puede incluir otra fuente de variabilidad y error en las medidas.

Para evaluar la velocidad de procesamiento, la atención y la vigilancia no se contempló la necesidad de formas alternativas de los tests, dado que estas funciones están menos sujetas a los efectos de la práctica.

2. Validez

En este caso, se valoraron tres tipos de validez predictiva: para el desempeño funcional, para los síntomas, y para los efectos de los psicofármacos. Los tres tipos de validez se consideraron útiles pero no esenciales, con una puntuación de 6, 4, y 5 respectivamente.

3. Condiciones de administración

Se valoró si era preferible utilizar pruebas de lápiz y papel o pruebas informatizadas. La opinión de los profesionales estuvo dividida. Los defensores de las pruebas de lápiz y papel argumentaron que éstas aportan la ventaja de poder añadir una valoración observacional a los datos objetivos. Por su parte, los que opinaban que eran preferibles las pruebas por ordenador, destacaron que éstas proporcionan una mayor estandarización de la administración de la prueba y más facilidad para realizar la corrección.

Asimismo, se consideró que las pruebas seleccionadas debían cumplir los criterios de tolerancia y sencillez. La tolerancia hace referencia a la experiencia del sujeto evaluado con la prueba, lo que incluye que las pruebas no sean demasiado repetitivas ni tengan un nivel excesivo de dificultad, así como que el tiempo de administración no sea demasiado largo. La sencillez se refiere a la experiencia del profesional, lo que fundamentalmente implica que sea fácil de aprender, administrar, corregir e interpretar. En este sentido, los profesionales consultados estimaron que dos días debería ser el tiempo óptimo en que el profesional dominase la prueba (Kern et al, 2004).

4. Baremos de corrección e interpretación

El grupo de profesionales consideró que era esencial que la puntuación obtenida por un sujeto en una prueba pudiera ser comparada con la población general, para poder establecer el grado de deterioro que dicha puntuación representa. La obtención de los baremos debería hacerse con una muestra amplia que tuviese en cuenta la edad, el nivel educacional, el género y la raza.

5. Duración de la batería neurocognitiva

Se preguntó por el tiempo mínimo, máximo y óptimo que debería durar la batería en su conjunto. Las baterías breves tienen la ventaja de la facilidad de administración y el mantenimiento de la atención y motivación del sujeto evaluado; sin embargo, las baterías más largas son más fiables, valoran mayor número de áreas cognitivas y se

muestran más sensibles a los cambios. Lo deseable sería desarrollar una batería de pruebas que reuniese ambas condiciones.

En general, se decidió que el tiempo mínimo de una prueba para que resultase útil debería ser de 30 minutos, el tiempo máximo de 120, y el tiempo óptimo de 60 minutos.

6. Evaluación independiente de las áreas cognitivas

La posibilidad de evaluar de manera independiente las diferentes áreas cognitivas incluidas en una batería neuropsicológica se consideró esencial (una puntuación de 8). Por tanto, una buena batería tendría que incluir pruebas que valorasen cada una de las siete áreas mencionadas en el apartado anterior. También se puntuó como esencial que cada una de las pruebas tuviese una buena consistencia interna. Menos importancia se le dio a la posibilidad de obtener una puntuación total del conjunto de pruebas.

A partir de estos criterios, el siguiente pasó consistió en la selección de pruebas concretas que configurasen la batería neuropsicológica idónea para la evaluación del rendimiento y de los cambios cognitivos en esquizofrenia. La batería se denominó MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), y se explica de manera más detallada en la sección 4 de la introducción (página 100).

1.4. PRUEBAS DE EVALUACION COGNITIVA

La evaluación del rendimiento cognitivo en esquizofrenia se ha llevado a cabo, en general, mediante cuatro abordajes distintos. El primero, en la línea de la primera etapa descrita anteriormente en las etapas del estudio cognitivo, consiste en la utilización de baterías neuropsicológicas amplias que valoran numerosas áreas cognitivas, como el WAIS y la Batería Halstead-Reitan. La desventaja de estas baterías es que requieren mucho tiempo tanto para su administración como para su corrección, por lo que resultan pesadas para los sujetos de evaluación y difíciles de interpretar para el examinador. El segundo abordaje se caracteriza por lo contrario, es decir, por el uso de pruebas breves y concisas que se utilizan como instrumentos de screening. El test más utilizado en esta categoría es el Mini-Examen del Estado Mental. Sin embargo, este tipo de pruebas no recogen con precisión los déficit característicos de la esquizofrenia.

Los dos abordajes restantes se han planteado mantener la brevedad en el tiempo de administración, pero valorando los déficit específicos en esquizofrenia. La diferencia está en el modo de presentación de las pruebas, ya que uno se ha centrado en desarrollar pruebas de lápiz y papel y el otro en la creación de baterías informatizadas.

1.4.1. Pruebas de lápiz y papel

1.4.1.1. MATRICS Consensus Cognitive Batery (MCCB)

Después revisar más de 90 tests diferentes, se realizó una elección final de diez pruebas que valoran las siete áreas de deterioro cognitivo identificadas en el proyecto MATRICS: velocidad de procesamiento, atención y vigilancia, memoria operativa, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas, y cognición social. La MCCB requiere un tiempo de aplicación de aproximadamente 60 minutos, y cuenta con una corrección informatizada que compara la puntuación obtenida por un paciente con unos baremos normalizados obtenidos con una muestra de 300 sujetos control.

La información sobre la MCCB está disponible en la página web: www.matricsinc.org

La tabla 2 muestra las pruebas que componen las baterías descritas en formato lápiz y papel

1.4.1.2. Brief Cognitive Assessment (BCA; Velligan et al, 2004).

Como en el caso de la MCCB, en la creación de la Brief Cognitive Assessment Velligan et al, en vez de crear una serie de pruebas nuevas, optaron por seleccionar pruebas ya estandarizadas y ampliamente utilizadas en la valoración del rendimiento cognitivo en esquizofrenia. Estas pruebas fueron: Fluencia Verbal (letras y categorías); el Trail Making Test, formas A y B; y el Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins. Para estos autores, la utilización de estas pruebas tiene ventajas evidentes, como la existencia de instrucciones estandarizadas de administración de cada una de ellas, la posibilidad de formas alternativas para Fluencia Verbal y el Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins, y la sencillez del material requerido. Asimismo, los tres tests tienen baremos de corrección en función de la edad, el género y los años de educación, lo que facilita la comparación de la puntuación de un paciente con un grupo normativo. Por otro lado, cada uno de estos tests ha demostrado ser sensible a los cambios producidos por la utilización de antipsicóticos, y valorar de manera adecuada la relación entre el deterioro cognitivo y el desempeño funcional de los pacientes (Green, 1996; Velligan et al, 2002).

En su estudio, llevado a cabo con 305 pacientes que vivían en la comunidad, Velligan et al (2004), administraron la BCA en dos ocasiones, con tres meses de diferencia entre la primera y la segunda aplicación, y en comparación con otra batería cognitiva más completa (FCA, Full Cognitive Assessment) que valoraba la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria, y las funciones ejecutivas. La administración de esta batería llevaba entre 80 y 120 minutos, mientras que la BCA se aplica en un tiempo aproximado de 15 minutos. En el estudio, también se valoró el ajuste psicosocial de los pacientes. Las principales conclusiones que obtuvieron es que la BCA es una batería con una buena fiabilidad, sensible al deterioro en esquizofrenia, y con la misma validez que una batería más compleja, como la FCA. Asimismo, las puntuaciones de la BCA se relacionaron con las medidas del funcionamiento en la comunidad.

1.4.1.3. Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS; Keefe et al, 2004).

La BACS es una batería que se administra en unos 35 minutos y evalúa las siguientes áreas cognitivas: atención y velocidad de procesamiento, memoria verbal, memoria operativa, fluencia verbal, funcionamiento ejecutivo, y velocidad motora (en esta batería fluencia verbal y funciones ejecutivas aparecen como áreas independientes, anque en la mayoría de los estudios la fluencia verbal se considera una forma de valorar el funcionamiento ejecutivo).

Keefe et al (2004) valoraron las propiedades de la BACS mediante un estudio en el que se usaron dos formas alternativas de la batería, que se administraron a un total de 150 pacientes con esquizofrenia y 50 sujetos control. A todos los participantes se les administró también una batería cognitiva más completa, que incluía un total de 16 tests utilizados regularmente en esquizofrenia. La batería BACS se administró dos veces, con una separación de 3 días. Tanto en la primera como en la segunda aplicación, los sujetos podían recibir de manera aleatoria la forma A o la forma B de la BACS. Este diseño se utilizó para controlar los efectos del aprendizaje sobre las pruebas que componen la batería.

La BACS demostró tener una alta fiabilidad y validez, y ser igual de sensible para valorar los déficit cognitivos que la batería formada por los 16 tests, y cuya administración duró unas 4 horas. Asimismo, el efecto del aprendizaje sobre el total de la batería fue mínimo, si bien los autores recomiendan utilizar formas alternativas para las pruebas concretas de memoria verbal y la Torre de Londres. Se desarrollaron puntaciones separadas para cada área cognitiva, y una puntación total. En un estudio posterior, Keefe, Poe, Walker y Harvey (2006) demostraron que tanto las puntuaciones de cada área cognitiva, como la puntuación total, se relacionan con medidas del desempeño funcional de los pacientes.

Existe una versión informatizada de la BACS, desarrollada por The Cognition Group. La información está disponible en su página web: www.cogtest.com

1.4.1.4. Repeatable Battery for the Assessment of Neurospychological Status (RBANS; Randolph, 1998)

La RBANS es un instrumento creado inicialmente como medida de screening para demencia. Asimismo, se ha utilizado como una prueba de valoración breve en adultos cuyas condiciones clínicas no permiten evaluaciones más largas, y como una medida de evolución mediante administraciones repetidas. Valora cinco áreas cognitivas, que son: atención, memoria inmediata, memoria diferida, lenguaje y capacidad visuoespacial. Ofrece una puntuación para cada una de estas áreas, así como una puntuación total. La RBANS tiene dos formas alternativas, para minimizar los efectos de administraciones repetidas. Su tiempo de aplicación es de unos 30 minutos, y dispone de baremos comparativos obtenidos con una muestra de 540 sujetos control en un rango de edad de los 20 a los 89 años (Strauss, Sherman y Spreen, 2006).

Gold et al (1999) valoraron la utilidad de la RBANS como medida de screening aplicada a la esquizofrenia. Comprobaron que es una batería fiable, válida y sensible al deterioro cognitivo asociado a esta enfermedad, que correlaciona con baterías neuropsicológicas más amplias, como el WAIS, y con el funcionamiento psicosocial de los pacientes. Asimismo, las puntuaciones en las pruebas de la RBANS se mostraron independientes de la presencia de sintomatología. En este estudio los autores también hallaron puntuaciones centiles propias para el grupo de esquizofrenia con una muestra de 129 pacientes, con la intención de poder comparar la puntuación de un paciente con su propio grupo normativo. Hobart, Goldberg, Bartko y Gold (1999) comprobaron que la RBANS era un instrumento útil para discriminar entre pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y diagnóstico de trastorno bipolar.

En estudios posteriores, Wilk et al (2002) replicaron los resultados de Gold et al respecto a la fiabilidad y validez de la batería, y concluyeron que se trata de una prueba útil para valorar los cambios en el rendimiento cognitivo de los pacientes. Asimismo, aplicaron la RBANS a un total de 575 pacientes y volvieron a presentar puntuaciones centiles para la muestra en su totalidad y dividida según edad y nivel educacional.

Wilk et al (2002) afirman que el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia, al compararlos con población normalizada, es un resultado esperable, por lo que no

aportaría información relevante. Por este motivo, optaron por desarrollar baremos propios para los pacientes con esquizofrenia, ya que en su opinión resulta de mayor importancia determinar el grado de afectación de un paciente en función de las expectativas asociadas al diagnóstico de esquizofrenia.

Algunos autores consideran que la RBANS no es un buen instrumento para ser utilizado en esquizofrenia, ya que al haber sido creado originariamente para valorar los estados iniciales de la demencia, las pruebas están centradas en la memoria inmediata y diferida, el lenguaje, y la percepción visual, mientras que carece de medidas de la memoria operativa y del funcionamiento ejecutivo, dos de las áreas centrales en esquizofrenia (Kraus y Kefee, 2007). En su estudio inicial, Gold et al (1999) también mencionan este tipo de limitaciones, y recomiendan utilizar la RBANS únicamente como medida de screening, y no como una prueba del rendimiento cognitivo generalizado de los pacientes. Para lograr este objetivo, ellos mismos consideran necesario realizar evaluaciones complementarias.

1.4.1.5. Batería CATIE (Keefe, Bilder et al, 2006)

El proyecto CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, Ensayos Clínicos sobre la Efectividad de la Intervención con Antipsicóticos), tenía como objetivo valorar la efectividad del tratamiento con antipsicóticos de segunda generación. Una de las áreas de efectividad era la mejora de los déficit cognitivos, por lo que previamente se diseñó una batería neuropsicológica que valoraba inicialmente seis áreas cognitivas: velocidad de procesamiento, razonamiento, aprendizaje verbal, memoria operativa, vigilancia y cognición social. Después de estudiar las propiedades psicométricas de cada una de las pruebas que evaluaban las áreas cognitivas referidas, cognición social se eliminó de la batería. El tiempo de aplicación de la prubea varía entre los 75 y los 90 minutos, en función de la edad de los pacientes.

La corrección de la batería ofrece una puntuación para cada una de las áreas cognitivas valoradas, así como una puntuación total. Keefe et al recomiendan tener una puntuación global de la prueba, ya que según sus resultados existe un factor único de deterioro cognitivo que afecta a todas las áreas evaluadas y que indica la presencia de un

componente global de deterioro. La puntuación total de la batería sería la medida de este factor general.

1.4.1.6. Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP; Purdon, 2005)

La SCIP se ha desarrollado como una prueba de valoración rápida de los déficit cognitivos presentes en las psicosis y los trastornos afectivos. Su administración lleva entre 10 y 15 minutos, e incluye las áreas de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, fluidez verbal, y aprendizaje verbal. Las pruebas utilizadas tienen tres formas paralelas, por lo que pueden utilizarse en evaluaciones repetidas minimizando el efecto del aprendizaje por pasaciones sucesivas.

El equipo de Pino (2006) ha llevado a cabo una adaptación al español de esta prueba con una muestra de 72 estudiantes de primer y segundo curso de diferentes facultades de la Universidad de Barcelona. En su estudio todas las pruebas obtuvieron una fiabilidad test-retest adecuada. Asimismo, mediante un análisis de componentes principales, obtuvieron dos factores. El primero, denominado Memoria verbal, comprende los subtests de aprendizaje verbal y memoria de trabajo, el segundo, llamado Velocidad de procesamiento, incluye los subtests de velocidad de procesamiento y fluencia verbal. Estos resultados, tanto en las propiedades psicométricas como en la presencia de dos factores, coinciden con los resultados de la versión inglesa.

En un estudio posterior (Pino et al, 2008) se analizaron las propiedades psicométricas con una muestra de 126 pacientes con esquizofrenia, obteniendo unos valores adecuados de fiabilidad y validez. El tiempo medio de administración fue de 16 minutos, y en el caso de los pacientes el análisis factorial reveló la existencia un único factor. Asimismo, la versión española de la SCIP ha mostrado su utilidad como prueba de screening entre pacientes con esquizofrenia y sujetos control (Rojo et al, 2010).

1.4.1.7. Schizophrenia Cognition Rating Scale (ScoRS; Keefe, Poe, Walker, Kang y Harvey, 2006).

Aunque no se trata de una batería neuropsicológica, cabe reseñar la Schizophrenia Cognition Rating Scale. La SCoRS es una entrevista semi-estructurada compuesta de 18 ítems, que valora los déficit cognitivos en esquizofrenia y el grado en que estos déficit afectan a las actividades de la vida diaria de los pacientes. Las áreas cognitivas incluidas son: atención, memoria, memoria operativa, razonamiento y resolución de problemas, lenguaje y habilidades motoras. Cada ítem se puntúa en una escala de 0 a 4, en función del nivel de dificultad que genere en el paciente, donde 4 sería la mayor dificultad y 1 la más leve. Todos los ítems tienen la opción de puntuarse como no aplicable.

Dos ejemplos de ítems que componen la SCoRS son: "¿tiene usted dificultades para recordar nombres de personas que conoce?", y "¿tiene usted dificultades para seguir un programa de televisión?".

La SCoRS incluye una entrevista con el paciente y una entrevista con un informador (familiar, amigo o profesional). A partir de estas entrevistas, y teniendo también en cuenta las propias observaciones del evaluador, éste saca una puntuación global sobre el deterioro cognitivo general del paciente en una escala que va del 1 al 10. El tiempo total de administración y corrección de la SCoRS es de unos 30 minutos, 12 para cada entrevista, y unos 3 o 4 para corregirlas.

La SCoRS presenta una buena fiabilidad test-retest, y una alta consistencia interna. Asimismo, se relaciona con medidas objetivas del deterioro cognitivo, valorado mediante la BACS, y con medidas del desempeño funcional. El hecho de que haya una alta correlación entre las puntuaciones de los pacientes y las de los informadores, hace que Keefe et al sugieran que la valoración cognitiva de un paciente podría realizarse sin hacer ninguna prueba directa al paciente.

1.4.2. Pruebas informatizadas

Los autores que consideran que es mejor opción usar pruebas informatizadas que pruebas en formato lápiz y papel, argumentan que las ventajas de las primeras consisten en tener una mejor estandarización en la forma de administración y corrección de los tests; facilitar el desarrollo de mayor número de formas alternativas de una misma prueba; controlar mejor la presentación de los estímulos, así como la subjetividad del evaluador; y facilitar el almacenamiento de los datos para su posterior uso (Kane y Kay, 1992; Gur et al, 2001a).

Las desventajas de este tipo de baterías comienzan por el uso del teclado, ya que puede haber personas que no tengan ninguna familiaridad con el manejo de ordenadores y la precisión de sus respuestas se vea afectada por este hecho, por lo que se requiere un entrenamiento previo en la utilización de las teclas. Kane y Kay (1992) recomiendan el diseño de tareas que puedan realizarse mediante la presión de sólo una o dos teclas en el teclado o uno de los botones del ratón, sin recurrir al uso de periféricos más complejos añadidos al ordenador. De todas maneras, se inclinan por la interacción directa del sujeto con la pantalla, mediante pantallas táctiles.

Aparte de las desventajas centradas en las características técnicas del ordenador, varios autores han destacado que las baterías informatizadas no son instrumentos muy utilizados aún en esquizofrenia, y suelen carecer de datos psicométricos y estandarizados, por lo que resulta difícil hacer comparaciones (Wilk et al, 2004; Kraus y Keefe, 2007).

1.4.2.1. COGLAB

La batería CogLab valora una amplia gama de funciones cognitivas, entre las que se encuentran la atención, la percepción, la memoria operativa y el proceso de toma de decisiones. Cada una de las pruebas diseñadas para valorar las funciones referidas se puede seleccionar de manera individual, por lo que más que una batería cerrada con unas pruebas determinadas, la Coglab ofrece un conjunto de pruebas que pueden usarse independientemente unas de otras según los objetivos del estudio que se lleve a cabo. Las pruebas se han utilizado con población normal y en pacientes con esquizofrenia

(Voruganti et al, 1997), sin que la falta de familiaridad con los ordenadores sea una limitación para su uso.

Toda la información sobre la CogLab está disponible en la dirección web http://coglab.wadsworth.com

La tabla 3 muestra las pruebas que componen las baterías informatizadas descritas

1.4.2.2. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB; Sahakian y Owen, 1992)

La batería CANTAB incluye pruebas para la evaluación de la atención, la memoria verbal, visual y operativa, el funcionamiento ejecutivo, y la toma de decisiones. Salvo las pruebas de memoria verbal, el resto utilizan elementos no verbales, por lo que se consideran pruebas libres del condicionante lingüístico y cultural. Todos los tests que componen la CANTAB han sido baremados en población normalizada desde los 4 hasta los 90 años con un total de 2.000 sujetos (Strauss et al, 2006), y en diferentes poblaciones clínicas, entre las que se incluyen los trastornos psicóticos (Fray, Robbins y Sahakian, 1996). Asimismo, han mostrado una buena validez y fiabilidad (Fowler, Saling, Conway, Semple y Louis, 2002).

El examinador tiene la opción de seleccionar los tests concretos que quiere administrar, del total de 20 pruebas que componen la batería en su conjunto. Por este motivo, no hay una aplicación única estandarizada, que sirva, por ejemplo, para saber el tiempo de administración de la batería. Con el objetivo de evitar el efecto techo, las pruebas se presentan en orden de dificultad creciente. Aparte de los tests utilizados con finalidad clínica, la batería CANTAB incluye dos tests introductorios, cuyo fin es que el sujeto se familiarice con la pantalla táctil que debe utilizar para dar sus respuestas.

La batería CANTAB ha sido ampliamente utilizada en pacientes con esquizofrenia (Pantelis et al, 1997; Wood et al, 2003; Prouteau et al, 2004). En el año 2007, Levaux et al realizaron una revisión de 31 estudios, con los objetivos de valorar qué tests concretos son los más usados, ver en qué tipo de estudios se han administrado, y

analizar las ventajas y debilidades de estas pruebas en su aplicación en la esquizofrenia. Constataron que, de los 20 tests disponibles, sólo 5 se han utilizado con regularidad para valorar la memoria visual y operativa, y el funcionamiento ejecutivo. Las pruebas que valoran la capacidad atencional apenas se han aplicado en esquizofrenia.

Las pruebas referidas se han utilizado en estudios con objetivos muy variados, entre los que destacan los siguientes: valorar la presencia de déficit cognitivos antes del inicio de la esquizofrenia, caracterizar el perfil de deterioro en primeros episodios, diferenciar el deterioro en esquizofrenia del deterioro presente en otro tipo de trastornos (como trastornos afectivos), relacionar el funcionamiento cognitivo con el desempeño funcional, y valorar la efectividad de los antipsicóticos para mejorar la neurocognición.

Levaux et al (2007) refieren como principal ventaja del uso de la CANTAB la estandarización de las condiciones de administración de las prueba, ventaja, por otra parte, aplicable a todas las pruebas informatizadas. Entre las debilidades destacan la falta de baremos normativos para población joven con esquizofrenia, y la necesidad de confirmar la relación de las pruebas de la batería con el funcionamiento comunitario de los pacientes, así como la realización de estudios que valoren el cambio en el rendimiento cognitivo. Por estas razones, los autores concluyen que en la actualidad la batería CANTAB no puede sustituir el uso de baterías neuropsicológicas tradicionales, entendiendo por tales las pruebas en lápiz y papel.

Una amplia descripción de las pruebas, así como una demostración online de las mismas, está disponible en la página web: www.camcog.com/camcog/default.asp

1.4.2.3. Mindstreams

La compañía Neurotrax ha desarrollado la batería Mindstreams, que valora las siguientes áreas cognitivas: velocidad de procesamiento, atención, memoria, funcionamiento ejecutivo, percepción visual, lenguaje y habilidades motoras, e incluye un total de 11 pruebas. Las pruebas de la batería que tienen contenido verbal están disponibles en cuatro idiomas: inglés, hebreo, ruso y español, sin bien sólo hay baremos en función de la edad y el nivel educacional para las versiones en inglés y hebreo.

Asimismo, existen formas alternativas de las pruebas en las que se puede producir aprendizaje. Antes de la realización de cada prueba, el sujeto realiza unos ejercicios de ensayo, que sirven para asegurarse de que esa persona comprende las instrucciones de la prueba y puede completarla. Después de la aplicación de la batería se puede obtener un informe gráfico de los resultados, para lo que es necesaria una conexión a internet, ya que la corrección se realiza online.

El objetivo de Neurotrax era el de desarrollar una serie de pruebas que resultaran fáciles de administrar y, por tanto, de utilizar en la clínica. Con la finalidad de comprobar la sencillez en la aplicación de las pruebas, Doniger y Simon (2004) llevaron a cabo un estudio con 680 pacientes con inicio de demencia, en el que una vez aplicadas las pruebas les preguntaban si les habían parecido difíciles de entender, de realizar y su experiencia con la utilización del ordenador. Las mismas preguntas se hacían a la persona que supervisaba la administración de las pruebas. Las conclusiones fueron que la batería Mindstreams está compuesta por pruebas fáciles de entender y de realizar, y que el uso del ordenador era agradable y no frustrante incluso para aquellos pacientes que nunca habían manejado un ordenador.

Ritsner, Blumenkrantz, Dublinsky y Dwolatzky (2006) valoraron la utilidad de la batería Mindstreams para evaluar el deterioro cognitivo en esquizofrenia. Compararon los resultados de 55 pacientes con los 63 sujetos control, y analizaron la fiabilidad y la validez de la batería, esta última utilizando la batería CANTAB como prueba de referencia. Los pacientes tuvieron un rendimiento significativamente peor que el de los sujetos control en todas las pruebas que componen la batería Mindstreams. Asimismo, obtuvieron buenos datos de fiabilidad y validez. En consecuencia, los autores del estudio concluyeron que la batería Mindstreams está compuesta por pruebas útiles para valorar el funcionamiento cognitivo en esquizofrenia.

Toda la información relativa a esta batería está en la página web: www.neurotrax.com

1.4.2.4. Computerized Neurocognitive Scanning (CNS; Gur et al, 2001a)

LA CNS es una batería que valora las siguientes áreas cognitivas: atención, memoria verbal, memoria visual, lenguaje, funcionamiento ejecutivo, capacidad visuoespacial y motricidad. Gur et al (2001a) llevaron a cabo un estudio con 92 sujetos control en el que compararon el rendimiento en la CNS con el rendimiento en una batería en formato lápiz y papel. Los sujetos evaluados obtuvieron resultados similares en ambas baterías, y la CNS mostró ser una prueba sensible a las diferencias entre sexos y a los efectos de la edad.

Una vez demostrada su utilidad en población normalizada, Gur et al (2001b) estudiaron la aplicabilidad de la CNS en pacientes con esquizofrenia. Como en el caso de los sujetos control, el primer paso fue comparar el rendimiento en la CNS y en una batería en formato lápiz y papel en una muestra de 53 pacientes. Hallaron una correlación entre ambas evaluaciones, por lo que concluyeron que la CNS es una prueba sensible al deterioro en esquizofrenia. Con una nueva muestra de 68 pacientes analizaron la relación de las puntuaciones en la CNS con variables de tipo clínico. En general, encontraron que un peor rendimiento se relacionaba con las siguientes variables: edad de inicio temprano, bajo ajuste premórbido, mayor duración de la enfermedad, y gravedad de los síntomas negativos. La conclusión general con ambas muestras, un total de 121 sujetos, es que los pacientes toleran bien la utilización del ordenador, e incluso que se muestran más relajados cuando son evaluados por un ordenador en vez de por una persona.

1.4.2.5. CogTest Battery (Cogtest, 2002)

La Batería CogTest ofrece una serie de pruebas que valoran las siguientes áreas cognitivas: velocidad de procesamiento, atención y vigilancia, funcionamiento cognitivo global y premórbido, memoria operativa, memoria declarativa, funcionamiento ejecutivo, habilidades lingüísticas y espaciales, velocidad motora y lateralidad, y cognición social. Se ha desarrollado una versión que tiene en cuenta los criterios indicados por MATRICS, cuyo tiempo de aplicación es de 60 minutos.

Igual que con la batería CANTAB, el evaluador puede seleccionar en la CogTest las pruebas concretas que quiere administrar. Esta batería está compuesta por un total de 20 pruebas. Todas ellas han sido estandarizadas en población normalizada y clínica, y han mostrado una buena fiabilidad utilizadas de manera individual y conjuntamente (Sharma y Bilder, 2004). Maron, Perry, Bilder y Sharma (2004) han valorado el funcionamiento ejecutivo de los pacientes con esquizofrenia utilizando una de las pruebas de la batería Cogtest, y han concluido que se trata de una prueba que recoge de manera fiable el deterioro de los pacientes en esta área cognitiva.

La información sobre esta prueba está disponible en la página web: www.cogtest.com

1.4.3. Revisión crítica de los instrumentos de evaluación

En su artículo de revisión sobre los instrumentos disponibles para valorar el rendimiento cognitivo en esquizofrenia, Krauss y Keefe (2007) concluyen que la principal limitación de las baterías neuropsicológicas actuales, es que la mejora objetiva en el funcionamiento cognitivo de un paciente no se traduce en mejoras concretas en las habilidades de la vida diaria de dicho paciente. Según sus propias palabras: "no es obvio para los pacientes o para sus cuidadores que las mejoras en el rendimiento en estas baterías se reflejen en alguna diferencia en su calidad de vida". Aunque en su artículo Krauss y Keefe revisan únicamente baterías en formato de lápiz y papel, la misma afirmación es aplicable a las baterías informatizadas que se han revisado.

Estos autores recomiendan que las pruebas neuropsicológicas se administren siempre con alguna medida del desempeño funcional de los pacientes, para poder establecer relaciones entre ambas áreas.

Otras desventajas reseñadas por Krauss y Keefe hacen referencia a la utilización de una sola prueba para valorar un área cognitiva específica (como en la MCCB) o la falta de relación o relación mínima entre el rendimiento en un área cognitiva y el rendimiento en el total de la prueba (como en la BCA y la BACS). Sin embargo, recordemos que para Kern et al (2004), dentro del análisis realizado en el proyecto MATRICS, es de mayor importancia poder valorar de manera independiente cada área cognitiva, y no tanto que exista una relación entre la puntuación de un test concreto y la puntuación total de la prueba.

2. Justificación e Hipótesis

2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad hay un amplio rango de pruebas neuropsicológicas que pueden utilizarse para la evaluación de los déficit cognitivos de los pacientes con esquizofrenia (ver tablas 2 y 3). Algunas de ellas, como la MCCB, cuentan además con un consenso amplio y, como se ha expuesto con anterioridad, responden a un estudio detallado tanto de las áreas de deterioro cognitivo en esquizofrenia como de las pruebas más adecuadas para valorarlas.

Sin embargo, en la presente tesis se ha optado por desarrollar una batería propia debido sobre todo a dos limitaciones para la aplicación de las baterías existentes en nuestro contexto. La primera es que, en su mayoría, se trata de pruebas creadas en lengua inglesa y con población norteamericana, por lo que su uso conlleva las dificultades implícitas de la validación y adaptación de las mismas al español. De hecho, de las baterías neuropsicológicas expuestas, la SCIP es la única adaptada al español, y la batería Mindstreams tiene disponibles en español las pruebas con contenido verbal. La utilización de cualquiera de las baterías restantes, tanto en formato lápiz y papel como en formato informático, requeriría una adaptación previa de las pruebas que componen cada batería.

La segunda limitación se deriva de la primera, y hace referencia a la ausencia de baremos comparativos que se hayan establecido con población española, ya sea población normalizada o, sobre todo, con esquizofrenia. Nuevamente, la única prueba que ofrece estos datos es la versión española de la SCIP, que establece una puntuación de corte para la presencia de deterioro. En el caso de la batería Mindstreams sólo hay baremos normativos en inglés y en hebreo. Por tanto, la aplicación de las baterías descritas no permitiría hacer una comparación directa sobre el rendimiento de un paciente, ya que nos obligaría a compararlo con población perteneciente a un contexto cultural diferente. La única solución, una vez realizada la adaptación al español, consistiría en hacer un estudio con una muestra amplia que permitiese elaborar baremos en nuestro contexto.

Respecto al uso de baremos comparativos, algunos autores consideran que el rendimiento de los pacientes debe compararse con baremos normalizados (Kern et al,

2004), ya que interesa especialmente determinar si un paciente presenta deterioro cognitivo, y en qué grado, en comparación con la población normalizada. Sin embargo, otros autores como Wilk et al (2005) consideran que, en la actualidad, hay numerosas evidencias que documentan la existencia de deterioro cognitivo en esquizofrenia, siendo una de las características esenciales de la enfermedad y, como se ha comentado en la introducción, proponiéndose por cada vez un mayor número de autores como uno de los criterios diagnósticos de la misma. Por tanto, en opinión de Wilk et al investigar si las personas con esquizofrenia tienen peor rendimiento cognitivo que la población general, sólo lleva a obtener datos redundantes sobre un hecho probado que prácticamente ningún autor pone en duda. Para estos autores hay que partir del hecho de que la esquizofrenia cursa con deterioro cognitivo y, en consecuencia, es de mayor utilidad establecer el grado de deterioro de un paciente en relación a su propio grupo normativo, es decir, el resto de pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

Observaciones propias sobre el uso de los baremos del PIEN son consistentes con la idea de Wilk et al (Gil et al, 2008), e indican asimismo que la utilización de baremos normalizados con pacientes con esquizofrenia produce un efecto suelo, sobre todo en algunas de las pruebas que integran el Test Barcelona, como Evocación categorial palabras por "P" o Aprendizaje de palabras. En el caso de esta última prueba (ver Anexo 3 en la página 266), dos pacientes que obtengan una puntuación directa de 19 y 74 respectivamente quedan comprendidos ambos en los baremos de menos de 50 años en un percentil por debajo de 10, equivalente a un rendimiento inferior. Sin embargo, una comparación entre sujetos parece indicar que el paciente que ha logrado una puntuación directa de 74 muestra un rendimiento mejor que aquél que obtiene una puntuación de 19. El efecto suelo al pasar las puntuaciones directas a puntuaciones centiles en baremos normalizados también dificulta la valoración de los cambios en el rendimiento cognitivo de los pacientes y, en último término, de la efectividad de los programas de rehabilitación cognitiva.

Teniendo en cuenta lo comentado hasta ahora, en el presente trabajo se ha optado por elaborar baremos propios para los pacientes con esquizofrenia.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El **objetivo general** de la presente tesis consiste en desarrollar una batería neuropsicológica informatizada propia (en vez de traducir y validar una de las baterías existentes) que evalúe las funciones cognitivas más relevantes en esquizofrenia, y que utilice desde un principio población española en su baremación.

Los **objetivos específicos** que se plantean son los siguientes:

- Diseñar una batería neuropsicológica con propiedades psicométricas adecuadas.
- Desarrollar baremos en una población con esquizofrenia para la batería neuropsicológica propuesta.
- Analizar la relación entre las distintas funciones cognitivas evaluadas en la batería creada, así como la relación con variables clínicas: sintomatología, antecedentes familiares de psicosis, edad de inicio de la esquizofrenia y años de evolución de la enfermedad, y sociodemográficas: sexo, edad, nivel educacional y estado civil.

Las **hipótesis** de las que se parte son:

1. La obtención de baremos para los pacientes con esquizofrenia evita el efecto suelo y, en consecuencia, podría permitir valorar mejor los cambios en el rendimiento cognitivo de los mismos.

En función de la revisión bibliográfica llevada a cabo, y como forma de contrastar la validez de la batería, se espera que:

2. Las funciones cognitivas incluidas en la batería creada muestren una alta correlación entre sí, en especial atención y vigilancia, velocidad de procesamiento, memoria operativa, aprendizaje verbal, funcionamiento ejecutivo y razonamiento no verbal, lo cual indicaría que:
3. Los pacientes con esquizofrenia presenten un rendimiento cognitivo uniforme; esto es, un paciente con un buen funcionamiento en una de las áreas evaluadas tendrá un

buen funcionamiento en el resto, mientras que un paciente con deterioro en una de estas áreas presentará deterioro en las demás.

4. El deterioro cognitivo muestre un curso estático, esto es, que no se encuentren diferencias significativas en función de los años de evolución de la enfermedad o la edad de los pacientes.
5. El rendimiento cognitivo de los pacientes no se relacione de manera significativa con la presencia de sintomatología psicótica, en especial con síntomas de tipo positivo.
6. La edad de inicio de la enfermedad no incida de manera significativa en el rendimiento cognitivo.
7. No se encuentren diferencias significativas en el rendimiento cognitivo de los pacientes en función de las variables sociodemográficas sexo, años de educación y estado civil.

4. Material y Método

4. MATERIAL Y MÉTODO

La muestra está compuesta por 100 pacientes, 82 de los Centros de Rehabilitación Psicosocial (CRPS) de Santander y Torrelavega pertenecientes al Centro Hospitalario Padre Menni de Santander, y 18 del Hospital Aita-Menni de Mondragón. Los pacientes de los CRPS eran pacientes que acudían a programas de rehabilitación en régimen ambulatorio, mientras que los 18 pacientes del Hospital Aita-Menni estaban ingresados en una unidad de media estancia. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de esquizofrenia, realizado por su psiquiatra de la red de salud mental de Cantabria y del País Vasco. Las características de la muestra, tanto del conjunto de la misma como separada por centros, se especifican en la tabla 4. Como se puede ver en la tabla, la muestra en su conjunto mostraba una larga evolución de la enfermedad, aunque había un rango de años de evolución desde 1 hasta 36.

Todos los pacientes fueron informados del objetivo del estudio y dieron su consentimiento para la administración de las pruebas, así como para la recogida y tratamiento de los resultados de las mismas.

Previamente al comienzo de recogida de los datos, se realizaron dos sesiones de entrenamiento con las cuatro psicólogas que iban a administrar la batería, tanto en los Centros de Rehabilitación Psicosocial como en el Hospital Aita-Menni. La primera sesión consistió en conocer las pruebas que componen la Batería Neuropsicológica Santander, así como las normas de administración y corrección de cada prueba. En la segunda sesión, una de las psicólogas tomaba el rol de paciente y otra hacía de evaluador, por lo que tenía que aplicar y corregir la prueba. Las dos psicólogas restantes estaban de observadoras y también corregían las pruebas. Este proceso se repitió varias veces, obteniendo un índice de Kappa entre evaluadores de 0,92 en las pruebas de teoría de la mente, que son las únicas en las que el evaluador debe decidir si la respuesta del paciente se puntúa con 0 o 1 (las demás pruebas recogen las puntuaciones de manera automatizada).

Después de las dos sesiones de entrenamiento se procedió a administrar la Batería Santander en los tres centros referidos, de febrero a junio de 2008.

4.1. Descripción de las pruebas utilizadas

Las pruebas utilizadas en el presente estudio fueron la Batería Neuropsicológica Santander, el Test Barcelona, utilizando este último para valorar la validez de concepto, y la Escala de Síndromes Positivo y Negativo.

4.1.1 Batería Neuropsicológica Santander

4.1.1.1. Introducción

La Batería Neuropsicológica Santander (ver tabla 5) es una prueba informatizada, compuesta de 12 pruebas que valoran siete áreas cognitivas: atención y vigilancia, velocidad de procesamiento, memoria operativa, memoria y aprendizaje verbal, funcionamiento ejecutivo, razonamiento no verbal y cognición social. El orden de presentación de las pruebas siempre es el mismo: CPT, Tiempo de reacción, Dígitos directos, Dígitos inversos, Memoria verbal, Aprendizaje verbal, Palabras por "C", Nombres de frutas, Torre de Londres, Percepción de emociones, Teoría de la mente, e Historietas (en el Anexo 2 se incluyen ejemplos de algunas de estas pruebas). El tiempo de aplicación está entre los 45 y los 60 minutos. Existe la posibilidad de administrar las pruebas en más de una sesión.

Después de cada sesión de pruebas, se hayan pasado todas o no, se accede a una pantalla donde se ofrecen los resultados del paciente. Se pueden seleccionar los resultados del conjunto de las pruebas, o de cada una de las áreas cognitivas valoradas. Esta última opción ofrece una información más detallada del rendimiento del paciente en algunas pruebas:

- CPT: se pueden ver los resultados de aciertos, errores y omisiones en cada una de las tres partes que componen el CPT.
- Tiempo de reacción: se especifica el tiempo para cada uno de los 20 ensayos de la prueba.
- Torre de Londres: se pueden ver la puntuación de cada ensayo y el tiempo empleado en resolverlo.

- Percepción de emociones: se ven las respuestas dadas por el paciente en las 30 fotografías que componen la prueba, por lo que se pueden analizar los fallos cometidos y ver qué emociones se han confundido entre sí.

Asimismo, se puede imprimir un informe con los resultados.

4.1.1.2. Interfaz de la Batería Neuropsicológica Santander

La pantalla inicial de la prueba ofrece las siguientes opciones:

- Nueva evaluación: para introducir los datos de un nuevo paciente. Estos datos son: un código que será el que identifique a ese paciente, nombre, apellidos, fecha de nacimiento, años de educación, año de inicio de la enfermedad, y diagnóstico principal. De manera automática, se calculan la edad y los años de evolución de la enfermedad.
- Continuar evaluación: en caso de que en la primera sesión no se hayan administrado todas las pruebas que componen la batería, hay que elegir continuar evaluación y seleccionar el paciente con el que se desea seguir la aplicación de las pruebas. De manera automática, se genera un código que sirve para saber que las pruebas que se van a administran son una continuación de una aplicación anterior de un mismo paciente. Asimismo, hay que seleccionar la prueba desde la que se desea retomar la administración de la batería.
- Ver usuarios: con esta opción se accede al listado de usuarios que están registrados en la base de datos. Se pueden modificar algunos datos, como la edad o los años de evolución. También se puede eliminar usuarios.
- Ver resultados: cuando se quiere consultar los resultados de administraciones anteriores de la batería. Al igual que cuando se termina la primera aplicación de las pruebas, de nuevo se pueden consultar los resultados en su conjunto, o bien por áreas cognitivas. Desde esta opción también se puede imprimir un informe de los resultados.

- Ver pruebas: con la opción anterior se accede a los datos de cada usuario de manera individual. La opción ver pruebas sirve para consultar los resultados clasificados por cada una de las pruebas que componen la batería, ya sea en un listado o un gráfico.

4.1.1.3. Áreas evaluadas y pruebas utilizadas

4.1.1.3.1. Atención y Vigilancia

La **atención selectiva** se evalúa mediante una prueba de dígitos directos, utilizando series que van desde los 3 hasta los 9 dígitos. Cada dígito de la serie permanece en pantalla durante un segundo. Una vez que termina la serie, aparece una pantalla de respuesta en la que se ven todos los números del 1 al 9 y el paciente debe nombrar aquellos dígitos que componían la serie en el mismo orden en que los vio (si se cuenta con pantalla táctil, puede ser el propio paciente el que toque los números que vio. Si no se cuenta con pantalla táctil, puede ser el evaluador el que utilice el ratón para seleccionar los números que diga el paciente). Si la respuesta es correcta, aparece una nueva serie que se incrementa en un dígito; si la respuesta es incorrecta, aparece una serie diferente compuesta por el mismo número de dígitos. En este caso, si la respuesta es correcta, se continúa como en el caso anterior; si la respuesta es incorrecta, se da por terminada la prueba.

La puntuación de la prueba va de 0 (en caso de que el paciente responda mal a las dos series iniciales compuestas por tres dígitos) a 9. La duración de la prueba es variable, en función del rendimiento que tenga el paciente en la misma.

La **vigilancia**, o atención sostenida, se valora mediante una prueba similar al CPT. La prueba está dividida en tres partes, en las que se mantiene la instrucción de que el paciente presione la barra espaciadora cuando vea la letra "A" en la pantalla. En la primera parte, las letras aparecen de una en una. En la segunda parte, aparecen varias letras a la vez en pantalla, y el paciente debe presionar la barra espaciadora si entre esas letras figura la A. Por último, en la tercera parte el paciente sólo debe presionar la barra espaciadora si la letra A aparece después de una equis. En cada una de estas partes, las letras se muestran en la pantalla durante aproximadamente 50 milisegundos, seguido de

un periodo de unos 950 milisegundos en los que la pantalla se queda en blanco; por tanto, cada ensayo dura un segundo. La prueba en su total dura cuatro minutos y medio.

En las dos primeras partes hay 22 ensayos correctos, y en la tercera 17, por lo que la puntuación total de la prueba va de 0 a 61. Como se ha comentado anteriormente, se puede ver la puntación total, y parcial para cada parte, de aciertos, errores y omisiones. Asimismo, la prueba ofrece un índice de corrección que indica si el paciente ha respondido de manera impulsiva a todos los ensayos de la prueba, fueran o no correctos, o ha sido capaz de discriminar entre ensayos correctos e incorrectos. Este índice se aplica en caso de que tanto el número de aciertos y de errores sea alto, y consiste en restar precisamente aciertos menos errores. El resultado puede estar entre 0 y 61. Cuanto más cercano sea el resultado a 0, más probable que el paciente haya respondido de manera impulsiva y, por tanto, los resultados obtenidos serían cuestionables.

4.1.1.3.2. Velocidad de procesamiento

Se utiliza una prueba de tiempo de reacción, en la que el paciente observa la pantalla en color azul y debe presionar la barra espaciadora en cuanto la pantalla cambie a color rojo. La prueba está compuesta por 20 ensayos, con tiempos variables entre un ensayo y otro. La puntuación total de la prueba es el tiempo medio que el paciente ha tardado en reaccionar a los 20 ensayos, expresado en milisegundos.

4.1.1.3.3. Memoria operativa

Para valorar esta función cognitiva se utiliza una prueba de dígitos inversos, con series que van de los 2 hasta los 8 dígitos. La dinámica de la prueba es la misma que en el caso de dígitos directos, con la diferencia de que en este caso el paciente debe nombrar los dígitos en el orden inverso al que los vio.

4.1.1.3.4. Memoria y aprendizaje verbal

Memoria verbal

La memoria verbal se valora mediante una prueba de memoria diferida, en la que se usa una lista de 10 palabras (perro, camisa, Zaragoza, blanco, manzana, barco, Antonio, ciclismo, Italia, oreja) que el sujeto puede ver durante 30 segundos. Previamente, se le ha dado la instrucción de que se van a mostrar unas palabras en la pantalla del ordenador y que tiene que intentar recordar todas las que pueda. Pasados esos 30 segundos, las 10 palabras desaparecen y después de 60 segundos, durante los cuales se le ha dicho al paciente que intente no olvidar las palabras que ha visto, se utilizan preguntas guía como forma de comprobar si las palabras se recuerdan o no. Durante esos 60 segundos no se realiza ninguna tarea específica que pueda interferir con el recuerdo de las palabras vistas. Las 10 preguntas guía son las siguientes:

- ¿Qué animal estaba en la serie anterior?
- ¿Qué prenda de vestir estaba en la serie anterior?
- ¿Qué ciudad estaba en la serie anterior?
- ¿Qué color estaba en la serie anterior?
- ¿Qué fruta estaba en la serie anterior?
- ¿Qué medio de transporte estaba en la serie anterior?
- ¿Qué nombre de persona estaba en la serie anterior?
- ¿Qué deporte estaba en la serie anterior?
- ¿Qué país estaba en la serie anterior?
- ¿Qué parte del cuerpo estaba en la serie anterior?

Si el paciente responde correctamente se presiona la tecla F1 del teclado, si la respuesta es incorrecta la tecla F2. Por cada respuesta correcta se da un punto, por lo que la puntuación de la prueba va de 0 a 10.

Aprendizaje verbal

En esta prueba se utiliza una lista de 10 nombres de animales (cebra, gato, ciervo, león, vaca, pantera, elefante, oveja, lobo, caballo), que se presentan de uno en uno y duran en pantalla un segundo cada uno. Seguido, aparece un panel con 56 dibujos de animales y el paciente debe indicar aquellos que estaban en la lista anterior. Como en el caso de la prueba de dígitos, el modo de respuesta puede ser mediante una pantalla táctil o mediante el uso del ratón. El hecho de que primero se utilicen los nombres de los animales y luego dibujos de los mismos, responde al intento de minimizar los efectos de la memoria de reconocimiento.

La prueba finaliza cuando el paciente identifica correctamente los 10 animales que configuran la lista original, o bien después de 10 intentos. El rango de puntuación es de 0 a 100. Esta prueba tiene una duración variable.

4.1.1.3.5. Funcionamiento ejecutivo

Se utilizan dos pruebas para valorar el funcionamiento ejecutivo. Como se ha comentado anteriormente, algunos estudios dudan de la corrección de utilizar pruebas de clasificación de tarjetas y, más concretamente, el WCST. Por este motivo, en la Batería Neuropsicológica Santander se optó por una prueba de fluencia verbal y una versión de la Torre de Londres.

Fluencia verbal

La prueba de fluencia verbal incluye una prueba fonológica (decir palabras que empiecen por la letra "C"), y una prueba semántica (decir nombres de frutas). Ambas partes tienen una duración de un minuto. La puntuación, contabilizada de manera independiente para cada parte, es el número de palabras dichas. Al final de cada parte el paciente puede ver el número de palabras que ha dicho.

Por cada palabra dicha correctamente, el evaluador debe presionar la tecla intro. No se contabilizan como correctas las palabras repetidas y las palabras que sean variantes en género o número, o diminutivos, de una palabra dicha previamente.

Torre de Londres

La prueba es una versión de la Torre de Londres original. En este caso, se utilizan tres bolas de color verde, rojo y azul, que están en una posición determinada al inicio de la prueba, y el paciente debe colocar en una nueva posición, según un modelo en la parte superior derecha de la pantalla, en un número máximo de movimientos, que varía desde los 2 movimientos (en el ejercicio más sencillo) hasta los 7 movimientos (para solucionar el ejercicio más difícil). El mismo ejercicio se puede repetir un máximo de tres veces y si el paciente no consigue resolverlo, se presenta un nuevo ejercicio que se resuelve en el mismo número de intentos. Si tampoco este nuevo ejercicio se resuelve correctamente, se da por terminada la prueba.

Cada ejercicio puede tener una puntuación de 0 (si no se resuelve correctamente en ninguno de los tres intentos), 1, 2 o 3 (según sean necesarios 3, 2 o 1 intentos). Dado que la prueba está compuesta por seis ejercicios, la puntuación total puede ir de 0 a 18. Asimismo, se registra el tiempo que el sujeto tarda en resolver cada ensayo.

En la prueba de Torre de Londres el paciente también podría hacer él los movimientos para resolver cada ejercicio mediante una pantalla táctil. Sin embargo, en esta prueba en concreto es preferible que sea el evaluador quien realice los movimientos que el paciente le vaya diciendo, como modo de disminuir la influencia sobre la variable tiempo de posible sintomatología negativa o deterioro motriz del paciente.

4.1.1.3.6. Razonamiento no verbal

El razonamiento no verbal se valora mediante una prueba de historietas, como la incluida en el WAIS-III, en la que el paciente observa unos dibujos que cuentan una historia, pero que están desordenados. La tarea consiste en ordenar los dibujos de manera que tengan un sentido. Se presentan 6 historietas diferentes, y el paciente cuenta con dos intentos para ponerlas en el orden que él considere correcto. Cada historieta se puntúa con 0 (si coloca los dibujos en un orden incorrecto en los dos intentos), 1 (si los coloca correctamente en el segundo intento) o 2 (si los coloca correctamente en el primer intento). Por tanto, la puntuación de la prueba está entre 0 y 12.

Como en pruebas anteriores, la forma de respuesta puede ser mediante pantalla táctil o con el uso del ratón. En ambos casos, el paciente debe indicar primero qué dibujo elige, y a continuación en qué posición desea ponerlo. En caso de que coloque los dibujos en el mismo orden en el que han aparecido, el evaluador puede recordar la indicación inicial de que siempre están en un orden incorrecto. Si aún así el paciente decide dejarlos como están, se da por buena su respuesta y se continua con la administración de las pruebas.

4.1.1.3.7. Cognición social

Se valoran de manera específica dos de las áreas que se incluyen en la cognición social: la percepción de emociones y la teoría de la mente.

Percepción de emociones

Para valorar la percepción de emociones se utilizó la Batería NimStim Face Stimulus Set (Tottenham et al, 2009). Esta batería está compuesta por un total de 646 fotografías, las cuales se mostraron a 80 sujetos control y se valoró el grado de acuerdo que había entre ellos en que una fotografía determinada expresaba la misma emoción. Los propios autores recomiendan utilizar sólo aquellas fotos para las que haya un mínimo de acuerdo del 80%. Siguiendo esta recomendación, se seleccionaron cinco fotografías por cada una de las seis emociones consideradas básicas: alegría, tristeza, enfado, sorpresa, miedo y asco. Todas las caras seleccionadas pertenecen a personas de raza caucásica, ya que la Batería NimStim Face Stimulus Set también incluye fotografías de personas de raza negra y oriental. La prueba en su conjunto está compuesta por 30 fotos, aunque la puntuación se calcula por separado para cada emoción, y puede ir de 0 a 5, ya que se concede un punto por cada respuesta correcta.

Al paciente se le presentan las fotografías de una en una, y dispone del tiempo que precise para optar por una de las seis emociones que puede representar. A la vez que ve la foto, también tiene en pantalla las seis opciones de respuesta. Si muestra dudas o manifiesta claramente que él considera que no se corresponde con ninguna, el evaluador puede decirle que es seguro que sí expresa una de las seis emociones especificadas, y

que debe intentar ver con cuál podría corresponderse más. También en este caso se puede utilizar una pantalla táctil o el ratón.

Teoría de la mente

Se utilizan cuatro historias, dos para valorar la teoría de la mente de primer orden y dos para la de segundo orden, que el paciente puede leer en la pantalla todas las veces que necesite hasta asegurar la máxima comprensión posible de cada historia. La primera vez es recomendable que también el evaluador lea en voz alta las historias, que terminan con unas preguntas que son las que realmente valoran la teoría de la mente de los pacientes. Si la respuesta es correcta, el evaluador debe presionar con el ratón la parte inferior derecha de la pantalla, si la respuesta es incorrecta la parte inferior izquierda.

Tanto en las historias de primer orden como en las de segundo orden, la respuesta correcta se puntúa con un 1 y la incorrecta con un 0, por lo que la puntuación en ambos casos está entre 0 y 2.

4.1.2. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica, Test Barcelona

El Test Barcelona se utilizó para valorar la validez de concepto. Del conjunto de pruebas que componen este test se seleccionaron aquéllas que evalúan las mismas funciones cognitivas incluidas en la Batería Neuropsicológica Santander:

1. Dígitos, directos e inversos: el Test Barcelona incluye series de dígitos en orden directo y en orden inverso. En el primer caso las series van de 3 a 9 dígitos, y en el segundo de 2 a 8. El evaluador debe leer las series a razón de un dígito por segundo. Cada serie se compone de dos ensayos, y el segundo sólo se utiliza en caso de que el paciente se haya equivocado en la repetición del primer ensayo. Si el paciente falla en los dos ensayos se da por concluida la prueba. La puntuación es el número de dígitos de la serie más larga que el paciente haya repetido correctamente y, por tanto, para Dígitos en orden directo va de 0 a 9, y para Dígitos en orden inverso de 0 a 8.

2. Fluencia verbal: el paciente debe decir el máximo posible de palabras pertenecientes a una categoría determinada (animales) durante un minuto o con la característica de que empiecen por una misma letra (letra "P") durante tres minutos. Para conseguir una mayor similitud con la prueba incluida en la Batería Santander, también se registró el número de palabras por "P" en un minuto. La puntuación en ambos casos es el número de palabras dichas.
3. Memoria verbal de textos: la memoria de textos se explora mediante la repetición inmediata y diferida de dos textos, el primero con nueve elementos clave que hay que recordar, y el segundo con catorce elementos clave. La repetición diferida se efectúa a los cinco minutos. En ambas repeticiones hay preguntas guía, que se utilizan en caso de que el paciente no repita de forma libre alguno de los elementos clave. Estas preguntas se usan para la exploración de las diferencias entre la evocación libre y la evocación mediante guías de recuerdo, lo que sirve para valorar de manera más precisa si el déficit en la memoria se sitúa en el momento de la fijación de la información o del recuerdo de la misma.

   Tanto en la repetición inmediata como diferida, la prueba tiene una puntuación doble. Por un lado, el recuerdo libre, que es el sumatorio de los elementos clave recordados en el primer texto y en el segundo sin la necesidad de las preguntas guía. Por otro, el recuerdo guiado, que es el sumatorio de los elementos clave recordados utilizando las preguntas guía.

4. Aprendizaje seriado de palabras: se trata de una prueba de memorización de información verbal constituida por una serie de 10 palabras. La prueba consiste en leer la lista y solicitar su repetición completa. El examinador presenta esta lista hasta que el paciente es capaz de recordar las 10 palabras dos veces consecutivas, o hasta un máximo de diez intentos.

En el Anexo 3 se muestra la plantilla confeccionada con estas pruebas para su utilización con los pacientes.

4.1.3. Escala de Síndromes Positivo y Negativo (PANSS)

Para valorar la sintomatología presente en el momento del estudio se utilizó la versión española de la PANSS, de Peralta y Cuesta (1994). La PANSS se valora mediante una entrevista semiestructurada de 30-40 minutos de duración. Consta de 30 ítems (síntomas) que se puntúan de 1 (ausente) a 7 (extremo). Esta formada por tres subescalas: la positiva (PANSS-P) de 7 ítems, la negativa (PANSS-N) también de 7 y la de psicopatología general (PANSS-PG) de 16 ítems. También se incluye una puntuación total, sumatorio de las tres subescalas anteriores.

4.2. Análisis estadísticos

4.2.1. Pruebas de normalidad

En primer lugar se calcularon los datos de normalidad de las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Dado que los resultados obtenidos no permitían hablar de una distribución normal de las puntuaciones de las pruebas, en los demás análisis estadísticos con la Batería Santander se utilizaron pruebas no paramétricas.

4.2.2. Diferencias entre muestras

Dado que la muestra estaba integrada por pacientes que acudían a un Centro de Rehabilitación Psicosocial y pacientes ingresados en el Hospital Aita-Menni, se analizó si existían diferencias significativas entre ambos grupos tanto en las variables clínicas (sintomatología, edad de inicio de la enfermedad y años de evolución) como en las sociodemográficas (edad y años de educación). Los análisis se hicieron utilizando la prueba t de diferencia de medias.

Asimismo, se valoró si había diferencias entre las muestras en los resultados de la Batería Neuropsicológica Santander mediante la U de Mann-Whitney.

4.2.3. Fiabilidad y validez

La fiabilidad test-retest se analizó mediante el coeficiente de correlación intraclase, administrando dos veces la Batería Santander con un mes de diferencia entre ambas pasaciones. Se considera que un plazo no menor de dos semanas y no mayor de cuatro es un tiempo adecuado para valorar la fiabilidad test-retest, ya que se puede esperar que en este plazo no se haya producido ningún cambio que afecte de manera significativa al rendimiento del sujeto y, a la vez, se puedan haber olvidado los materiales utilizados en la primera pasación.

También se calculó el rango de puntuaciones, así como la media y desviación típica para cada prueba, como modo de controlar que ninguna de ellas tuviera efecto suelo o efecto techo. La obtención de baremos comparativos se realizó mediante el cálculo de puntuaciones centiles en la opción distribución de frecuencias del programa estadístico SPSS 15.0.

Para analizar la validez de concepto se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Las pruebas del Test Barcelona se pasaron sólo la primera vez que se aplicó la Batería Santander. El orden de administración de las pruebas siempre fue primero las del Test Barcelona y luego las de la Batería Santander. Esto se hizo así porque la prueba de aprendizaje verbal de la Batería Santander (en la que se muestran dibujos de animales) podía influir en la prueba de fluencia verbal semántica del Test Barcelona, que consiste en nombrar animales en un minuto.

4.2.4. Relación entre las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander y variables sociodemográficas y clínicas

Las relaciones entre las pruebas de la Batería Santander se analizaron con el coeficiente de correlación de Spearman. Este estadístico también se utilizó para valorar la relación con la edad, los años de educación, la sintomatología, los años de evolución de la enfermedad y la edad de inicio de la misma. Partiendo de estudios anteriores, la relación con la edad de inicio también se valoró categorizando esta variable en 2 grupos (0: inicio con 25 años o más, 1: inicio antes de los 25 años), y aplicando la prueba U de Mann-Whitney, el mismo estadístico que se utilizó para valorar la relación con la variable sexo y con los antecedentes familiares de psicosis. La influencia del estado civil se valoró con la prueba de Krustal-Wallis.

4.2.5. Diferencias según género

Aunque no era uno de los objetivos principales del estudio, también se valoró la relación de la variable sexo con la sintomatología, la edad de inicio de la enfermedad y los años de educación (variable utilizada en ocasiones como medida del ajuste previo), mediante la prueba t de diferencia de medias.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS en español, versión 15.0.

5. Resultados

5. RESULTADOS

5.1. Comparación entre muestras

En la tabla 4 se recogen los resultados de la comparación entre los pacientes pertenecientes a los Centros de Rehabilitación y los pacientes del Hospital Aita-Menni en las variables sociodemográficas y en las variables clínicas edad de inicio de la enfermedad y años de evolución de la misma.

5.1.1. Variables sociodemográficas

No se obtuvieron diferencias significativas entre los pacientes de los Centros de Rehabilitación y del Hospital Aita-Menni ni en la edad ni en los años de educación.

5.1.2. Variables clínicas

Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables clínicas analizadas: edad de inicio de la enfermedad, años de evolución y sintomatología. Los resultados en las escalas generales de la PANSS fueron los siguientes: escala positiva ($t = -0,041$, g.l. = 72, $p = 0,968$), escala negativa ($t = 0,075$, g.l. = 72, $p = 0,941$), sintomatología general ($t = 0,366$, g.l. = 72, $p = 0,715$) y puntuación total ($t = 0,215$, g.l. = 72, $p = 0,830$).

5.1.3. Batería Neuropsicológica Santander

En las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander sólo se obtuvieron diferencias significativas en las pruebas de Vigilancia, tanto en aciertos ($U = 97,00$, $p = 0,001$) como en errores ($U = 45,50$, $p = 0,001$), y de Aprendizaje verbal ($U = 485,00$, $p = 0,027$). En ambas pruebas los pacientes de los Centros de Rehabilitación Psicosocial tuvieron un rendimiento mejor que los pacientes del Hospital Aita-Menni.

5.2. Pautas de corrección

Para corregir las pruebas del CPT y de la Torre de Londres es necesario tener en cuenta algunas indicaciones. En el primer caso, es importante controlar que en el CPT el sujeto no haya respondido al azar o de manera impulsiva. En el caso de la Torre de Londres, se tiene en cuenta el tiempo que ha tardado el sujeto en resolver cada ejercicio para bonificar la puntuación directa obtenida.

5.2.1. CPT

Como se ha referido en la descripción de las pruebas que componen la Batería Neuropsicológica Santander, en la prueba de vigilancia cabía la posibilidad de que un sujeto tuviera una puntuación alta tanto en aciertos como en errores, lo que indicaría una impulsividad a la hora de responder a los estímulos que componen la prueba, o un patrón de respuestas al azar. En ambos casos, se vería afectada la fiabilidad de los resultados.

Una vez administradas las pruebas a los 100 pacientes que componen la muestra, se calculó la puntuación del índice de corrección (aciertos menos errores) y se obtuvo un rango de puntuaciones entre 14 y 61 (recordar que cuanto más cercano esté el valor a 0 mayor probabilidad de haber respondido de manera impulsiva, siempre que tanto el número de aciertos como de errores sea elevado). Un análisis más detallado de los resultados mostró que los sujetos con un valor más cercano a 0 eran aquéllos con una baja puntuación en aciertos de la prueba, mientras que los sujetos con una puntuación alta en aciertos presentaban, en general, una baja puntuación en errores.

Tomados en conjunto, estos datos indicarían que el conjunto de la muestra utilizada en el presente estudio discriminó de manera correcta entre estímulos señal y estímulos incorrectos cuando realizó el CPT, y que no se registró una tendencia a la impulsividad a la hora de responder.

5.2.2. Torre de Londres

En la Torre de Londres se registró el tiempo que los sujetos tardaban en solucionar cada ensayo. Las medidas del tiempo se han utilizado para elaborar una puntuación que tiene en cuenta esta variable, de manera que resolver cada ensayo en un tiempo determinado tenga una bonificación. Se ha optado por aplicar la bonificación por tiempo en el caso de que la puntuación directa obtenida sea de 3 o 2, y no si es de 1. Es decir, en el caso de que el sujeto resuelva el ejercicio en el primer o segundo intentos, pero no si necesita un tercero. En concreto, la bonificación por tiempo para cada ensayo queda como sigue:

	2 puntos	1 punto	0 puntos
Ensayo 1	< 5 segundos	5 – 10 segundos	> 10 segundos
Ensayo 2	< 12 segundos	12 – 24 segundos	> 24 segundos
Ensayo 3	< 20 segundos	20 – 40 segundos	> 40 segundos
Ensayo 4	< 25 segundos	25 – 40 segundos	> 40 segundos
Ensayo 5	< 25 segundos	25 – 40 segundos	> 40 segundos
Ensayo 6	< 25 segundos	25 – 40 segundos	> 40 segundos

En el resto de análisis realizados, se ha tenido en cuenta esta bonificación. Por tanto, se han obtenido dos puntuaciones en la Torre de Londres: la puntuación directa, y la puntuación teniendo en cuenta el tiempo.

5.3. Fiabilidad Test-Retest

Los resultados del coeficiente de correlación intraclase indicaron que las pruebas que componen la Batería Santander presentan una buena fiabilidad test-retest (los datos se presentan en la tabla 6). Como se observa en la tabla, todas las pruebas obtuvieron un valor igual o superior a 0,75. En la tabla 7 se muestra el rango de puntuaciones, la media y la desviación típica de cada prueba. La tabla 8 muestra los baremos comparativos para cada prueba.

En las tablas 9 y 10 se recoge la comparación de los pacientes con deterioro cognitivo utilizando los baremos normalizados del Test Barcelona y los baremos desarrollados para la Batería Neuropsicológica Santander.

5.4. Validez

El coeficiente de correlación de Spearman también mostró una correlación significativa entre las pruebas de la Batería Santander y las del Test Barcelona. Como se observa en la tabla 11, todas las pruebas, a excepción de memoria verbal de la Batería Santander con memoria de textos diferida del Test Barcelona, presentan un nivel de significación menor o igual a 0,001.

5.5. Relación entre las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander

En la tabla 12 se especifican los resultados del coeficiente de correlación de Spearman entre las distintas pruebas que componen la Batería Santander. Como se ve en la tabla, las pruebas que integran las áreas cognitivas de atención y vigilancia, velocidad de procesamiento, memoria operativa, memoria y aprendizaje verbal, funcionamiento ejecutivo, y razonamiento verbal mostraron una relación significativa entre sí. Respecto a las pruebas que integran el área cognitiva de cognición social, la percepción de alegría no correlacionó con ninguna de las pruebas de la Batería Santander, así como tampoco con el reconocimiento de ninguna otra emoción. El resto de emociones mostraron correlaciones entre sí, y con diferentes pruebas del resto de áreas cognitivas. Las pruebas de teoría de la mente de primer y segundo orden también correlacionaron entre sí, así como con la percepción de emociones y las demás pruebas del funcionamiento cognitivo no social.

5.6. Relación con variables sociodemográficas

Se analizan las relaciones de las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander con las variables sexo, edad, años de educación y estado civil.

5.6.1. Sexo

En general no hubo diferencias significativas en función del sexo de los pacientes, únicamente en las pruebas de tiempo de reacción ($U = 710{,}00$, $p = 0{,}001$) y de historietas ($U = 831{,}00$, $p = 0{,}022$). En ambos casos los varones mostraron un mejor rendimiento que las mujeres.

5.6.2. Edad de los pacientes

En la tabla 13 se exponen los resultados obtenidos en función de la edad de los pacientes. Como se observa en la tabla, la edad se relacionó positivamente con el tiempo de relación y negativamente con las siguientes pruebas: dígitos inversos, memoria

verbal, aprendizaje verbal, nombres de frutas, historietas, la percepción de tristeza, enfado, sorpresa y asco, y las pruebas de teoría de la mente, tanto de primer como de segundo orden.

5.6.3. Años de educación

Los años de educación mostraron correlación con las pruebas de dígitos directos (rho = 0,285, p = 0,012) dígitos inversos (rho = 0,60, p = 0,022), memoria diferida (rho = 0,299, p = 0, 008), palabras por "C" (rho = 0,230, p = 0,045), nombres de frutas (rho = 0,231, p = 0,043), percepción de tristeza (rho = 0,270, p = 0,018), percepción de sorpresa (rho = 0,254, p = 0,026), percepción de asco (rho = 0,242, p = 0,034), y teoría de la mente de primer orden (rho = 0,242, p = 0,035).

5.6.4. Estado civil

Por último, la variable estado civil sólo se relacionó con la prueba de teoría de la mente de segundo orden (X^2 = 15,671, g.l. = 2, p = 0,001) y el sumatorio de teoría de la mente (X^2 = 7,056, g.l. = 2, p = 0,029). La corrección de Bonferroni mostró que, en ambos casos, las diferencias se daban entre el grupo de pacientes con pareja y los otros dos grupos, mostrando los primeros un mejor rendimiento.

5.7. Relación con variables clínicas

Se analizan las relaciones de las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander con la sintomatología y las siguientes variables: antecedentes familiares, edad de inicio de la enfermedad, y años de evolución de la enfermedad.

5.7.1. Escala PANSS

En la tabla 14 se exponen las puntuaciones medias obtenidas por el total de la muestra en las escalas generales de la PANSS, así como en cada uno de los ítems que componen dicha escala. La tabla 15 recoge las relaciones entre los síntomas de la PANSS y las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander (sólo se han incluido las escalas generales y los síntomas específicos en los que se ha obtenido alguna relación significativa). La escala de Psicopatología general y la puntuación total de la PANSS no mostraron una correlación significativa con ninguna de las pruebas de la Batería. Asimismo, las pruebas de Tiempo de reacción, Palabras por "C", Torre de Londres, Historietas, Percepción de Miedo, Percepción de Asco y Teoría de la Mente de segundo orden tampoco tuvieron ninguna relación significativa con ninguno de los síntomas recogidos en la PANSS.

5.7.2. Antecedentes familiares

No se encontraron diferencias significativas en las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander en función de la presencia de antecedentes familiares de psicosis. Tampoco hubo diferencias en los ítems de la escala PANSS, salvo en el ítem referido a la conciencia de enfermedad, en el que los pacientes sin antecedentes familiares tuvieron una puntuación media significativamente mayor que aquéllos con antecedentes familiares de psicosis ($U = 146{,}50$, $p = 0{,}006$).

5.7.3. Edad de inicio de la enfermedad

La edad de inicio de la enfermedad, tratada como variable continua, correlacionó de manera inversa con la percepción de tristeza (rho = -0,301, p = 0,007). Como variable categorizada en antes o después de los 25 años, sólo se encontraron diferencias significativas en percepción de tristeza (U = 510,00, p = 0,010), enfado (U = 537,50, p = 0,0012) y miedo (t = 568,50, p = 0,044).

5.7.4. Años de evolución

Los años de evolución mostraron relaciones significativas con las siguientes pruebas: tiempo de reacción (rho = 0,250, p = 0,018), historietas (rho = -0,230, p = 0,032), percepción de enfado (rho = -0,249, p = 0,026), percepción de sorpresa (rho = -0,285, p = 0,010), percepción de asco (r = -0,3873, p = 0,001), y teoría de la mente de segundo orden (rho = -0,339, p = 0,001).

5.8. Diferencias según género

Como se ha indicado anteriormente, aunque no era el objetivo principal del presente trabajo, también se valoró si había diferencias entre varones y mujeres en cuanto a los años de educación, la edad de inicio de la enfermedad y la presencia de sintomatología. En general, no se obtuvieron diferencias significativas entre varones y mujeres en las variables analizadas.

5.8.1. Años de educación

Se obtuvo una diferencia significativa entre varones y mujeres en los años de educación, a favor de estas últimas (t = -3,341, g.l. = 75, p = 0,001). Los varones tuvieron una media de años de educación de 10,87, mientras que en el caso de las mujeres fue de 13,69.

5.8.2. Edad de inicio de la enfermedad

Los resultados obtenidos indicaron que no había diferencias significativas en la edad de inicio de la enfermedad entre varones y mujeres (t = -0,583, g.l = 87, p = 0,561). En el caso de los varones la edad media de inicio fue de 23,71 años, mientras que en las mujeres de 24,68.

5.8.3. Sintomatología

En general, no se encontraron diferencias significativas entre varones y mujeres en la presencia de sintomatología. Los dos únicos ítems de la PANNS en los que se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa fueron grandiosidad (t = -2.310, g.l. = 72, p = 0,024) y tensión motora (t = 2,566, g.l. = 72, p = 0,012). En el primer caso fueron las mujeres las que presentaron una mayor puntuación que los varones, mientras que en tensión motora se dio la circunstancia contraria.

6. Discusión

6. DISCUSION

La comparación de los pacientes de los Centros de Rehabilitación Psicosocial y del Hospital Aita-Menni parece indicar que se trata de pacientes con características sociodemográficas y clínicas semejantes, ya que no se encontraron diferencias significativas en las variables analizadas en el presente estudio: edad, años de educación, edad de inicio de la enfermedad, años de evolución de la enfermedad, y sintomatología. Por tanto, se trataron de manera conjunta los resultados de los 100 pacientes en las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander.

En función de los datos de fiabilidad y validez obtenidos se puede concluir que la batería neuropsicológica desarrollada es un buen instrumento para valorar el rendimiento cognitivo en esquizofrenia, ya que ha mostrado unas propiedades psicométricas adecuadas. En general, todas las pruebas incluidas en la Batería han tenido una alta fiabilidad test-retest. Asimismo, los resultados del coeficiente de correlación de Spearman indican que las pruebas de Dígitos, directos e inversos, Palabras por "C", Nombres de frutas, Memoria verbal, y Aprendizaje verbal pueden considerarse válidas para valorar las funciones cognitivas que evalúan.

6.1. Hipótesis planteadas

A continuación se analizan cada una de las hipótesis planteadas teniendo en cuenta los resultados obtenidos:

1. La obtención de baremos para los pacientes con esquizofrenia evita el efecto suelo y, en consecuencia, podría permitir valorar mejor los cambios en el rendimiento cognitivo.

   La observación de los baremos obtenidos, así como el rango de puntuaciones para cada prueba, indica que algunas pruebas utilizadas en la Batería Santander pueden tener un efecto techo. El caso más claro es el de la prueba de percepción de alegría, en la que la puntuación máxima es 5 y la puntuación media obtenida por los pacientes ha sido de 4.74. Asimismo, la puntuación de 5 se corresponde con el percentil 30, lo que indica que sólo el 30% de la muestra está por debajo de esta puntuación. Dicho de otra manera, el 70% de los pacientes obtienen la puntuación máxima en esta prueba. Teniendo en cuenta estos resultados, esta prueba tal vez debería ser eliminada de una versión definitiva de la Batería Santander, ya que no parece discriminar entre pacientes. Otra explicación es que la alta puntuación media obtenida esté indicando que no existe un déficit en la percepción de la alegría, lo que es congruente con investigaciones anteriores (Kohler et al, 2003), por lo que tampoco sería necesario valorar esta emoción en concreto.

   En la elaboración de los baremos otra de las dificultades observadas es el bajo rango de puntuaciones en algunas pruebas, como en el caso de las dos pruebas de teoría de la mente. En este caso, al estar el rango de puntuaciones entre 0 y 2, la distribución en puntuaciones centiles no aporta demasiada información, ya que como se puede observar en, por ejemplo, la prueba de segundo orden, una puntuación directa de 0 se corresponde con el percentil 1, mientras que una puntuación directa de 1 equivale ya a un percentil 60 (ver tabla 8). Estos resultados serían una limitación a la hora de valorar el cambio en el rendimiento de los pacientes. Por tanto, sería conveniente revisar las pruebas con un bajo rango de puntuaciones con el objetivo de ampliar este rango y permitir una mayor amplitud de las puntuaciones directas en la conversión a puntuaciones centiles. En el caso concreto de la teoría de la mente, y

teniendo en cuenta la alta correlación entre la puntuación en las historias de primer y de segundo orden, se ha optado por hacer un sumatorio de ambas pruebas, por lo que el rango de puntuación se amplía de 0 a 4. Otra opción, posiblemente más adecuada, sería la de incluir un mayor número de historias que valoren la teoría de la mente.

Sin embargo, y teniendo en cuenta lo comentado en el caso de las pruebas de percepción de alegría y teoría de la mente, la utilización de los baremos obtenidos para la población con esquizofrenia permite evitar el efecto suelo y valorar mejor el rendimiento de un paciente concreto que el uso de baremos normalizados, como es el caso del Test Barcelona. Como se observa en la tabla 15, la comparación del rendimiento de la muestra utilizada en el estudio con baremos normalizados, hace que un alto porcentaje de pacientes presente deterioro (en el Test Barcelona el deterioro cognitivo equivale a una puntuación centil por debajo de 30). En concreto, el porcentaje de pacientes con deterioro en cada prueba es el siguiente: Dígitos directos: 48,1%, Dígitos inversos: 67,9%, Fluencia verbal palabras por “P”: 80,4%, Fluencia verbal animales: 65,3%, Memoria de textos: 70%, Memoria de textos preguntas: 86,3%, Memoria de textos diferida: 90%, Memoria de textos diferida preguntas: 82,6%, y Aprendizaje seriado de palabras: 78,4%.

La utilización de los mismos criterios (puntuación centil por debajo de 30) para establecer la existencia de deterioro en las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander que valoran las mismas funciones que las pruebas del Test Barcelona, pero aplicando baremos para la población con esquizofrenia, ofreció unos resultados muy diferentes a los obtenidos para el Test Barcelona. De hecho, el porcentaje de pacientes con deterioro en cada una de las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander fue el siguiente: Dígitos directos: 7,1%, Dígitos inversos: 12,1%, Fluencia verbal palabras por "C": 21,3%, Fluencia verbal frutas: 22,2%, Memoria verbal: 22,2%, Aprendizaje verbal: 25,2% (ver tabla 10).

En la línea de lo defendido por Wilk et al (2002), la comparación entre las tablas 9 y 10 refuerza la conveniencia de utilizar baremos elaborados con población con esquizofrenia para valorar de manera más precisa el rendimiento cognitivo de un paciente en comparación con su grupo de referencia. Asimismo, y aunque es un

punto que no se ha podido analizar en la presente tesis, el uso de baremos de población con esquizofrenia también serviría para evaluar de manera más fiable la posible mejora del rendimiento cognitivo de los pacientes después de la aplicación de programas de rehabilitación cognitiva.

Una limitación que afecta a los baremos presentados en esta tesis es que se han elaborado con una muestra de 100 pacientes, por lo que sería necesario repetirlos aumentando la muestra para obtener datos más consistentes y concluyentes.

2. Las funciones cognitivas incluidas en la batería creada muestran una alta correlación entre sí, en especial atención y vigilancia, velocidad de procesamiento, memoria operativa, aprendizaje verbal, funcionamiento ejecutivo y razonamiento no verbal.

Las áreas cognitivas incluidas en la Batería Neuropsicológica Santander han mostrado correlación entre sí, por lo que los resultados obtenidos apoyan la hipótesis planteada y están en consonancia con investigaciones anteriores, que también han encontrado relación entre diferentes áreas cognitivas. En concreto, el aprendizaje verbal se ha relacionado con la atención (Huquelet et al, 2002), la memoria operativa (Iddon et al, 1998; Stone et al, 1998) y el funcionamiento ejecutivo (Paulsen et al, 1995). En estudios anteriores también se han observado relaciones entre la memoria operativa y el funcionamiento ejecutivo (Pantelis et al, 1997).

Respecto a la relación con las pruebas de cognición social, las asociaciones obtenidas entre las pruebas de primer y segundo orden de teoría de la mente y las funciones cognitivas de atención, memoria y aprendizaje verbal, funcionamiento ejecutivo y razonamiento no verbal, están en consonancia con la afirmación de que el desempeño en este tipo de pruebas se relaciona con el deterioro cognitivo generalizado (Stephenson et al, 1996; Corcoran y Frith, 2005). En función de estos datos, se podría concluir que los pacientes con esquizofrenia no presentan un déficit primario en teoría de la mente, sino que es secundario al deterioro de otras funciones cognitivas, como la memoria operativa (Bora et al, 2008) o la capacidad de razonamiento no verbal. Por tanto, la capacidad de realizar deducciones correctas acerca de las intenciones de otras personas, requeriría que estuvieran bien conservadas otras funciones cognitivas no sociales.

Otra posibilidad que también habría que tener en cuenta, tal y como se apuntaba en la introducción, es que el deterioro en teoría de la mente indique en realidad una dificultad de comprensión de las historias utilizadas para valorar esta área cognitiva (Frith y Corcoran, 1996; Drury et al, 1998). La relación encontrada con la memoria operativa y el razonamiento no verbal también podría apoyar esta conclusión, ya que en este caso ni siquiera se estaría evaluando la teoría de la mente, sino un déficit en las funciones cognitivas referidas. En consonancia con esta idea, una opción que

habría que plantear en una futura versión de la Batería Neuropsicológica Santander sería la revisión de las historias que componen la prueba de teoría de la mente, con el objetivo de simplificar su contenido y asegurar una correcta comprensión de las mismas, reduciendo o eliminando la posible interferencia del deterioro en memoria o razonamiento.

Por su parte, en la prueba de percepción de emociones los resultados encontrados son bastante variables. El reconocimiento de la alegría y del miedo no se ha relacionado con ninguna de las demás pruebas de la Batería, mientras que, al igual que en estudio previos, la percepción de tristeza, enfado, sorpresa y asco se ha relacionado con la atención y la velocidad de procesamiento (Poole et al, 2000; Bozikas, Kosmidis, Anezoulaki et al, 2004), con la memoria y el aprendizaje verbal (Silver y Shlomo, 2001; Sachs et al, 2004), y con el funcionamiento ejecutivo (Schwartz et al, 2002).

3. Los pacientes con esquizofrenia presentan un funcionamiento cognitivo uniforme.

La relación encontrada entre todas las áreas cognitivas valoradas en la Batería Neuropsicológica Santander parece indicar que un paciente que muestra un buen rendimiento en una de ellas también presenta buen rendimiento en las demás, así como que un paciente que tenga deterioro en cualesquiera de ellas también tendrá una pobre ejecución en las restantes. Por tanto, estos datos apoyan la tercera hipótesis de la tesis, es decir, que se observa un rendimiento cognitivo uniforme en pacientes con esquizofrenia, aspecto que se considera característico y diferenciador de estos pacientes en comparación con el rendimiento cognitivo de la población normalizada (Dickinson et al, 2006; Keefe et al, 2006).

Los estudios que también llegan a esta conclusión proponen que sería útil tener una puntuación total de las pruebas administradas, ya que esta puntuación sería un reflejo del rendimiento cognitivo generalizado (Dickinson et al, 2006; Keefe et al, 2006), y podría usarse a su vez como una puntuación de screening para valorar la existencia o no de deterioro (Hobart et al, 1999; Rojo et al, 2010). La obtención de una puntuación total y la relación de esta puntuación con cada una de las áreas cognitivas incluidas en la Batería Neuropsicológica Santander, así como su utilidad como puntuación de screening, serían temas a tener en cuenta en futuros estudios.

En función de los resultados obtenidos en la presente tesis, cabría hacer una matización de esta conclusión en el caso de la percepción de emociones, ya que los datos sugieren que es conveniente diferenciar entre emociones y no tratar esta función cognitiva de manera global. En el caso de la percepción de alegría, la alta puntuación media obtenida por los pacientes, unida a la falta de relación con el resto de pruebas de la Batería, podría indicar que los pacientes con esquizofrenia reconocen de manera adecuada la alegría, y que la identificación de esta emoción es independiente del rendimiento en el resto de funciones cognitivas. Estos datos apoyan la idea de que en esquizofrenia se da un déficit especialmente significativo para el reconocimiento de emociones negativas (Gur et al, 2002; Kucharska-Pietura y Klimkowski, 2002; Kohler et al, 2003; Bozikas et al, 2006; Kosmidis et al, 2007).

Por su parte, la emoción de miedo fue la que peor reconocieron los pacientes (puntuación media de 2'60). Al igual que en el caso de la alegría, el miedo tampoco se relacionó con ninguna de las pruebas de la Batería. Estos datos apoyarían la primera de las hipótesis sobre percepción de emociones expuestas en la página 87; es decir, que las dificultades para identificar el miedo constituyen un déficit específico y diferenciado en esquizofrenia, que no parece deberse a un deterioro cognitivo más amplio.

Sin embargo, la relación encontrada entre la percepción de tristeza, enfado, sorpresa y asco, y el resto de funciones cognitivas incluidas en la batería, va en la línea de la tercera de las hipótesis reseñadas; es decir, que los fallos en la identificación de estas cuatro emociones no pueden considerarse un déficit específico, sino que se deben al deterioro de otras funciones cognitivas más básicas (Tomlinson et al, 2006).

Por tanto, resumiendo los resultados obtenidos en la prueba de percepción de emociones, se puede concluir que:

- La percepción de alegría no parece estar deteriorada en esquizofrenia.
- El reconocimiento del miedo parece ser un déficit básico, que no se relaciona con el rendimiento en las demás áreas cognitivas.
- La dificultad en la identificación de tristeza, enfado, sorpresa y asco parece estar relacionada con un bajo rendimiento en otras funciones cognitivas no sociales.

4. El deterioro cognitivo muestra un curso estático, esto es, no se encuentran diferencias significativas en función de los años de evolución de la enfermedad o la edad de los pacientes.

La hipótesis sobre la estabilidad del deterioro cognitivo a lo largo de la evolución de la enfermedad se ha cumplido parcialmente, puesto que se han obtenido relaciones entre algunas funciones cognitivas y los años de evolución de la enfermedad, así como entre la edad de los pacientes y su rendimiento cognitivo.

Los **años de evolución** de la enfermedad se han relacionado con pruebas que valoran la velocidad de procesamiento, el razonamiento no verbal, y la cognición social, tanto la percepción de emociones como la teoría de la mente. En el caso concreto de la percepción de emociones, autores como Silver y Shlomo (2001) y Kucharska-Pietura et al (2005) también sostienen que los años de evolución afectan negativamente a la capacidad de identificar emociones.

Sin embargo, los resultados del presente trabajo no apoyan la conclusión de Huquelet et al (2002), que afirman que el deterioro en aprendizaje verbal se relaciona con los años de evolución de la enfermedad. De hecho, en función de los datos obtenidos, se podría concluir que las funciones cognitivas de atención, memoria operativa, memoria y aprendizaje verbal, y funcionamiento ejecutivo, no se ven afectadas por los años de evolución (Bilder et al, 2000; Cavieres y Valdebenito, 2005) y que, en consonancia con investigaciones anteriores, se mantienen estables a lo largo del curso de la enfermedad (Aleman et al, 2004; Gil et al, 2008), al menos hasta los 65 años.

Por su parte, la variable **edad** mostró relaciones significativas con casi todas las funciones cognitivas valoradas por la Batería; de hecho, las únicas áreas en las que no se encontraron diferencias en función de la edad fueron la atención y vigilancia, el funcionamiento ejecutivo y el razonamiento no verbal. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Vázquez et al (2006), que también concluyeron que el rendimiento de los pacientes con esquizofrenia en pruebas de atención es independiente de la edad de los pacientes. Sin embargo, en la presente tesis se ha observado que hay una relación inversa entre la edad y pruebas de teoría de la

mente, más en concreto, con las pruebas de segundo orden. Este resultado no está en consonancia con los datos de Sprong et al (2007), que en su revisión sobre teoría de la mente concluyeron que el rendimiento en esta función no se relacionaba con la edad.

El hecho de que sea el grupo de edad de 50 - 65 años, en comparación con los de 18 - 29 y 30 - 39, el que presente un peor rendimiento apoya de manera parcial los resultados obtenidos por Davidson et al (1995), que observaron que los pacientes mostraban un mayor deterioro por cada década de vida. Como se apuntó en la introducción, algunos autores opinan que el deterioro asociado a la edad sólo se da en aquellos pacientes en los que se constata un marcado déficit cognitivo desde el inicio de la enfermedad (Davidson y Haroutunian, 2000; Flashman y Green, 2004). El hecho de que la presente tesis tenga un diseño transversal no permite contrastar esta afirmación, puesto que no se dispone de información sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes previo a su incorporación al estudio.

Por otro lado, Fucetola et al (2000) concluyeron que el deterioro observado en pacientes con esquizofrenia asociado a la edad era, en la mayoría de las funciones cognitivas, similar al encontrado en sujetos control sanos. Por tanto, las diferencias encontradas en la presente tesis en el grupo de edad de 50 - 65 años respecto a los grupos de edad de 18 - 29 y 30 - 39 podría no ser específico de la esquizofrenia y estar indicando, en realidad, un deterioro normal propio de la edad. La inclusión de un grupo control en futuros estudios aportaría más datos sobre esta cuestión.

5. El rendimiento cognitivo de los pacientes no se relaciona de manera significativa con la presencia de sintomatología psicótica, en especial con síntomas de tipo positivo.

   En general, los resultados obtenidos apoyan que el rendimiento cognitivo es independiente de la sintomatología. Como puede verse en la tabla 15, sólo se han encontrado relaciones puntuales entre síntomas específicos de la PANSS y pruebas concretas de la Batería Neuropsicológica Santander. De hecho, pruebas como Tiempo de reacción, Palabras por "C", Torre de Londres, Historietas, la percepción de Miedo y Asco, y la Teoría de la mente de segundo orden, no se han relacionado con ninguno de los síntomas de la PANSS.

   Analizando los datos en función de las áreas cognitivas que valora la Batería Neuropsicológica Santander, se podría concluir lo siguiente:

   Atención y Vigilancia

   Se han encontrado relaciones entre la atención y la vigilancia y la presencia de síntomas de tipo positivo, en concreto, con delirios, alucinaciones e ideas de suspicacia o perjuicio. En el caso de la atención selectiva, sólo se obtuvo una asociación significativa con las alucinaciones. Sin embargo, al contrario que en estudios previos (Walker y Harvey, 1986; Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou et al, 2004), la relación obtenida ha sido de carácter positivo, es decir, la presencia de sintomatología positiva se ha relacionado con un mejor rendimiento en este tipo de pruebas.

   En consonancia con estudios anteriores (Brazo et al, 2005; Vázquez et al, 2006; Villalta-Gil, 2006), también se han encontrado relaciones inversas entre la presencia de síntomas negativos, en concreto dificultades en el pensamiento abstracto y ausencia de fluidez en la conversación, y un peor rendimiento tanto en atención selectiva como en vigilancia.

Velocidad de procesamiento

La prueba de tiempo de reacción no ha mostrado ninguna relación con los síntomas valorados por la PANSS, por lo que el rendimiento en la función cognitiva de velocidad de procesamiento parece ser independiente de la presencia de sintomatología, ya sea positiva o negativa. Esto apoya en parte los resultados encontrados por Schwartz et al (1991), que tampoco obtuvieron ninguna relación con síntomas de tipo positivo, pero sí encontraron que el rendimiento en pruebas de tiempo de reacción se veía afectado por la presencia de sintomatología negativa.

Memoria operativa

La prueba de dígitos inversos sólo se ha relacionado negativamente con el pensamiento estereotipado, incluido en los síntomas negativos de la PANSS. Autores como Moritz et al (2001) o Donohoe et al (2006) también han observado una asociación entre la memoria operativa y la sintomatología negativa. Como se apuntó en la introducción, Donohoe et al consideran que el deterioro en memoria operativa es un artificio, ya que se debe principalmente a la presencia de síntomas de tipo negativo. Sin embargo, los resultados encontrados en el presente trabajo apoyarían parcialmente esta conclusión, ya que sólo se ha observado una relación con el pensamiento estereotipado, y no con ningún otro síntoma negativo.

Por otro lado, no se ha observado ninguna relación entre la prueba de dígitos inversos y la sintomatología positiva, por lo que en función de estos datos se podría afirmar que el rendimiento en memoria operativa es independiente de este tipo de síntomas.

Memoria y Aprendizaje verbal

La prueba de **memoria verbal** sólo se relacionó con la presencia de delirios; sin embargo, como en el caso de atención y vigilancia, este síntoma se relacionó con un mejor rendimiento en memoria verbal. No se encontraron relaciones significativas con ningún otro síntoma, ni positivo ni negativo.

Como en estudios previos (Liddle y Morris, 1991; Brazo et al, 2002), se ha encontrado relación entre el deterioro en **aprendizaje verbal** y la presencia de síntomas de desorganización, en concreto, la desorganización conceptual. Sin embargo, no se han confirmado las relaciones observadas en estudios previos con síntomas de tipo negativo (O'Leary et al, 2000; Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou et al, 2004).

Tomados en conjunto, los datos encontrados apoyarían que la sintomatología, sobre todo la de tipo negativo, no incide de manera significativa en el rendimiento en memoria y aprendizaje verbal.

Funcionamiento ejecutivo

De la pruebas utilizadas para valorar el funcionamiento ejecutivo, sólo la de nombres de frutas se relacionó con los delirios y las ideas de suspicacia o perjuicio, obteniéndose nuevamente una relación positiva entre ambas. Por tanto, en este caso también la presencia de ideas delirantes se asocia con un mejor rendimiento en fluencia verbal. Las pruebas de palabras por "C" y la Torre de Londres no se relacionaron con ningún síntoma de tipo positivo, lo que está en consonancia con los datos aportados en investigaciones anteriores (Voruganti et al, 1997; Nieuwenstein et al, 2001).

En la presente tesis ninguna de las pruebas del funcionamiento ejecutivo mostró relación con síntomas de tipo negativo, resultado obtenido por otros autores (Bersani et al, 2004). Como se expuso en la introducción, hay investigaciones que han observado una relación con la sintomatología negativa en función de la prueba utilizada para valorar el funcionamiento ejecutivo, por ejemplo con el TMT forma B (Cohen y Doherty, 2004), pero no con el WCST (Bersani et al, 2004). Por tanto, habría que limitar la falta de relación observada en este estudio a las pruebas utilizadas de fluencia verbal y la Torre de Londres, sin descartar que pueda obtenerse una asociación con síntomas negativos en caso de seleccionar pruebas diferentes, como el TMT. O'Leary et al (2000) obtuvieron una relación con sintomatología negativa usando pruebas de fluencia verbal, relación que no se ha observado en este estudio.

Tomados en conjunto, los datos obtenidos parecen indicar que el área cognitiva de funcionamiento ejecutivo es independiente de la presencia de sintomatología, sobre todo en el caso de los síntomas negativos.

Razonamiento no verbal

La prueba de historietas no se ha relacionado con ninguno de los ítems de la PANSS, por lo que el razonamiento no verbal y la sintomatología parecen ser áreas independientes.

Cognición social

Sólo se ha obtenido una asociación significativa entre la prueba de **teoría de la mente** de primer orden y el ítem de la PANSS dificultades en el pensamiento abstracto. Por tanto, se podría concluir que, en general, el desempeño en pruebas de teoría de la mente parece no estar influido de manera relevante por la presencia de sintomatología, tanto positiva como negativa. Algunos autores han encontrado relaciones con sintomatología positiva de tipo delirante (Harrington et al, 2004; Bora et al, 2008) con síntomas de desorganización (Greig et al, 2004), y con síntomas de tipo negativo (Bora et al, 2008). En el estudio llevado a cabo por Bora et al la sintomatología también se valoró mediante la PANSS. Los resultados obtenidos en la presente tesis no coinciden con estos estudios, y están en consonancia con aquéllos que tampoco han observado una relación entre la teoría de la mente y ningún tipo de síntomas (Marjoram et al, 2005; Abdel-Hamid et al, 2009).

En cuanto a la relación de la **percepción de emociones** con la sintomatología, se han obtenido resultados diversos en función de cada emoción. La percepción de miedo y de asco no se ha relacionado con ningún tipo de síntoma, por lo que parece que la identificación de estas emociones es independiente de la presencia de sintomatología. Por el contrario, la percepción de la emoción de enfado se ha relacionado significativamente con síntomas positivos, como la excitación, con síntomas negativos, como el retraimiento emocional y social, y con síntomas generales, como el retardo motor. En el caso de la excitación se daba una relación

positiva entre este síntoma y la identificación de enfado, mientras que dicha relación era inversa en el caso del retraimiento emocional, el retraimiento social, y el retardo motor. Es decir, aquéllos pacientes con mayor retraimiento emocional y social percibían peor la emoción de enfado. Debido a la naturaleza transversal del estudio, no se pueden establecer relaciones de causalidad entre ambos hechos, pero sería un tema interesante para abordar en futuros estudios. Asimismo, resultaría de interés abordar si una mejor percepción de esta emoción se relaciona con una disminución del retraimiento.

En el resto de emociones también se han encontrado algunas relaciones con síntomas de tipo negativo, como la percepción de sorpresa con el retraimiento emocional, con síntomas de la escala de psicopatología general, como el reconocimiento de tristeza con la ansiedad, y con síntomas positivos, como la percepción de la alegría con los delirios. En este último caso, una mayor puntuación en el ítem de delirios de la PANSS se ha relacionado con una peor percepción de la alegría.

Al igual que en el caso de la relación entre la percepción de emociones y las demás funciones cognitivas, en función de los resultados obtenidos también conviene analizar por separado la relación de cada emoción con la sintomatología. Como se acaba de exponer, la identificación de emociones como el miedo y el asco no se relaciona de manera significativa con los síntomas psicóticos, mientras que la percepción de la tristeza sí parece verse afectada por este tipo de síntomas. Tomados en conjunto, los resultados obtenidos están en consonancia con Poole et al (2000), y Silver y Shlomo (2001), que valoraron de manera específica la asociación entre embotamiento afectivo y percepción de emociones, y no encontraron ninguna relación. En el presente estudio tampoco se ha observado relación entre este síntoma y ninguna de las emociones valoradas.

En conclusión, el área cognitiva que más parece relacionarse con la presencia de sintomatología psicótica, tanto positiva como negativa, es la de atención y vigilancia, mientras que en el resto de funciones cognitivas valoradas en la Batería Neuropsicológica Santander no se encuentra ninguna relación, o bien relaciones parciales con síntomas específicos.

Por otro lado, una de las variables clínicas que también se ha recogido en el presente estudio ha sido los **antecedentes familiares** de psicosis. En función de los resultados obtenidos, el rendimiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia es independiente de esta variable. Aunque no era uno de los objetivos de la tesis, también se ha analizado la relación de los antecedentes familiares de psicosis con la presencia de sintomatología. Nuevamente, no se ha encontrado ninguna relación de esta variable con ninguno de los ítems de la PANSS, salvo el que hace referencia a la conciencia de enfermedad (ítem G12). Los datos obtenidos indican que los pacientes con antecedentes familiares tienen mejor conciencia de enfermedad que aquéllos sin antecedentes.

6. La edad de inicio de la enfermedad no se relaciona de manera significativa con el rendimiento cognitivo.

   En línea con la hipótesis propuesta, salvo en la percepción de emociones, no se obtuvieron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo de los pacientes en función de la edad de inicio. Según estos resultados, los pacientes con un inicio temprano de la enfermedad no presentan un mayor deterioro que aquéllos con un inicio más tardío, por lo que el rendimiento cognitivo no parece estar influido por esta variable.

   En concreto, los datos obtenidos en la presente tesis no confirmaron que aquellos sujetos con un inicio de la esquizofrenia anterior a los 25 años presenten un mayor deterioro. Tampoco corroboraron la asociación observada por Bellino et al (2004) entre la edad de inicio y el déficit en atención sostenida y funcionamiento ejecutivo, y por Tuulio-Henriksson (2005), que también encontró relación entre un inicio temprano de la enfermedad y un mayor deterioro en aprendizaje verbal.

   De hecho, en el presente trabajo sólo la identificación de tristeza, enfado y miedo se relacionó con la edad de inicio de la esquizofrenia. Sin embargo, incluso en este caso la relación encontrada fue la contraria a la esperada, ya que aquéllos pacientes con una edad de inicio más temprana fueron los que tuvieron un mejor rendimiento en la percepción de tristeza. Lo mismo ocurría cuando la variable edad de inicio se trató de manera categórica. En este caso, los pacientes con una edad de inicio anterior a los 25 años obtuvieron una puntuación media en el reconocimiento de la tristeza de 3,46, mientras que los pacientes con un inicio posterior lograron una puntuación media de 2,56.

   Estos resultados ponen claramente de manifiesto que no hay una relación entre una edad de inicio temprana y un peor rendimiento en ninguna de las funciones cognitivas valoradas mediante la Batería Neuropsicológica Santander.

7. No se encuentran diferencias en el rendimiento cognitivo de los pacientes en función de las variables sociodemográficas sexo, estado civil y años de educación.

Los resultados obtenidos apoyan de manera parcial la hipótesis planteada, ya que, en general, las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander no han mostrado relaciones significativas con las variables sexo y estado civil, por lo que se podría concluir que el rendimiento cognitivo en esquizofrenia es independiente de estas variables. Sin embargo, los años de educación se han relacionado con pruebas de atención, memoria operativa, memoria y aprendizaje verbal, fluencia verbal, y cognición social.

En el caso del **sexo**, sólo se han observado diferencias a favor de los varones en velocidad de procesamiento y razonamiento no verbal. Estas diferencias también se han encontrado en población normalizada, por lo que no pueden considerarse específicas de la esquizofrenia (Leung y Chue, 2000). Estos datos, teniendo también en cuenta la ausencia de diferencias en atención selectiva y sostenida, memoria operativa, memoria y aprendizaje verbal, funcionamiento ejecutivo y cognición social, apoyarían la idea de que no hay diferencias significativas en el rendimiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia en función del sexo (Vázquez et al, 2006).

Sólo se encontraron diferencias significativas en la prueba de teoría de la mente de segundo orden en función del **estado civil**. No hubo diferencias en ninguna de las áreas de cognición no social, ni en la percepción de emociones, por lo que tomados en conjunto, se puede concluir que, en consonancia con estudios previos (Cavieres y Valdebenito, 2005), el rendimiento cognitivo es independiente del estado civil. Respecto a las diferencias en teoría de la mente, los pacientes con pareja tuvieron un mejor rendimiento en esta prueba, lo que podría apoyar los resultados de investigaciones anteriores, que han encontrado que la capacidad de realizar deducciones sobre los estados mentales de otras personas se relaciona con un mejor funcionamiento psicosocial (Brüne, 2005a; Duñó et al, 2008). Sin embargo, esta conclusión debe tomarse con precaución, ya que el estado civil puede ser una medida del ajuste social, pero haría falta valorar más variables del desempeño

funcional para ampliar la información sobre la relación de esta área con la teoría de la mente.

Por su parte, los **años de educación** se relacionaron con las pruebas de memoria operativa, memoria diferida, fluencia verbal, percepción de las emociones de tristeza, sorpresa y asco, y teoría de la mente de primer orden. Estos resultados coinciden con los datos de estudios previos, que también han encontrado que el rendimiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia está relacionado con su nivel educacional (Wilk et al, 2004; Gil et al, 2008). En cuanto a la percepción de emociones, de las seis emociones incluidas en la Batería Neuropsicológica Santander, la identificación de alegría, enfado y miedo no se relacionó con los años de educación, lo que estaría en consonancia con aquellos estudios que no encuentran diferencias en la percepción de emociones en función del nivel educacional (Kucharska-Pietura y Klimkowski, 2002, Sachs et al, 2004; Bediou, Krolak-Salmon et al, 2005; Bediou et al, 2007). Sin embargo, la asociación obtenida entre los años de educación y un mejor reconocimiento de las emociones de tristeza, sorpresa y asco también apoyaría, en parte, las conclusiones de Silver y Shlomo (2001) y Bozikas et al (2004), que encontraron relación entre la capacidad de identificar emociones y el nivel educacional. Estos resultados recomendarían, como se ha comentado con anterioridad, tratar de manera diferenciada el reconocimiento de cada emoción.

Por otro lado, la falta de relación entre el nivel educacional y otras funciones cognitivas está en la línea de estudios previos, que también han observado que el deterioro cognitivo en atención selectiva y sostenida (Vázquez et al, 2006) y en algunas pruebas del funcionamiento ejecutivo (Johnson-Selfridge y Zalewski, 2001) es independiente de los años de educación de los pacientes.

6.2. Diferencias según género

De las tres variables analizadas en relación con el género, sólo se obtuvieron diferencias significativas entre varones y mujeres en los años de educación. Tomados los años de educación como una variable del ajuste social, este resultado estaría en la línea de estudios previos que concluyen que las mujeres tienen una mejor adaptación social (Vázquez-Barquero et al, 1999; Atalay y Atalay, 2006).

Sin embargo, en el presente estudio no se han observado diferencias en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad, situándose la edad media tanto para los varones como para las mujeres entre los 23 y los 25 años. Asimismo, las únicas diferencias en la sintomatología predominante fueron que las mujeres presentaron más ideas de grandiosidad y los varones un mayor nivel de tensión motora. Estos resultados están en consonancia con estudios previos, que tampoco han hallado diferencias entre varones y mujeres ni en la edad de inicio de la enfermedad ni en los síntomas predominantes (Kendler y Walsh, 1995; Murthy et al, 1998; Usall et al, 2002). Los datos obtenidos en la presente tesis no corroboran que los varones tengan mayor incidencia de síntomas de tipo negativo, ni que las mujeres se caractericen por presentar más rasgos paranoides (Leung y Chue, 2000; Atalay y Atalay, 2006).

6.3. Limitaciones

La principal limitación del estudio realizado hace referencia a la muestra utilizada, ya que al tratarse en su mayoría de pacientes que acuden a un Centro de Rehabilitación Psicosocial, los resultados obtenidos no son generalizables a otros grupos de pacientes con esquizofrenia, como primeros episodios (con un menor perfil de deterioro psicosocial) o pacientes ingresados en unidades de larga estancia.

Las características de la muestra también limitan la conclusión sobre el curso evolutivo del deterioro cognitivo, ya que como se apuntaba con anterioridad, el grupo de edad entre 50 y 65 años sólo estaba compuesto por 12 pacientes. Asimismo, la inclusión de un grupo control permitiría tener datos más concluyentes sobre la especificidad o no del deterioro cognitivo asociado a la edad en esquizofrenia. De igual manera, el bajo perfil de sintomatología que presentaba el conjunto de la muestra (ver tabla 14) hace que no puedan generalizarse las conclusiones sobre la relación entre el rendimiento cognitivo y los síntomas a pacientes con niveles más altos de sintomatología.

También hay que tener en cuenta que no se recogieron datos sobre el tipo de fármaco ni la dosis exacta que tomaba cada paciente, por lo que no se ha podido valorar la posible influencia de la medicación sobre el rendimiento cognitivo.

Por último, recordar la conveniencia de repetir tanto los análisis estadísticos como la obtención de baremos normativos con un mayor número de muestra, como forma de obtener resultados más consistentes.

7. Conclusiones

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones de la presente tesis son las siguientes:

1. Se puede afirmar que la Batería Neuropsicológica Santander resulta un buen instrumento para valorar el rendimiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia, si bien sería conveniente analizar nuevamente las propiedades psicométricas con un mayor número de muestra.
2. La utilización de baremos comparativos correspondientes a población normalizada parece provocar un efecto suelo sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia, por lo que sería conveniente desarrollar baremos propios para esta población. La Batería Neuropsicológica Santander ofrece esta posibilidad, si bien sería necesario modificar algunas pruebas para obtener un mayor rango de puntuaciones directas y, en consecuencia, una mayor distribución de las puntuaciones centiles.
3. Las pruebas que integran la Batería muestran una buena correlación entre sí, lo que apoyaría la conclusión de que se los pacientes con esquizofrenia presentan un funcionamiento cognitivo uniforme.
4. Los pacientes con esquizofrenia muestran un rendimiento diferenciado en la percepción de las seis emociones consideradas básicas. En concreto, el reconocimiento de la alegría no parece estar deteriorado, mientras que la percepción de miedo parece ser un déficit específico que no está en relación con el deterioro de otras áreas cognitivas.
5. El rendimiento en las pruebas de teoría de la mente se relaciona con las demás pruebas de la Batería, lo que indicaría que el deterioro en esta área está en función del deterioro de funciones cognitivas más básicas.
6. Las funciones cognitivas de atención, memoria operativa, memoria y aprendizaje verbal, y funcionamiento ejecutivo parecen presentar un curso estático, puesto que no se relacionan con los años de evolución de la enfermedad. Esta variable, por el contrario, sí afecta la velocidad de procesamiento, el razonamiento no verbal, y la cognición social.

7. Pese a que se encuentran relaciones entre la edad de los pacientes y un peor rendimiento en la Batería Neuropsicológica Santander, no se puede concluir que haya un deterioro específico asociado a la edad en esquizofrenia, puesto que investigaciones con población normalizada han encontrado el mismo efecto en relación a la edad de los sujetos.
8. Tomados en conjunto, los datos obtenidos parecen indicar que el rendimiento cognitivo y la sintomatología, tanto positiva como negativa, son áreas independientes.
9. La percepción de enfado ha mostrado una relación inversa con los síntomas de retraimiento social y retraimiento emocional; esto es, a mayor presencia de estos síntomas peor identificación de esta emoción.
10. Sin embargo, las ideas delirantes y las alucinaciones han tenido una relación positiva con pruebas de atención, memoria verbal y fluencia verbal; es decir, el rendimiento en estas pruebas ha sido mejor en aquellos pacientes con mayor puntuación en estos síntomas.
11. La presencia de antecedentes familiares de psicosis no influye en el rendimiento cognitivo de los pacientes.
12. No se constatan diferencias en el funcionamiento cognitivo de los pacientes en función de la edad de inicio de la enfermedad, por lo que en el presente estudio un inicio temprano de la esquizofrenia no se asocia a un perfil de mayor deterioro cognitivo.
13. No se observan diferencias importantes en el rendimiento cognitivo entre varones y mujeres. Las únicas diferencias encontradas en las áreas cognitivas de velocidad de procesamiento y razonamiento no verbal a favor de los varones, también se han observado en población normalizada.
14. Los pacientes con una relación de pareja en el momento actual han presentado mejores puntuaciones en las pruebas de teoría de la mente de segundo orden, lo que apoyaría la relación entre la capacidad de realizar deducciones sobre los estados mentales de otras personas y el funcionamiento psicosocial. No se ha observado ninguna otra relación entre el estado civil y el resto de pruebas que integran la Batería Neuropsicológica Santander.

15. Los años de educación parecen afectar de manera diferenciada a cada área cognitiva, observándose una relación entre el nivel educacional y la memoria operativa, la memoria verbal, la fluencia verbal, la percepción de emociones y la teoría de la mente. Esta relación no se constata con pruebas de atención y vigilancia, de razonamiento no verbal ni con la Torre de Londres.
16. No se han obtenido diferencias significativas entre varones y mujeres ni en la edad de inicio de la enfermedad, ni en la sintomatología predominante en el momento del estudio.

Por último, indicar que en futuras investigaciones, y como manera de seguir validando la utilidad de la Batería Neuropsicológica Santander en esquizofrenia, sería recomendable analizar la relación de las pruebas de la Batería con el funcionamiento social de los pacientes.

9. Bibliografía

Abbruzzese, M., Ferri, S. & Scarone, S. (1996). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research, 64*, 27-33.

Abdel-Hamid, M., Lehmkämper, C., Sonntag, C., Juckel, G., Daum, I. & Brüne, M. (2009). Theory of mind in schizophrenia: the role of clinical symptomatology and neurocognition in understanding other people's thoughts and intentions. *Psychiatry Research, 165*, 19-26.

Abdolmaleky, H. M., Faraone, S. V., Glatt, S. J. & Tsuang, M. T. (2004). Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophrenia Rsearch, 67*, 53-62.

Addington, J. & Addington, D. (1998). Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research, 32*, 171-181.

Addington, J. & Addington, D. (2000). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophrenia Research, 44*, 47-56.

Albus, M. & Maier, W. (1995). Lack of gender differences in age at onset in familial schizophrenia. *Schizophrenia Research, 18*, 51-57.

Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Sobizack, N., Hecht, S., Dreikorn, B. & Mohr, F. (2000). Neuropsychological functioning in first episodic schizophrenia; a 2-year follow-up study. *Schizophrenia Research, 41* (special issue), 36.

Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry, 156*, 1358-1366.

Aleman, A., Khan, R. S. & Selten, J. P. (2003). Sex differencens in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry, 60*, 565-571.

Andreasen, N. C. (1997). Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science, 275*, 1586-1593.

Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Klier, C. M., Schlögelhofer M., Mossaheb, N., Thompson, A., Bechdolf A., Allot, K., McGorry, P. D. & Nelson, B. (2012). Facial

and vocal affect perception in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia and healthy controls. *Early Intevention in Psychiatry, 6,* 450-454.

Angenmeyer, M., Kühn, L. & Goldstein, J. M. (1990). Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. *Schizophrenia Bulletin, 16*, 293-307.

Antaki, C. (2004). Reading minds or dealing with interactional implications?. *Theory and Psychology, 14*, 667-683.

Arango, C., Bartko, J. J., Gold, J. & Buchanan, R. (1999). Prediction of neutopsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 156*, 1349-1357.

Atalay, F. & Atalay, H. (2006). Gender differences in patients with schizophrenia in terms of sociodemographic and clinical characteristics. *German Journal of Psychiatry, 9*, 41-47.

Bachmann, S., Bottmer, C. & Schröder, J. (2005). Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: a follow-up study. *American Journal of Psychiatry, 162*, 2337-2343.

Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science, 255*, 556-559.

Barch, D. M. & Csernansky, J. G. (2007). Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *American Journal of Psychiatry, 164*, 1090-1098.

Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., Noll, D. C. & Cohen, J. D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 58*, 280-288.

Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., Foerster, A., Murray, R., Toone, B. & Lewis, S. (1993). Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychatry, 162*, 72-79.

Bediou, B., Franck, N., Saoud, M., Baudoin, J. Y., Tiberghien, G., Daléry, J. & d'Amato, T. (2005). Effects of emotion and identity on facial affect processing in schizophrenia. *Psychiatry Research, 133*, 149-157.

Bediou, B., Krolak-Salmon, P., Saoud, M., Henaff. M. A., Burt, M., Dalery, J. & d'Amato, T. (2005). Facial expression and sex recognition in schizophrenia and depression. *Canadan Journal of Psychiatry, 50*, 269-274.

Bediou, B., Asri, F., Brunelin, J., Krolak-Salmon, P., D'Amato, T., Saoud, M. & Tazi, I. (2007). Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 191*, 126-130.

Bellack, A. S., Sayers, M., Mueser, K. T. & Bennett, M. (1994). Evaluation of social problem solving in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 103*, 371-378.

Bellack, A. S., Blanchard, J. J. & Mueser, K. T. (1996). Cue availability and affect perception in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 22*, 535-544.

Bellino, S., Rocca, P., Patria, L., Marchiaro, L., Rasetti, R., Di Lorenzo, R., Paradiso, E. & Bogetto, F. (2004). Relationships of age at onset with clinical features and cognitive functions in a sample of schizophrenia patients. *Journal of Clinical Psychiatry, 65*, 908-914.

Benedet, M. J. & Alejandre, M. A. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (Spain-Complutense Verbal Learning Test)*. Madrid: TEA.

Benes, F. M. (2000). Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Research. Brain Research Reviews, 31*, 251-269.

Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N. & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: a review and theorical integration. *Clinical Psychology Review, 21*, 1143-1192.

Benton, A. L. (1968). Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia, 6*, 53-60.

Benton, A. L., Van Allen, M., Hamsher, K. & Levin, H. (1978). *Test of facial affect recognition manual*. Iowa: Benton Laboratory of Neuropsychology.

Benton, A. L., Hamsher, K., Varney, N. R. & Spreen. O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment*. Nueva York: Oxford University Press.

Bersani, G., Clemente, R., Gherardelli, S. & Pancheri, P. (2004). Deficit of executive functions in schizophrenia: relationship to neurological soft signs and psychopathology. *Psychopathology, 37*, 118-123.

Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., Pappadopulos, E., Willson, D. F., Alvir, J. M., Woerner, M., G., Geisler, S., Kane, J. M. & Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry, 157*, 549-559.

Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A. & Gupta, N. (2007). Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 115*, 295-303.

Bleuler, E. (1911). Dementia praecox oder die Gruppe der Schizofrenien. En G. Aschaffenburg (Ed.), *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Breithep und Hartel.

Boghi, A., Rasetti, R., Avidano, F., Manzone, C., Orsi, L., D'Agata, F., Caroppo, P., Bergui, M., Rocca, P., Pulvirenti, L., Bradac, G. B., Bogetto, F., Mutani, R. & Mortara, P. (2006). The effect of gender on planning: an fMRI study using the Tower of London task. *Neuroimage, 33*, 999-1010.

Bonilha, L., Molnar, C., Horner, M. D., Anderson, B., Forster, L., George, M. S. & Nahas, Z. (2008). Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 101*, 142-151.

Bora, E., Gökçen, S., Kayahan, B. & Veznedaroglu, B. (2008). Deficits of social-cognitive and social-perceptual aspects of theory of mind in remitted patients with schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease, 196*, 95-99.

Borkowska, A., Araszkiewicz, A., Rajewski, A. & Rybakowski, J. K. (2002). Risperidone treatment of schizophrenia: improvement in psychopathology and neuropsychological tests. *Neuropsychology, 46*, 85-89.

Borod, J. C., Andelman, F., Obler, L. K., Tweedy, J. R. & Welkowitz, J. (1992). Right hemisphere specialization for the identification of emotional words and sentences: evidences from stroke patients. *Neuropsychologia, 30*, 827-844.

Borod, J. C., Martin, C. C., Alpert, M., Brozgold, A. & Welkowitz, J. (1993). Perception of facial emotion in schizophrenia and right brain-damaged patients. *Journal of Nervous Mental Disease, 181*, 494-502.

Bosia, M, Riccaboni, R. & Poletti, S. (2012). Neurofunctional correlates of theory of mind deficits in schizophrenia. *Current Topics in Medicinal Chemistry, 12,* 2284-2302.

Bowers, D., Bauer, R. M., Coslett, H. B. & Heilman, K. M. (1985). Processing of faces by patients with unilateral hemisphere lesions. I. Dissociation between judgments of facial affect and facial identity. *Brain Cognition, 4*, 258-272.

Bowie, C. R. & Harvey, P. D. (2005). Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatric Clinics of North America, 28*, 613-633.

Bowie, C. R., Reichenberg, A., Patterson, T. L., Heaton, R. K. & Harvey, P. (2006). Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *American Journal of Psychiatry, 163*, 418-425.

Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Anezoulaki, D., Giannakou, M., Andreou, C. & Karavatos, A. (2004). Relationship of affect recognition with psychopathology and cognitive performance in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society, 10*, 549-558.

Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kioperlidou, K. & Karavatos, A. (2004). Relationships between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry, 45*, 392-400.

Bozikas, V. P., Andreou, C., Giannakou, M., Tonia, T., Anezoulaki, D., Karavatos, A., Fokas, K. & Kosmidis, M. H. (2005). Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophrenia Research, 78*, 225-233.

Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Anezoulaki, D., Giannakou, M. & Karavatos, A. (2006). Impaired perception of affective prosody in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 18*, 81-85.

Braff, D. L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I. & Zisook, S. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatient with chronic schziophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry, 48*, 891-898.

Brandt, J. (1991). The Hopkins Verbal Learning Test: development of a new memory test with six equivalents forms. *Clinical Neuro-psychologist, 5*, 125-142.

Brazo, P., Marié, R. M., Halbecq, I., Benali, K., Segard, L., Delamillieure, P., Langlois-Théry, S., Van Der Elst, A., Petit, M. & Dollfus, S. (2002). Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *European Psychiatry, 17*, 1-8.

Brazo, P., Delamillieure, P., Morello, R., Halbecq, I., Marié, R. M. & Dollfus, S. (2005). Impairments of executive/attentional functions in schizophrenia with primary and secondary negative symptoms. *Psychiatry Research, 133*, 45-55.

Brébion, G., Smith, M. J., Amador, X., Malaspina, D. & Gorman, J. M. (1997). Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *American Journal of Psychiatry, 154*, 1538-1543.

Brébion, G., Amador, X., Smith, M. J. & Gorman, J. M. (1998). Memory impairment and schizophrenia: the role of processing speed. *Schizophrenia Research, 27*, 31-39.

Breier, A., Schreiber, J. L., Dyer, J. & Pickar, D. (1991). National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Archives of General Psychiatry, 48*, 239-246.

Brekke, J. S., Kay, D., Lee, K. & Green, M. F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 80*, 213-225.

Brekke, J. S., Hoe, M., Long, J. & Green, M. F. (2007). How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 33*, 1247-1256.

Bressi, S., Miele, L., Bressi, C., Astori, S., Gimosti, E., Linciano, A. D., Sessini, M. & Invernizzi, G. L. (1996). Deficit of central executive component of working memory in schizophrenia. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry, 12*, 243-252.

Brewer, W. J., Francey, S. M., Wood, S. J., Jackson, H. J., Pantelis, C:, Phillips, L. J., Yung, A. R., Anderson, V. A. & McGorry, P. D. (2005). Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry, 162,* 71-78.

Brickman, A. M., Buchsbaum, M. S., Bloom, R., Bokhoven, P., Paul-Odouard, R., Haznedar, M. M., Dahlman, K. L., Hazlett, E. A., Aronowitz, J., Heath, D. & Shihabuddin, L. (2004). Neuropsychological functioning in first-break , never medicated adolescents with psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease, 192,* 615-622.

Broome, M. R., Woolley, J. B., Tabraham, P., Johns, L. C., Bramon, E., Murray, G. K., Pariante, C., McGuire, P. K. & Murray, R. M. (2005). What causes the onset of psychosis?. *Schizophrenia Research, 79,* 23-34.

Brown, A. S. & Susser, E. S. (2008). Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 34,* 1054-1063.

Brown, A. S., Cohen, P., Harvaky-Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J. M. & Susser, E. S. (2001). A. E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry, 49,* 473-486.

Brown, A. S., Schaefer, C. A., Quesenberry, C. P., Liu, L., Babulas, V. P. & Susser, E. S. (2005). Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry, 162,* 767-773.

Brown, G. W. & Birley, J. L. T. (1968). Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *Journal of Health Social Behaviour, 9,* 203-214.

Brown, G. W., Harris, T. O. & Peto, J. (1973). Life events and psychiatric disorders' part 2: nature of the causal link. *Psychological Medicine, 3,* 159-176.

Bruder, G. E., Wexler, B. E., Sage, M. M., Gil, R. B. & Gorman, J. M. (2004). Verbal memory in schizophrenia: additional evidence of subtypes having different cognitive deficits. *Schizophrenia Research, 68,* 137-147.

Brüne, M. (2005a). Theory of mind in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin, 31,* 21-42.

Brüne, M. (2005b). Emotion recognition, theory of mind and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Research, 133,* 135-147.

Bryden, M. P., Ley, R. G. & Sugarman, J. H. (1982). A left-ear advantage for identifying the emotional quality of tonal sequences. *Neuropsychologia, 20,* 83-87.

Bryson, G. & Bell, M. D. (2003). Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptoms predictors. *Journal of Nervous and Mental Disease, 191,* 87-92.

Bryson, G. J., Silverstein, M. L., Nathan, A. & Stephen, L. (1993). Differential rate of neuropsychological dysfunction in psychiatric disorders: comparison between the Halstead-Reitan and Luria-Nebraska batteries. *Perceptual and Motor Skills, 76,* 305-306.

Bryson, G., Bell, M. & Lysaker, P. (1997). Affect recognition in schizophrenia: a function of global impairment or a specific cognitive deficit. *Psychiatry Research, 71,* 105-113.

Buchanan, R. W., Strauss, M. E., Breier, A., Kirpatrick, B. & Carpenter Jr., W. T. (1997). Attentional impairments in deficit and non-deficit forms of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 154,* 363-370.

Buxbaum, J. D., Georgieva, L., Young, J. J., Plescia, C., Kajiwara, Y., Jiang, Y., Moskvina, V., Norton, N., Peirce, T., Williams, H., Craddock, N. J., Carroll, L., Corfas, G., Davis, K. L., Owen, M. J., Harroch, S., Sakurai, T. & O'Donovan, M. C. (2008). Molecular dissection of NRG1-ERBB4 signaling implicates PTPRZ1 as a potential schizophrenia susceptibility gene. *Molecular Genetics, 13,* 162-172.

Byrne, M., Agerbo, E, Ewald, H., Eaton, W. W. & Mortensen, P. B. (2003). Parental age and risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 60,* 673-678.

Calder, A. J., Lawrence, A. D. & Young, A. W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Reviews. Neuroscience, 2,* 352-363.

Callicott, J. H., Ramsey, N. F., Tallent, K., Bertolino, A., Knable, M. B., Coppola, R., Goldberg, T., van Gelderen, P., Mattay, V. S., Franck, J. A., Moonen, C. T. W. & Weinberger, D. R. (1998). Functional magnetic resonance imaging brain mapping in

psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology, 18,* 186-196.

Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex, 10,* 1078-1092.

Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M. & Poulton, R. (2002). Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder. *Archives of General Psychiatry, 59,* 449-456.

Cannon, T. D. (1996). Abnormalities of brain structure and function in schizophrenia: implications for aetiology and pathophisiology. *Annals of Medicine, 28,* 533-539.

Cannon, T. D., Jones, P. B. & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry, 159,* 1080-1092.

Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., Nuechterlein, K. H., Bava, S. & Shirinyan, D. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 62,* 1071-1080.

Cantor-Graae, E. (2007). The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings. *Canadian Journal of Psychiatry, 52,* 277-286.

Cantor-Graae, E. & Selten, J. P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry, 162,* 12-24.

Cantor-Graae, E., Ismail, B. & McNeil, T. F. (2000). Are neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings the result of perinatal trauma?. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 101,* 142-147.

Cardno, A. G., Marshall, J. E., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J., Piero Venturi, P., Jones, L. A., Lewis, S. W., Sham, P. C., Gottesman, I. I., Farmer, E. A., McGuffin, P., Reveley, A. M. & Murray, R. M. (1999). Heritability

Estimates for Psychotic Disorders: The Maudsley Twin Psychosis Series. *Archives of General Psychiatry, 56,* 162-168.

Carter, C. S., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M. & Cohen, J. D. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 155,* 1285-1287.

Carter, J. W., Schulsinger, F., Parnas, J., Cannon, T. & Mednick, S. A. (2002). A multivariate prediction model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 28,* 649-682.

Caspi, A., Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Knobler, H., Davidon-Sagi, N. & Davidson, M. (2003). Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophrenia Research, 65,* 87-94.

Castelli, F., Happé, F., Frith, U. & Frith, C. (2000). Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage, 12,* 214-235.

Cavieres, A. & Valdebenito, M. (2005). Funcionamiento cognitivo y calidad de vida en la esquizofrenia. *Revista chilena de neuropsiquiatría, 43,* 97-108.

Chan, R. C., Chen, E. Y., Cheung, E: F., Chen, R. Y. & Cheung, H. K. (2004). A study of sensivity of the sustained attention to response task in patients with schizophrenia. *Clinical Neuropsychologist, 18,* 114-121.

Chang, C., Crottaz-Herbette, S. & Menon, V. (2007). Temporal dynamics of basal ganglia response and connectivity during verbal working memory. *Neuroimage, 34,* 1253-1269.

Chen, R. Y., Chen, E. Y., Chan, C. K., Lam, L. C., & Lieh-Mak, F. (2000). Verbal fluency in schizophrenia: reduction in semantic score. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 34,* 43-48.

Chey, J., Lee, J., Kim, Y. S., Kwon, S. M. & Shin, Y. M. (2002). Spatial working memory span, delayed response and executive function in schizophrenia. *Psychiatry Research, 110,* 259-271.

Chong, S. A. (2008). Inclusion of cognitive impairment in the DSM diagnosis of schizophrenia: if not now, when?. *World Psychiatry, 7,* 37-38.

Cohen, A. S. & Doherty, N. M. (2004). Deficit versus negative symdrome in schizophrenia: prediction of attentional impairment. *Schizophrenia Bulletin, 30,* 827-835.

Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J. & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation durign a working memory task. *Nature, 386,* 604-608.

Cohen, R. M., Semple, W. E., Gross, M., Holcomb, H. H., Dowling, M. S. & Nordahl, T. E. (1988). Functional localization of sustained attention: comparion to sensory stimulation in the absence of instruction. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology, 1,* 3-20.

Coid, J. W., Kirkbride, J. B., Barker, D., Cowden, F., Stamps, R., Yang, M. & Jones, P. B. (2008). Raised incidence rates of all psychoses among migrant groups. *Archives of General Psychiatry, 65,* 1250-1258.

Collins, A. A., Remington, G. J., Coulter, K. & Birkett, K. (1997). Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research, 27,* 37-44.

Comalli, P. E., Wapner, S. & Werner, H. (1962). Interference effects of Stroop Color-Word Test in childhood, adulthood and aging. *Journal of Genetic Psychology, 100,* 47-53.

Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J. & Iacono, W. G. (2000). Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *American Journal of Psychiatry, 157,* 275-277.

Cooper, C., Morgan, C., Byrne, M., Dazzan, P., Morgan, K., Hutchinson, G., Doody, A., Harrison, G., Left, J., Jones, P., Ismail, K., Murray, R., Bebbington, P. E. & Fearon, P. (2008). Perceptions of disadvantege, ethnicity and psychosis. *British Journal of Psychiatry, 192,* 185-190.

Corbetta, M. & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience,3,* 201-215.

Corcoran, R. & Frith, C. D. (2003). Autobiographical memory and theory of mind: evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychological Medicine, 33,* 897-905.

Corcoran, R. & Frith, C. D. (2005). Thematic reasoning and theory of mind. Accounting for social inference difficulties in schizophrenia. *Evolutionary Psychology, 3,* 1-19.

Corcoran, R., Mercer, G. & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 17,* 5-13.

Cornblatt, B. A. & Keilp, J. G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 20,* 31-46.

Cornblatt, B. A., Lenzenweger, M. F., Dworkin, R. H. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1992). Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 18,* 59-64.

Cornblatt, B., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S. y Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology, 11,* 487-508.

Corrigan, P. & Penn, D. (2001). *Social Cognition and Schizophrenia*. Washington: American Psychological Association.

Corrigan, P. W., Wallace, C. J., Schade, M. L. & Green, M. F. (1994). Cognitive dysfunctions and psychosocial skill learning in schizophrenia. *Behavior Therapy, 25,* 5-15.

Cosway, R., Byrne, M., Clafferty, R., Hodges, A., Grant, E., Abukmeil, S. S., Lawrie, S. M., Miller, P. & Johnstone, E. C. (2000). Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychological Medicine, 30,* 1111-1121.

Cosway, R., Byrne, M., Clafferty, R., Hodges, A., Grant, E., Morris, J., Abukmeil, S. S., Lawrie, S. M., Miller, P. & Owens, D. G. C. & Johnstone, E. C. (2002). Sustained attention in young people at high risk for schizophrenia. *Psychological Medicine, 32,* 277-286.

Craig, J. S., Hatton, C., Craig, F. B. & Bentall, R. P. (2004). Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: comparison of patients with paranoid delusions, Asperger's syndrome and healthy controls. *Schizophrenia Research, 69,* 29-33.

Cramer, P., Weegmann, M. & O'Neil, M. (1989). Schizophrenia and the perception of emotions. How accurately do schizophrenics judge the emotional states of others?. *British Journal of Psychiatry, 155,* 225-228.

Crawford, J. R., Obonsawin, M. C. & Bremner, M. (1993). Frontal lobe impairment in schizophrenia: relationship to intellectual functioning. *Psychological Medicine, 23,* 787-790.

Crespo-Facorro, B., Roiz-Santiáñez, R., Pérez-Iglesias, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., Mata, I., Rodríguez-Sánchez, J. M., de Lucas, E..M. & Vázquez-Barquero, J. L. (2009). Specific brain structural abnormalities in first-episode schizophrenia. A comparative study with patients with schizophreniphorm disorder, non-schizophrenic non-affective psychoses and healthy volunteers. Schizophrenia *Research, 115,* 191-201.

Cuesta, M. J., Peralta, V. & Zarzuela, A. (1998a). Alteraciones cognitivas: una realidad en el trastorno esquizofrénico. *Anales de Psiquiatría, 14,* 11-25.

Cuesta, M. J., Peralta, V. & Zarzuela, A. (1998b). Illness duration and neuropsychological impariments in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 33,* 141-150.

Cuesta, M. J., Peralta, V., Zarzuela, A. & Grupo Psicost. (2000). Neuropsicología y esquizofrenia. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, *23*. Recuperado el 12 de enero de 2007, de http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol23/suple1/suple5a.html

Curtis, C. E. (2006). Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience, 28,* 173-180.

Curtis, S., Copeland, A., Fagg, J., Congdon, P., Almog, M. & Fitzpatrick, J. (2006). The ecological relationship between deprivation, social isolation and rates of hospital admission for acute psychiatric care: a comparison of London and New York City. *Health and Place, 12,* 19-37.

Darwin, C. (1872). *The expression of the emotions in man and animals*. Londres: John Murray.

David, A. S. & Cutting, J. C. (1990). Affect, affective disorder and schizophrenia. A neuropsychological investigation of right hemisphere function. *British Journal of Psychiatry, 156,* 491-495.

Davidson, M. & Haroutunian, V. (2000). Cognitive impairment in geriatric schizophrenic patients: clinical and postmortem characterization. Recuperado el 4 de junio de 2007, de http://www.acnp.org/G4/GN401000139/CH136.html

Davidson, M., Harvey, P. D., Powchik, P., Parrella, M., White, L., Knobler, H. Y., Losonczy, M. F., Keefe, R. S:, Katz, S. & Frecska, E. (1995). Severity of symptoms in chronically institucionalized geriatric schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry, 152,* 197-207.

Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F. & McGrath, J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 29,* 587-593.

Dazzan, P. & Murray, R. M. (2002). Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *British Journal of Psychiatry, 181,* S50-S57.

De Loore, E., Drukker, M., Gunther, N., Feron, F., Deboutte, D., Sabbe, B., Mengelers, R., van Os, J. & Myin-Germeis, I. (2007). *Early Intervention in Psychiatry, 1,* 201-207.

Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplen, E. & Ober, B.A. (1987). *California Verbal Learning Test Manual-Research Edition*. San Diego: The Psychological Corporation.

Demb, J. B., Desmond, J. E., Wagner, A. D., Vaidya, C. J., Glover, G. H. & Gabrieli, J. D. (1995). Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity. *Journal of Neuroscience, 15,* 5870-5878.

Deng, X, Sagata, N., Takeuchi, N., Tanaka, M., Ninomiya, H., Iwata, N., Shibata, H. & Fukumaki, Y. (2008, 18 de julio). Association study of polymorphisms in the neutral amino acid transporter genes SLCIA4, SLCIA5 and the glycine transporter

genes SLC6A5 SLC6A9 with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, *8*:58. Recuperado el 24 de octubre de 2008, de http://www.biomedcentral.com/1471-244X/8/58.

Dickinson, D., Ragland, J. D., Calkins, M. E., Gold, J. M. & Gur, R. C. (2006). A comparison of cognitive structure in schizophrenia patients and healthy controls using confirmatory factor analysis. *Schizophrenia Research, 85,* 20-29.

Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Boronow, J. J., Sullens, A. & Yolken, R. (2007). The association between cognitive functioning and occupational status in persons with a recent onset of psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease, 195,* 566-571.

Dieci, M., Vita, A., Silenzi, Z., Caputo, A., Comazzi, M., Ferrari, L., Ghiringhelli, L., Mezzetti, M., Tenconi, F. & Invernizzi, G. (1997). Non-selective impairment of Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 25,* 33-42.

Doniger, G. M. & Simon, E. S. (2004). How user-friendly is Mindstreams in clinical settings?. Subjective and objective ratings of ease of use. *Neurotrax Science Letters, 2,* 1-7.

Donohoe, G., Clarke, S., Morris, D., Nangle, J. M., Schwaiger, S., Gill, M., Corvin, A. & Robertson, I. H. (2006). Are deficits in executive sub-process simply reflecting more general cognitive decline in schizophrenia?. *Schizophrenia Research, 85,* 168-173.

Doody, G. A., Gotz, M., Johnstone, E. C., Frit, C. D. & Owens, D. G. C. (1998). Theory of mind and psychosis. *Psychological Medicine, 28,* 397-405.

Drury, V. M., Robinson, E. J. & Birchwood, M. (1998). Theory of mind skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychological Medicine, 28,* 1101-1112.

Duñó, R., Pousa, E., Mígueles, M., Ruíz, A., Langohr, K. & Tobeña. A. (2008). Ajuste premórbido pobre vinculado al deterioro en habilidades de teoría de la mente: estudio en pacientes esquizofrénicos estabilizados. *Revista de Neurología, 47,* 242-246.

Dworkin, R. H., Lewis, J. A., Cornblatt, B. A. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1994). Social competence deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease, 182,* 103-108.

Edwards, J., Jackson, H. & Pattison, P. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clinical Psychology Review, 22,* 789-832.

Egan, M. F., Goldberg, T. E:, Gscheidle, T., Weirich, M., Rawlings, R., Hyde, T. M., Bigelow, L. & Weinberger, D. R. (2001). Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry, 50,* 98-107.

Ekman, P. & Friesen, W. V. (1976). *Pictures of facial affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

Ekman, P. (1982). *Emotion in the human face*. Nueva York: Cambridge University Press.

Ekman, P. (1994). All emotions are basic. En P. Ekman y R. J. Davidson (Eds.), *The nature of emotions: Fundamental questions* (pp. 15-20). Oxford: Oxford University Press.

Ekman, P. & Friesen, W. V. (1986). A new pan-cultural facial expression of emotion. *Motivation and Emotion, 10,* 159-168.

Elkins, I. & Cromwell, R. (1994). Priming Effects In Schizophrenia: Associative Interference And Facilitation As A Function Of Visual Context. *Journal of Abnormal Psychology, 103,* 793-800.

Elvevag, B. & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology, 14,* 1-21.

Erlenmeyer-Kimling, L., Squires-Wheeler, E., Adamo, U. H., Bassett, A. S., Cornblatt, B. A., Kestenbaum, C. J., Rock, D., Roberts, S. A. & Gottesman, I. I. (1995). The New York High-Risk Project: Psychoses and Cluster A Personality Disorders in Offspring of Schizophrenic Parents at 23 Years of Follow-up. *Archives of General Psychiatry, 52,* 857-865.

Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U. H. & Gottesman, I. I. (2000). Attention, memory and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York high risk project. *American Journal of Psychiatry, 157,* 1416-1422.

Erwin, R. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Skolnick, B., Mawhinney-Hee, M. & Smailis, J. (1992). Facial emotion discrimination: I. Task construction and behavioural findings in normal subjects. *Psychiatry Research, 42,* 231-240.

Evans, J. D., Bond, G. R., Meyers, P. S., Kim, H. W., Lysaker, P. H, Gibson, P. J. & Tunis, S. (2004). Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 70,* 331-342.

Eyler Zorrilla, L. T., Heaton, R. K., McAdams, L. A., Zisook, S., Harris, M. J. & Jeste, D. V. (2000). Cross-sectional study of older outpatients with schizophrenia and healthy comparison subjects: no differences in age-related cognitive decline. *American Journal of Psychiatry, 157,* 1324-1326.

Eyler, L. T., Jeste D. V. & Brown, G. G. (2008). Brain response abnormalities during verbal learning among patients with schizophrenia. *Psychiatry Research, 162,* 11-25.

Filbey, F. M., Russell, T., Morris, R. G., Murray, R. M. & McDonald, C. (2008). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of attention processes in presumed obligate carriers of schizophrenia: preliminary findings. *Annals of General Psychiatry, 7,* 18.

Filbey, F. M., Toulopoulou, T., Morris, R. G., McDonald, C., Bramon, E., Walshe, M. & Murray, R. M. (2008). Selective attention deficits reflect increased genetic vulnerability to schizophrenia. *Schizophrenia Research, 101,* 169-175.

Fine, C., Lumsden, J. & Blair, R .J. R. (2001). Dissociation between theory of mind and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain, 124,* 287-298.

Flashman, L. A. & Green, M. F. (2004). Review of cognition and brain structure in schizophrenia: profiles, longitudinal course, and effects of treatment. *Psychiatrics Clinics of North America, 27,* 1-8.

Fletcher, P. C., Happé, F., Frith, U., Baker, S. C., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. & Frith, C. D. (1995). Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition, 57,* 109-128.

Fletcher, P. C., Shallice, T. & Dollan, R. J. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain, 121,* 1239-1248.

Fletcher, P., Shallice, T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain, 121,* 1249-1256.

Folstein, M. F., Folstein, S. & Mchugh, P. R. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *Journal of Psychiatric Research, 12,* 189-198.

Fowler, K. S., Sailing, M. M., Conway, E. L., Semple, J. M. & Louis, W. J. (2002). Paired associate performance in the early detection of DAT. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8,* 58-71.

Franco, J. G., Valero, J. & Labad, A. (2010). Anomalías físicas menores y esquizofrenia: revisión de la literatura. *Actas Españolas de Psiquiatría, 38,* 365-371.

Fray, P. J., Robbins, T. W. & Sahakian, B. J. (1996). CANTAB Battery: proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicology and Teratology, 18,* 499-504.

Friedman, J. I., Harvey, P. D., Coleman, T., Moriarty, P. J., Bowie, C., Parrella, M., White, L., Adler, W., D. & Davis, K. L. (2001). Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *American Journal of Psychiatry, 158,* 1441-1448.

Friis, S., Sundet, K., Rund, B. R., Vaglum, P. & McGlashan, T. H. (2002). Neurocognitive dimensions characterising patients with first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry, 181,* 85-90.

Friston, K. J. & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome?. *Clinical Neuroscience, 3,* 89-97.

Frith, C. (1992). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Londres: Lawrence Erlbaum Associates.

Frith, C. D. & Corcoran, R. (1996). Exploring "theory of mind" in people with schizophrenia. *Psychological Medicine, 26,* 521-530.

Frith, C. D. & Frith, U. (1999). Interacting minds: a biological basis. *Science, 286,* 1692-1695.

Fucetola, R., Seidman, L. J., Kremen, W. S., Faraone, S. V., Goldstein, J. M. & Tsuang, M. T. (2000). Age and neuropsychologic function in schizophrenia: a decline in executive abilities beyond that observed in healthy volunteers. *Biological Psychiatry, 15,* 137-146.

Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O'Leary, D., Ho, B. C. & Andreasen, N. C. (2002). Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standarized scholastic test performance. *American Journal of Psychiatry, 159,* 1183-1189.

Galderisi, S. (2008). The added value of including cognitive impairment in the diagnostic criteria for schizophrenia. *World Psychiatry, 7,* 36-37.

Galderisi, S., Vita, A., Rossi, A., Stratta, P., Leonardi, M., Maj, M. & Invernizzi, G. (2000). Qualitative MRI findings in patients with schizophrenia: a controlld study. *Psychiatry Researh, 98,* 117-126.

Gallagher, H. L., Happé, F., Brunswick, N., Fletcher, P. C., Frith, U. & Frith, C. D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of "theory of mind" in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia, 38,* 11-21.

Gallhofer, B., Lis, S., Meyer-Lindenberg, A. & Krieger, S. (1999). Cognitive dysfunction in schizophrenia: a new set of tools for the assessment of cognition and drug effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 395,* 118-128.

Geddes, J. R., Verdoux, H., Takei, N., Lawrie, S. M., Bovet, P., Eagles, J. M., Heun, R., McCreadie, R. G., McNeil, T. F., O'Callaghan, E., Stöber, G., Willinger, U. & Murray, R. M. (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin, 25,* 413-423.

Gil, D., Bengochea, R., Arrieta, M., Lastra, I., Sánchez R., Álvarez, A., Diego, M. & Prat, R. (2008). Uso del test Barcelona para la valoración cognitiva de los pacientes con esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría, 36,* 337-344.

Glatt, S. J., Faraone, S. V. & Tsuang, M. T. (2003). Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Molecular Psychiatry, 8,* 911-915.

Gold, J. M. & Harvey, P. D. (1993). Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America, 16,* 295-312.

Gold, J. M. & Thaker, G. K. (2002). Current progress in schizophrenia research. Cognitive phenotypes of schizophrenia: attention. *Journal of Nervous and Mental Disease, 190,* 638-639.

Gold, J. M., Randolph, C., Carpenter, C. J., Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 101,* 487-494.

Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 54,* 159-165.

Gold, J. M., Rehkemper, G., Binks, S. W., Carpenter, C. J., Fleming, K., Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (2000). Learning and forgetting in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 109,* 534-538.

Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D. S. & Andreasen, N. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 156,* 1342-1348.

Goldberg, T. E. & Green, M. F. (2002). Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview. En E. K. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, C. Nemeroff (Eds.), *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress* (pp. 657-669). Nueva York: Lippincott Williams & Wilkins.

Goldberg, T. E., Ragland, J. D., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B. & Weinberger, D. R. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 47,* 1066-1072.

Goldberg, T. E., Saint-Cyr, J. A. & Weinberger, D. R. (1990). Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience, 2,* 165-173.

Goldberg, T. E., Gold, J. M., Greenberg, R., Griffin, S., Schulz, S. C., Pickar, D., Kleinman, J. E. & Weinberger, D. R. (1993). Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal of Psychiatry, 150,* 1355-1362.

Goldberg, T. E., Torrey, E. F:, Gold, J. M., Bigelow, L. B., Ragland, R. D., Taylor, E. & Weinberger, D. R. (1995). Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia, a study of monozygotic discordant and concordant for the disorder. *Schizophrenia Research, 17,* 77-84.

Goldberg, T. E., Patterson, K. J., Taqqu, Y. & Wilder, K. (1998). Capacity limitations in short-term memory in schizophrenia:tests of competing hypotheses. *Psychological Medicine, 28,* 665-673.

Golden, C. J. (1978). *Stroop Color and Word Test: a manual for clinical and experimental use*. Chicago: Soelting Co.

Goldstein, G., Beers, S. R. & Shemansky, W. J. (1996). Neuropsychological differences between schizophrenic patients with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test performance. *Schizophrenia Research, 21,* 13-18.

Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Santangelo, S., Knapp, P. H. & Tsuang, M. T. (1994). Are schizophrenic men at higher risk for developmental deficits than schizophrenic women?. Implications for adult neuropsychological functions. *Journal of Psychiatric Research, 28,* 483-498.

Goldstein, J. M., Siedman, L. J., Goodman, J. M., Koren, D., Lee, H., Weintraub, S. & Tsuang, M. T. (1998). Are the sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia?. *American Journal of Psychiatry, 155,* 1358-1364.

Golimbet, V. E., Lavrushina, O. M., Kaleda, V. G., Abramova, L. I. & Lezheiko, T. V. (2007). Supportive evidence for the association between the T102C 5-HTR2A gene

polymorphism and schizophrenia: a large-scale case-control and family-based study. *European Psychiatry, 22,* 167-170.

González-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Alvarez-Jiménez, M., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pérez-Iglesias, R., Pelayo-Terán, J. M., Martínez-García, O. & Vázquez-Barquero, J. L. (2008). Lack of association between clinical and cognitive change in first-episode psychosis: the first 6 weeks of treatment. *Canadian Journal of Psychiatry, 53,* 839-847.

González-Pinto, A., Vega, P., Ibáñez, B., Mosquera, F., Barbeito, S., Gutiérrez, M., Ruíz de Azúa, S., Ruíz, I. & Vieta, E. (2008). Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry, 69,* 1210-1216.

Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia genesis: the origen of maddness*. Nueva York: Freeman.

Gottesman, I. I. (1993). Origins of schizophrenia: past as prologue. En R. Plomin, G. E, McClearn (Eds.), *Nature, nurture and psychology* (pp 231-245). Washington: American Psychological Association.

Gottesman, I. I. & Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 51,* 93-102.

Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry, 160,* 636-645.

Grant, D. A. & Berg, E. A. (1948). A behavioural analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology, 38,* 404-411.

Grasby, P. M., Frith, C. D., Friston, K. J., Bench, C., Frackowiak, R. S. J. & Dolan, R. J. (1993). Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. *Brain, 116,* 1-20.

Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *American Journal of Psychiatry, 153,* 321-330.

Green, M. F. & Nuechterlein, K. H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder?. *Schizophrenia Bulletin, 25,* 309-318.

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L. & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?. *Schizophrenia Bulletin, 26,* 119-136.

Green, M. F., Kern, R. S. & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research, 72,* 41-51.

Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F., Goldberg, T. E., Heaton, R. K., Keefe, R. S. E., Kern, R. S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D. R., Zalcman, S. & Marder, S. R. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICS conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry, 56,* 301-307.

Green, M. F., Olivier, B., Crawley, J. N., Penn, D. L. & Silverstein, S. (2005). Social cognition in schizophrenia: recommendations from the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia new approaches conference. *Schizophrenia Bulletin, 31,* 882-887.

Gregory, C., Lough, S., Stone, V. E., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S. & Hodges, J. (2002). Theory of mind in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain, 125,* 752-764.

Greig, T. C., Bryson, G. J. & Bell, M. D. (2004). Theory of mind performance in schizophrenia: diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 192,* 12-18.

Groom, M. J., Jackson, G. M., Calton, T. G., Andrews, H. K., Bates, A. T., Liddle, P. F. & Hollis, C. (2008). Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: a comparison with ADHD. *Schizophrenia Research, 99,* 85-95.

Grusser, O, J., Kirchhoff, N. & Naumann, A. (1990). Brain mechanisms for recognition of faces, facial expression, and gestures: neuropsychological and

electroencephalographic studies in normal, brain-lesioned patients, and schizophrenics. *Research Publications. Association for Research in Nervous and Mental Disease, 67,* 165-193.

Gur, R. C., Ragland, D., Moberg, P., Turner, T. H., Bilker, W. B., Kohler, C., Siegel, S. J. & Gur, R. E. (2001a). Computerized neurocognitive scanning: I. Methodology and validations in healthy people. *Neuropsychopharmacology, 25,* 766-777.

Gur, R. C., Ragland, D., Moberg, P., Turner, T. H., Bilker, W. B., Kohler, C., Siegel, S. J. & Gur, R. E. (2001b). Computerized neurocognitive scanning: II. The profile of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology, 25,* 777-788.

Gur, R. E., McGrath, C., Chan, R. M., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B. I., Kohler, C., Alsop, D., Maldjian, J., Ragland, J. D. & Gur, R. C. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 159¸* 1992-199.

Gur, R. E., Nimgaonkar, V. L., Almasy, L., Calkins, M. E., Ragland, J. D., Pogue-Geile, M. F., Kanes, S., Blangero, J. & Gur, R. C. (2007). Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 164,* 813-819.

Häfner, H., Behrens, S., De Vry, J. & Gataz, W. F. (1991). An animal model for the effects of stradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Research, 38,* 125-134.

Häfner, H., Löffler, W., Maurer, K., Hambrecht, M. & an der Heiden, W. (1999). Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 100,* 105-118.

Happé, F. G. (1993). Communicative competence and theory of mind in autism: a test of relevance theory. *Cognition, 48,* 101-119.

Harrington, L., Langdon, R., Siegert, R. J. & McClure, J. (2004). Schizophrenia, theory of mind, and persecutory delusions. *Cognitive Neuropsychiatry, 10,* 87-104.

Harrington, L., Siegert, R. J. & McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognitive Neuropsychiatry, 10,* 249-286.

Harris, J. G., Adler, L. E:, Young, D. A., Cullum, C. M:, Rilling, L. M:, Cincirello, A., Intemann, P. M. & Freedman, R. (1996). Neuropsychological dysfuntion in parent of schizophrenics. *Schizophrenia Research, 20,* 253-260.

Harris, J. M., Whalley, H., Yates, S., Miller, P., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. M. (2004). Abnormal cortical folding in high-risk individuals: a predictor of the development of schizophrenia?. *Biological Psychiatry, 56,* 182-189.

Harris, J. M., Yates, S., Miller, P., Best, J. J., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. M. (2004). Gyrification in first-episode schizophrenia: a morphometric study. *Biological Psychiatry, 55,* 141-147.

Harrison, G., Gunnell, D., Glazebrook, C., Page, K. & Kwiecinski, R. (2001). Association between schizophrenia and social inequality at birth: case-control study. *British Journal of Psychiatry, 179,* 346-350.

Harrison, P. J. (1999). Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D1, D3, D4) and 5-HT2a receptors. *British of Journal Psychiatry, 38,* 12-22.

Harvey, P. D., Parrella, M., White, L., Mohs, R. C., Davidson, M. & Davis, K. L. (1999). Convergence of cognitive and adaptative decline in late-life schizophrenia. *Schizophrenia Research, 35,* 77-84.

Haskins, B., Shutty, M. S. & Kellogg, E. (1995). Affect processing in chronically psyhcotic patients: development of a reliable assessment tool. *Schizophrenia Research, 15,* 291-297.

Haxby, J. V., Hoffman, E. A. & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences, 4,* 223-233.

Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Heaton, R., Paulsen, J. R., McAdams, L. A., Kuck, J., Zisook, S., Braff, D., Harris, J. & Yeste, V. (1994). Neuropsychological deficits in schizophrenic. Relationship to age, chronicity, and dementia. *Archives of General Psychiatry, 51,* 469-476.

Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G. & Curtiss, G. (1997). *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Manual*. Madrid: TEA Ediciones.

Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D. & Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 58,* 24-32.

Heimberg, C., Gur, R. E., Erwin, R. J., Shtasel, D. L. & Gur, R. C. (1991). Facial emotion discrimination: III. Behavioral findings in schizophrenia. *Psychiatry Research, 42,* 253-265.

Heinrichs, R. W. (1990). Variables associated with the Wisconsin Card Sorting Test performance in neuropsychiatric patients refered for assessment. *Neuropsychiatric, Neuropsychology and Behavioral Neurology, 3,* 107-112.

Heinrichs, R. W. & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology, 12,* 426-445.

Heinze, S., Sartory, G., Müller, B. W., Greiff, A., Forsting, M. & Jüptner, M. (2006). Neural activation during successful and unsuccessful verbal learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 83,* 121-130.

Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H. U. & van Os, J. (2005, 1 de enero). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ, 330*:11. Recuperado el 10 de enero de 2007, de http://www.bmj.com/cgi/content/full/330/7481/11?view=long&pmid=15574485

Herold, R., Tényi, T., Lénárd, K. & Trixler, M. (2002). Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychological Medicine, 32,* 1125-1129.

Hill, S. K., Beers, S. R., Kmiec, J. A., Keshavan, M. S. & Sweeney, J. A. (2004). Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research, 68,* 127-136.

Hill, S. K., Harris, M. S., Herbener, E. S., Pavuluri, M. & Sweeney, J. A. (2008). Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin, 34,* 743-759.

Hjern, A., Wicks, S. & Dalman, C. (2004). Social adversity contributes to high morbidity in psychoses in inmigrants: a national cohort study in two generations of Swedish residents. *Psychological Medicine, 34,* 1025-1033.

Hobart, M. P., Goldberg, R., Bartko, J. J. & Gold, J. M. (1999). Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia, II: Convergent / discriminant validity and diagnostic group comparisons. *American Journal of Psychiatry, 156,* 1951-1957.

Hoff, A. L., Harris, D., Faustman, W. O., Beal, M., DeVilliers, D., Mone, R. D., Moses, J. A. & Csenarsky, J. G. (1996). A neuropsychological study of early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research, 20,* 21-28.

Hoff, A. L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M. & DeLisi, L. E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 156,* 1336-1341.

Hollis, C. P. & Clegg, J. (2000). Is childhood developmental language disorder a risk for adult schizotypy and psychosis?. *Schizophrenia Research, 41,* 10.

Holthausen, E. A., Wiersma, D., Knegtering, R. H. & Van des Bosch, R. J. (1999). Psychopathology and cognition in schizophrenia spectrum disorders: the role of depressive symptoms. *Schizophrenia Research, 39,* 65-71.

Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D. & MacKay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *American Journal of Psychiatry, 162,* 2233-2245.

Hooker, C. & Park, S. (2002). Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Research, 112,* 41-50.

Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M. C., Murray, R. M., Grasby, P. M. & McGuire, P. K. (2007). Molecular imaging studies of the striatal dopaminergic system in psychosis and predictions for the prodromal phase of psychosis. *British Journal of Psychiatry, 51,* 13-18.

Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M. C., Murray, R. M., Valli, I., Tabraham, P., Bramon-Bosch, E., Valmaggia, L., Johns, L., Broome, M., McGuire, P. K. &

Grasby, P. M. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 66,* 13-20.

Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., O'Neil, S., Mathew, V. & Sharma, T. (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research, 59,* 137-146.

Hultman, C. M., Sparén, P., Takei, N., Murray, R. M. & Cnattingius, S. (1997). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early-onset: case-control study. *BMJ, 318,* 421-426.

Huquelet, P., Nicastro, R. & Zanello, A. (2002). Influence of attention on an auditory-verbal learning test in schizophrenic patients. *Encephale, 28,* 291-297.

Huston, P. E., Shakow, D. & Riggs, L. A. (1937). Studies of motor function in schizophrenia. II. Reaction time. *Journal of General Psychology, 16,* 39-82.

Hutchinson, G. & Haasen, C. (2004). Migration and schizophrenia: the challenges for European psychiatry and implications for the future. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 39,* 350-357.

Huttunen, J., Heinimaa, M., Svirskis, T., Nyman, M., Kajander, J., Forsback, S., Solin, O., Ilonen, T., Korkeila, J., Ristkari, T., Salokangas, R. K. & Hietala, J. (2008). Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry, 63,* 114-117.

Hyde, T. M., Nawroz, S., Goldberg, T. E., Bigelow, L. B., Strong, D., Ostrem, J. L., Weinberger, D. R. & Kleinman, J. F. (1994). Is there cognitive decline in schizophrenia?. *British Journal of Psychiatry, 164,* 494-500.

Iddon, J. L., McKenna, P. J., Sahakian, B. J. & Robbins, T. W. (1998). Impaired generation and use of strategy in schizophrenia: evidence from visuospatial and verbal tasks. *Psychological Medicine, 28,* 1049-1062.

Ihnen, G. H., Penn, D. L., Corrigan, P. W. & Martin, J. (1998). Social perception and social skill in schizophrenia. *Psychiatry Research, 21,* 275-286.

Ingraham, L. J. & Kety, S. S. (2000). Adoption studies in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics, 97,* 18-22.

Irani, F., Platek, S., Panyavin, I., Calkins, M., Kohler, C., Siegel, M., Schachter, M., Gur, R & Gur, R. (2006). Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophrenia Research*, *88*, 151-160.

Irani, F., Seligman, S., Kamath, V., Kohler, C. & Gur, R. C. (2012). A meta-analysis of emotion perception and functional outcomes in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 137,* 203-211.

Ismail, B., Cantor-Graae, E. & McNeil, T. F. (2000). Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. Journal *of Psychiatric Research, 34,* 45-56.

Izard, C. E. (1971). *The face of emotion*. Nueva York: Appleton-Century-Crofts.

Jablenski, A. (2000). Epidemiology of the schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 250,* 274-285.

Jablenski, A. & Sartorius, N. (1988). Is schizophrenia universal?. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 344 (Suplemento),* 65-70.

Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J. & van Os, J. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 108,* 110-117.

Jardemark, K., Wadenberg, M. L., Grillner, P. & Svensson, T. H. (2002). Dopamine D3 and D4 receptor antagonists in the treatment of schizophrenia. *Current Opinion in Investigational Drugs, 3,* 101-105.

Javitt, D. C., Liederman, E., Cienfuegos, A. & Shelley, A. M. (1999). Panmodal processing imprecision as a basis for dysfunction of transiet memory storage systems in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 25,* 763-775.

Jeste, D. V., McAdams, L. A., Palmer, B. W., Braff, D., Jernigan, T. L., Paulsen, J. S., Stout, J. C., Symonds, L. L., Bailey, A. & Heaton, R. K. (1998). Relationship of neuropsychological and MRI measures to age of onset of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 98,* 156-164.

Job, D. E., Whalley, H. C., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. M. (2005). Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage, 25,* 1023-1030.

Johnson-Selfridge, M. & Zalewski, C. (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: a meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin, 27,* 305-316.

Johnston, P. J., Katsikitis, M. & Carr, V. J. (2001). A generalised deficit can account for problems in facial emotion recognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry, 58,* 203-227.

Johnston, P., Stojanov, W., Devir, H. & Schall, U. (2005). Functional MRI of facial emotion recognition deficits in schizophrenia and their electrophysiological correlates. *European Journal of Neuroscience, 22,* 1221-1232.

Johnstone, E. C., Russell, D. R., Harrison, K. H. & Lawrie, S. M. (2003). The Edinburgh high risk study: current status and future prospects. *World Psychiatry, 2,* 45-49.

Johnstone, E. C., Ebmeier, K. P., Miller, P., Owens, D. G. C. & Lawrie, S. M. (2005). Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk study. *British Journal of Psychiatry, 186,* 18-25.

Jones, B, J., Gallagher, B, J., Moss, D. M. & McFalls, J. A. (2011). Obstetrical complications, social class and type of schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses, 5,* 33-39.

Jones, L. A., Cardno, A. G., Sanders, R. D., Owen, M. J. & Williams, J. (2001). Sustained and selective attention as measures of genetic liability to schizophrenia. *Schizophrenia Research, 48,* 263-272.

Jones, P. B., Rantakallio, P., Hartikainen, A. L., Isohanni, M. & Sipila, P. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *American Journal of Psychiatry, 155,* 355-364.

Joyce, E. M., Hutton, S. B., Mutsatsa, S. H. & Barnes, T. R. E. (2005). Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 187,* 516-522.

Kane, R. L. & Kay, G. G. (1992). Computerized assessment in neuropsychology: a review of tests and test batteries. *Neuropsychology Review, 3,* 3-214.

Karenken, D. A., Moberg, P. J. & Gur, R. C. (1996). Proactive inhibition and semantic organization: relationship with verbal memory in patients with schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society, 2,* 486-493.

Kee, K. S., Green, M. F., Mintz, J. & Brekke, J. S. (2003). Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia?. *Schizophrenia Bulletin, 29,* 487-497.

Keefe, R. S. E. (2000). Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. En T. Sharma y P. Harvey (Eds.), *Cognition in schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies* (pp 16-50). Nueva York: Oxford University Press.

Keefe, R. S. E. (2008). Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia?. *World Psychiatry, 7,* 22-28.

Keefe, R. S. E., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M:, Poe, M. P. & Coughenour, L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research, 68,* 283-297.

Keefe, R. S. E., Eesley, C. E. & Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological Psychiatry, 57,* 688-691.

Keefe, R. S. E., Bilder, R. M., Harvey, P. D., Davis, S. M., Palmer, B. W., Gold, J. M., Meltzer, H. Y., Green, M. F., Miller del D., Canive, J. M., Adler, L. W., Manschreck, T. C., Swartz, M., Rosenheck, R., Perkins, D. O., Walker, T. M., Stroup, T. S., McEvoy, J. P. & Lieberman, J. A. (2006). Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology, 31,* 2033-2046.

Keefe, R. S. E., Poe, M., Walker, T. & Harvey, P. D. (2006). The relationship of the brief assessment of cognition in schizophrenia (BACS) to functional capacity and real-world functional outcome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 28,* 260-269.

Keefe, R. S. E., Poe, M., Walker, T. M., Kang, J. W. & Harvey, P. (2006). The schizophrenia cognition rating scale; an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *American Journal of Psychiatry, 163,* 426-432.

Kelemen, O., Kéri, S., Must, A., Benedect, G. & Janka, Z. (2004). No evidence for impaired "theory of mind" in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 110,* 146-149.

Kelleher, I., Harley, M., Lynch, F., Arseneault, L., Fitzpatrick, C. y Cannon, M. (2008). Associations between childhood trauma, bullying and psychotic symptoms among a school-based adolsecent sample. *British Journal of Psychiatry, 193,* 378-382.

Kelly, C., Sharkey, V., Morrison, G., Allardyce, J. & McCreadie, R. G. (2000). Nithsdale schizophrenia surveys 20: cognitive function in a catchment area based population of patients with schizophrenia. *Bristih Journal of Psychiatry, 177,* 348-353.

Kendler, K. S. y Walsh, D. (1995). Gender and schizophrenia: results of an epidemiologically-based family study. *British Journal of Psychiatry, 167,* 184-192.

Kenny, J. T. & Meltzer, H. Y. (1991). Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 3,* 269-275.

Kern, R. S., Green, M. F. & Satz, P. (1992). Neuropsychological predictors of skills training for chronic psychiatric patients. *Psychiatry Research, 43,* 223-230.

Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H. & Deng, B. H. (2004). NIMH-MATRICS survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 72,* 11-19.

Kerr, S. L. & Neale, J. M. (1993). Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance?. *Journal of Abnormal Psychology, 102,* 312-318.

Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Spencer, S. M., Harenski, K. A., Luna, B. & Sweeney, J. A. (2002). A preliminary functional magnetic resonance imaging study in offspring of schizophrenic parents. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 26,* 1143-1149.

Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Montrose, D. M., Rajarethinam, R. & Sweeney, J. A. (2005). Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophrenia Research, 79,* 45-57.

Khashan, A. S., Abel, K. M., McNamee, R., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Baker, P. N., Kenny, L. C. & Mortensen, P. B. (2008). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry, 65,* 146-152.

Kirkbride, J. B., Morgan, C., Fearon, P., Dazzan, P., Murray, R. M. & Jones, P. B. (2007). Neighbourhood-level effects on psychoses: re-examining the role of context. *Psychological Medicine, 37,* 1413-1425.

Klingberg, S., Wittorf, A., Sickinger, S., Buchkremer, G. & Wiedemann, G. (2008). Course of cognitive functioning during the stabilization phase of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research, 42,* 259-267.

Kohler, C. G., Bilker, W., Hagendoorn, M., Gur, R. E. & Gur, R. C. (2000). Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biological Psychiatry, 48,* 127-136.

Kohler, C. G., Turner, T. H., Bilker, W. B., Brensinger, C. M., Siegel, S. J., Kanes, S. J., Gur, R. E. & Gur, R. C. (2003). Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *American Journal of Psychiatry, 160,* 1768-1774.

Kohler, C. G., Turner, T. H., Gur, R. E. & Gur, R. C. (2004). Recognition of facial emotions in neuropsychiatric disorders. *CNS Spectrums, 9,* 267-274.

Koren, D., Seidman, L. J., Harrison, R. H., Lyons, M. J., Kremen, W. S., Caplan, B., Goldstein, J. M., Faraone, S. V. & Tsuang, M. T. (1998). Factor structure of the Wisconsin Card Sorting Test: dimensions of deficit in schizophrenia. *Neuropsychology, 12,* 289-302.

Kosaka, H., Omori, M., Murata, T., Iidaka, T., Yamada, H., Okada, T., Takahashi, T., Sadato, N., Itoh, H., Yonekura, Y. & Wada, Y. (2002). Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophrenia Research, 57,* 87-95.

Kosmidis, M. H., Bozikas, V. P., Giannakou, M., Anezoulaki, D., Fantie, B, D. & Karavatos, A. (2007). Imapired emotion perception in schizophrenia: a differential deficit. *Psychiatry Research, 149,* 279-284.

Krabbendam, L. & van Os, J. (2005). Schizophrenia and urbanicity: a major enviromental influence-conditional on genetic risk. *Schizophrenia Bulletin, 31,* 795-799.

Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Edimburgo: Livingstone.

Kraus, M. S. & Keefe, R. S. (2007). Cognition as an outcome measure in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 50,* s46-51.

Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R. & Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 109,* 743-752.

Krishnadas, R., Moore, B., Nayak, A. & Patel, R. (2007). Relationship of cognitive function in patients with schizophrenia in remission to disability: a cross-sectional study in a Indian sample. *Annals of General Psychiatry, 6,* 19.

Krolak-Salmon, P., Fischer, C., Vighetto, A. & Mauguière, F. (2001). Processing of facial emotional expression: spatio-temporal data as assessed by scalp event-related potentials. *European Journal of Neuroscience, 13,* 987-994.

Kucharska-Pietura, K. y Klimkowski, M. (2002). Perception of facial affect in chronic schizophrenia and right brain damage. *Acta Neurobiologiae Experimentalis, 62,* 33-43.

Kucharska-Pietura, K., David, A. S., Masiak, M. & Phillips, M. L. (2005). Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *British Journal of Psychiatry, 187,* 523-528.

Lahti, A. C., Weiler, M. A., Tamara Michaedilis, B. A., Parwani, A. & Tamminga, C. A. (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology, 25,* 455-467.

Laursen, T. M., Munk-Olsen, T., Nordentoft, M. & Bo Mortensen, P. (2007). A comparison of selected risk factors for unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a danish population-based cohort. *Journal of Clinical Psychiatry, 68,* 1673-1681.

Laws, K. R. (1999). A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise?. *Cognitive Neuropsychiatry, 4,* 1-30.

Lee, K. H. (2004). Social cognition, brain networks and schizophrenia. *Psyhcological Medicine, 34,* 391-400.

Lee, T. M. C., Liu, H-L., Hoosain, R., Liao, W-T., Wu, C-T., Yuen, K. S. L., Chan, C. C. H., Fox, P. T. & Gao, J-H. (2002). Gender differences in neural correlates of recognition of happy and sad faces in humans assessed by functional magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters, 333,* 13-16.

Leentjens, A., Wielaert, S., Harskamp, F. & Wilmink, F. (1998). Disturbances of affective prosody in patients with schizophrenia. A cross sectional study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 3,* 375-378.

León-Carrión, J. L. (1995). *Manual de neuropsicología humana*. Madrid: Siglo XXI.

León-Carrión, J. (1998). *Batería Neuropsicológica Sevilla*. Madrid: TEA Ediciones.

Leudar, I., Thomas, P. & Johnston, M. (1994). Self-monitoring in speech production: effects of verbal hallucinations and negative symptoms. *Psychological Medicine, 24,* 749-761.

Leudar, I., Costall, A. & Francis, D. (2004). Theory of mind. A critical assessment. *Theory and Psychology, 14,* 571-578.

Leung, A. & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 101,* 3-38.

Levaux, M. N., Potvin, S., Sepehry, A. A., Sablier, J.Mendrek, A. & Stip, E. (2007). Computerized assessment of cognition in schizophrenia: promises and pitfalls of CANTAB. *European Psychiatry, 22,* 104-115.

Lewin, C. & Herlitz, A. (2002). Sex differences in face recognition--women's faces make the difference. *Brain and Cognition, 50,* 121-128.

Lewine, R. R., Walker, E. F., Shurett, R., Caudle, J. & Haden, C. (1996). Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry, 153,* 1178-1184.

Lewine, R., Haden, C., Caudle, J. & Shurett, R. (1997). Sex-onset effects on neuropsychological function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 23,* 51-61.

Lewis, R. (2004). Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia?. *Journal of Psychiatry & Neuroscience, 29,* 102-113.

Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3ª edición). Nueva York: Oxford University Press.

Li, H., Chan, R. C. K., McAlonan, G. M. & Gong, Q. Y. (2010). Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophrenia Bulletin, 36,* 1029-1039.

Liddle, P. F. & Morris, D. L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry, 158,* 340-345.

Liotti, M., Dazzi, S. y Umilta, C. (1993). Deficits of the automatic orienting of attention in schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research, 27,* 119-130.

Liu, S., Chiu, C. H., Chang, C. J., Hwang, T. J., Hwu, H. G. & Chen, W. J. (2002). Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *American Journal of Psychiatry, 159,* 975-982.

Loughead, J., Gur, R. C., Elliot, M. & Gur, R. E. (2008). Neural circuitry for accurate identification of facial emotions. *Brain Research, 1194,* 37-44.

Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. Londres: Tasvistock.

Lussier, I. & Stip, E. (2001). Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 48,* 45-55.

Lysaker, P. H., Bell, M. D. & Goulet, J. L. (1995). The Wisconsin Card Sorting Test and work performance in schizophrenia. *Psychiatric Research, 56,* 45-51.

Lysaker, P. H., Bell, M. D., Zito, W. & Bioty, S. (1995). Social skills at work: deficits and predictors of improvement in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease, 183,* 688-694.

Malaspina, D., Harlap, S., Fennig, S., Heiman, D., Nahon, D., Feldman, D. & Susser, E. S. (2001). Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 58,* 361-367.

Mamah, D., Wang, L., Barch, D., Erausquin, G. A., Gado, M. & Csernansky, J. G. (2007). Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 89,* 59-71.

Mamo, D., Kapur, S., Shammi, C. M., Papatheodorou, G., Mann, S., Therrien, F. & Remington, G. (2004). A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *American Journal of Psychiatry, 161,* 818-825.

Mandal, M. K. & Rai, A. (1987). Responses to facial emotion and psychopathology. *Psychiatry Research, 20,* 317-323.

Mandal, M. K. & Palchoudhury, S. (1989). Identifying the components of facial emotion and schizophrenia. *Psychopathology, 22,* 295-300.

Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangara, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B. & Warach, S. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biological Psychiatry, 45,* 1128-1137.

Marder, S. R. & Fenton, W. (2004). Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the devolepment of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 72,* 5-9.

Marjoram, D., Tansley, H., Miller, P., MacIntyre, D., Owens, D. G. C., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. (2005, 24 de febrero). A theory of mind investigation into the appreciation of visual jokes in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, *5*:12. Recuperado el 17 de abril de 2997, de http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-244X-5-12.pdf

Maron, L., Perry, W., Bilder, R. & Sharma, T. (2004). Assessing executive functioning in schizophrenia with the Cogtest. *European Neuropsychopharmacology, 14,* S285.

Mazza, M., DeRisio, A., Surian, L., Roncone, R. & Casacchia, M. (2001). Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 47,* 299-308.

McBride, T., Moberg, P. J., Mahr, R., Arnold, S. E. & Gur, R. E. (2002). Neuropsychological functioning in elderly patients with schizophrenia and Alzheimer's disease. *Schizophrenia Research, 55,* 217-227.

McCabe, R. (2004). On the inadequacies of theory of mind explanations of schizophrenia. Alternative accounts of alternative problems. *Theory and Psychology, 14,* 738-752.

McCabe, R., Leudar, I. & Antaki, C. (2004). Do people with schizophrenia display theory of mind deficits in clinical interactions?. *Psychological Medicine, 34,* 401-412.

McClure, R. J., Keshavan, M. S. & Pettegrew, J. V. (1998). Chemical and physiologic brain imaging in schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America, 21,* 93-122.

McGlashan, T. H. (1988). A selective review of recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 14,* 515-542.

McGrath, J. J., El-Saadi, O., Cardy, S., Chapple, B., Chant, D. & Mowry, B. (2001). Urban birth and migrant status as risk factors for psychosis: an Australian case-control study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 36,* 533-536.

McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El-Saadi, O., MacCauley, C. & Chant, D. (2004, 28 de abril). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC*

Medicine, 2:13. Recuperado el 8 de octubre de 2007, de http://www.biomedcentral.com/1741-7015/2/13.

McGurk, S. R. & Meltzer, H. Y. (2000). The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 45,* 175-184.

McGurk, S. R. & Mueser, K. T. (2003). Cognitive functioning and employment in severe mental illness. *Journal of Nervous and Mental Disease, 191,* 789-798.

McGurk, S. R., Mueser, K. T., Harvey, P. D., LaPuglia, R. & Marder, J. (2003). Cognitive and symptoms predictors of work outcomes for clients with schizophrenia in supported employment. *Psychiatric Services, 54,* 1129-1135.

McGurk, S. R., Lee, M. A., Jayathilake, K. & Meltzer, H. Y. (2004). Cognitive effects of olanzapine treatment in schizophrenia. *Medscape General Medicine, 6,* 27.

McKee, M., Hull, J. V. & Smith, T. E. (1997). Cognitive and symptom correlates of participation in social skills training groups. *Schizophrenia Research, 23,* 223-229.

Mednick, S. A., Parnas, J. & Schulsinger, F. (1987). The Copenhagen High-Risk Project, 1962-86. *Schizophrenia Bulletin, 13,* 485-495.

Meltzer, H. Y. & Sumiyoshi, T. (2008). Does stimulation of 5-HT (1A) receptors improve cognition in schizophrenia?. *Behavioural Brain Research, 195,* 98-102.

Milev, P., Beng-Choo, H., 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,* 495-506.

Mirsky, A. F. & Duncan, C. C. (2001). A nosology of disorders of attention. *Annals of the New York Academy of Sciences, 931,* 17-32.

Mizuno, M., Kato, M., Sartori, G., Okawara, H. & Kashima, H. (1997). Performance characteristics of chronic schizophrenia on attention tests sensitive to unilateral brain damage. *Journal of Nervous and Mental Disease, 185,* 427-443.

Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S. & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry, 56,* 749-754.

Möller, H. J. (2008). The assessment of cognitive impairment would be a relevant addition to the criteria for diagnosing schizophrenia. *World Psychiatry, 7,* 35-36.

Morgan, C. & Fisher, H. (2007). Enviromental factors in schizophrenia: childhood trauma – a critical review. *Schizophrenia Bulletin, 33,* 3-10.

Morgan, C., Kirkbride, J., Left, J., Craig, T., Hutchinson, G., McKenzie, K., Morgan, K., Dazzan, P., Doody, G. A., Jones, P., Murray, R. & Fearon, P. (2007). Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychological Medicine, 37,* 495-503.

Moritz, S., Andreasen, B., Jacobsen, D., Merssmann, K., Wilke, U., Lambert, M., Naber, D. & Krausz, M. (2001). Neuropsychological correlates of schizophrenic syndromes in patients treated with atypical neuroleptics. *European Psychiatry, 16,* 354-361.

Morris, J. S., Frith, C. D., Perret, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J. y Dolan, R. J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature, 383,* 812-815.

Mortensen, P. B, Pedersen, C. B., Westergaad, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., Andersen, P. K. & Melbye, M. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine, 340,* 603-608.

Mortimer, A. M., Joyce, E., Balasubramaniam, K., Choudhary, P. C., Saleem, P. T. & SOLIANOL Study Group. (2007). Treatment with amisulpride and olanzapine improve neuropsychological function in schizophrenia. *Human Psychopharmacology, 22,* 445-454.

Mössner, R., Schuhmacher, A., Kühn, K. U., Cvetanovska, G., Rujescu, D., Zill, P., Quednow, B. B., Rietschel, M., Wölwer, W., Gaebel, W., Wagner, M. & Maier, W. (2009). Functional serotonin 1A receptor variant influences treatment response to atypical antipsychotics in schizophrenia. *Pharmacogenetics and Genomics, 19,* 91-94.

Mueser, K. T., Bellack, A. S., Douglas, M. S. & Wade, J. H. (1991). Prediction of social skill acquisition in schizophrenic and major affective disorders patients from memory and symptomatology. *Psychiatry Research, 37,* 281-296.

Mueser, K. T., Donan, R., Penn, D. L., Blanchard, J. J., Bellack, A. S., Nishith, P. & DeLeon, J. (1996). Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 105,* 271-275.

Mueser, K. T., Penn, D. L., Blanchard, J. J. & Bellack, A. S. (1997). Affect recognition in schizophrenia: a synthesis of findings across three studies. *Psychiatry, 60,* 301-308.

Mueser, K. T., Salyers, M. P. & Mueser, P. R. (2001). A prospective analysis of work in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 27,* 281-296.

Muir, W. J., Thomson, M. L., McKeon, P., Mynett-Johnson, L., Whitton, C., Evans, K. L., Porteus, D. J. & Blackwood, D. H. (2001). Markers close to the dopamine D5 receptor gene (DRD5) show significant association with schizophrenia but not bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics, 105,* 152-158.

Mulet, B., Valero, J., Gutiérrez-Zotes, A., Montserrat, C., Cort´s, M. J., Jariod, M., Martorell, L., Vilella, E. & Labad, A. (2007). Sustained and selective attention deficits as vulnerability markers to psychosis. *European Psychiatry, 23,* 171-176.

Müller, N. G. y Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience, 139,* 51-58.

Murthy, G. V., Janakiramaiah, N., Gangadhar, B. N. & Subbakrihna, D. K. (1998). Sex differences in age at onset of schizophrenia: discrepant findings from India. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 97,* 321-325.

Myin-Germeis, I., Krabbendam, L., Delespaul, P. A. & van Os, J. (2003). Do life events have their effect on psychosis by influencing the emotional reactivity to daily life stress?. *Psychological Medicine, 33,* 327-333.

Nakamura, M., Matsusshima, E., Ohta, K., Ando, K. & Kojima, T. (2003). Relationship between attention and arousal level in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 57,* 472-477.

Naqvi, H., Khan, M. M. & Faizi, A. (2005). Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Journal of the College of Physicians and Surgeons – Pakistan, 15,* 345-348.

Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex, 12,* 313-324.

Newman, S. D., Carpenter, P. A., Varma, S. & Just, M.A. (2003). Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia, 41,* 1668-1682.

Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A. & Lönnqvist, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research, 60,* 239-258.

Nieuwenstein, M. R., Aleman, A. & de Haan, E. H. F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatry Research, 35,* 119-125.

Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F. & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 72,* 29-39.

O'Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S. & Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 12,* 4-15.

Obiols, J. E. & Vicens-Vilanova, J. (2003). Etiología y signos de riesgo en esquizofrenia. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy, 3,* 235-250.

Ojeda, N., Peña, J., Sánchez, P., Elizagárate, E. & Ezcurra, J. (2008). Processing speed mediates the relationship between verbal memory, verbal fluency, and functional outcome in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research, 101,* 225-233.

Ongür, D., Lin, L. & Cohen, B. M. (2009). Clinical characteristics influencing age at onset in psychotic disorders. *Comprehensive Psychiatry, 50,* 13-19.

Ortony, A. & Turner, T. (1990). What's basic about basic emotions?. *Psychological Review, 97,* 315-331.

Pallanti, S., Quercioli, L. & Pazzagli, A. (1997). Relapse in young paranoid schizophrenics patients: a prospective study of stressful life events, P300 measures and coping. *American Journal of Psychiatry, 154,* 792-798.

Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., Zisoock, S. & Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?. *Neurospychology, 11,* 437-446.

Pantelis, C., Barnes, T. R. E., Neson, H. E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A. M. & Robbins, T. W. (1997). Fronto-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain, 120,* 1823-1843.

Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., Yung, A. R., Bullmore, E. T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P. & McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet, 361,* 281-288.

Pardo, V. (2005). Trastornos cognitivos en la esquizofrenia, I. Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: puesta al día. *Revista de Psiquiatría del Uruguay, 69,* 71-83.

Park, S. (1997). Association of an oculomotor delayed response task and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenic patients. *International Journal of Psychophysiology, 27,* 147-151.

Park, S., Holzman, P. S. & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry, 52,* 821-828.

Park, S., Puschel, J., Sauter, B. H., Rentsch, M. & Hell, D. (1999). Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follw-up study. *Biological Psychiatry, 46,* 392-400.

Paulsen, J. S:, Heaton, R. K., Sadek, J. R., Perry, W., Delis, D. C:, Braff, D., Kuck, J., Zisook, S. & Jeste, D. V. (1995). The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society, 1,* 88-99.

Paunio, T., Tuulio-Henriksson, A., Hiekkalinna, T., Perola, M., Varilo, T., Partonen, T., Cannon, T. D., Lönnqvist, J. & Peltonen, L. (2004). Search for cognitive trait components of schizophrenia reveals a locus for verbal learning and memory on 4q and for visual working memory on 2q. *Human Molecular Genetics, 13,* 1693-1702.

Peen, J. & Dekker, J. (2001). Social deprivation and psychiatric service use for different diagnostic groups. *Social Science and Medicine, 53,* 1-8.

Pelayo-Terán, J. M., Pérez-Iglesias, R., Ramírez-Bonilla, M., González-Blanch, C., Martínez-García, O., Pardo-García, G., Rodríguez-Sánchez, J. M., Roiz-Santiáñez, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., Mata, I., Vázquez-Barquero, J. L. & Crespo-Facorro, B. (2008). Epidemiological factors associated with treated incidente of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Eary Phases of Psychosis. *Early Intervention in Psychiatry, 2,* 178-187.

Penn, D. L., Van Der Boes, W., Spaulding, W., Garbin, C. P., Linszen, D. & Dingemans, P. (1993). Information processing and social cognitive problem solving in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease, 181,* 13-20.

Penn, D. L., Mueser, K. T., Spaulding, W., Hope, D. A. & Reed, D. (1995). Information processing and social competence in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 21,* 269-281.

Penn, D. L., Ritchie, M., Cassisi, J., Combs, D. R., Francis, J. & Morris, S. (2000). Emotion recognition in schizophrenia: further investigation of generalized versus specific deficit models. *Journal of Abnormal Psychology, 109,* 512-516.

Peña-Casanova, J. (1990). *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona*. Barcelona: Masson.

Peralta, V. & Cuesta, M. J. (1994). Validación de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 222,* 171-177.

Perlick, D., Mattis, S., Stastny, P. & Teresi, J. (1992). Gender differences in cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 8,* 69-73.

Perlstein, W. M., Carter, C. S., Barch, D. M. & Baird, J. W. (1998). The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial stroop methodologies. *Neuropsychology, 3,* 414-425.

Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C. & Cohen, J. D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biological Psychiatry, 53,* 25-38.

Perry, W., Heaton, R. K., Potterat, E., Roebuck, T., Minassian, A. & Braff, D. L. (2001). Working memory in schizophrenia: transient "online" storage versus executive functioning. *Schizophrenia Bulletin, 27,* 157-176.

Petersen, L., Mortensen, P. B. & Pedersen, C. B. (2011). Paternal age at birth of first child and risk of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 168,* 82-88.

Phillips, M. L., Young, A. W., Scott, S. K., Calder, A. J., Andrew, C., Giampietro, W., Williams, S. C., Bullmore, E. T., Brammer, M. & Gray, J. A. (1998). Neural response to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proceedings, Biological Sciences, 265,* 1809-1817.

Picker, J. D. & Coyle, J. T. (2005). Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia?. *Harvard Review of Psychiatry, 13,* 197-205.

Pickup, G. J. (2008). Relationship between Theory of Mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology, 41,* 206-213.

Pickup, G. J. & Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychological Medicine, 31,* 207-220.

Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O. & Lieberman, J. (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 160,* 815-824.

Pino, O., Guilera, G., Gómez, J., Rojo, E., Vallejo, J. & Purdon, S. E. (2006). Escala breve para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes psiquiátricos. *Psicothema, 18,* 447-452.

Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E., Gómez-Benito, J., Bernardo, M., Crespo-Facorro, B., Cuesta, M. J., Franco, M., Martínez-Aran, A., Segarra, N., Tabarés-Seisdedos, R., Vieta, E., Purdon, S. E., Díez, T., Rejas, J., & Spanish Working Group in Cognitive Function. (2008). Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 99,* 139-148.

Pinto, R., Ashworth, M. & Jones, R. (2008). Schizophrenia in black Caribbeans living in the UK: an exploration of underlying causes of the high incidence rate. *British Journal of General Practice, 58,* 429-434.

Pirkola, T., Tuulio-Henriksson, A., Glahn, D., Kieseppä, T., Haukka, J., Kaprio, J., Lönnqvist, J. & Cannon, T. D. (2005). Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry, 58,* 930-936.

Poole, J. H., Tobias, F. & Vinogradov, S. (2000). The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society, 6,* 649-658.

Pousa, E., Duñó, R., Brébion, G., David, A. S., Ruíz, A. I. & Obiols, J. E. (2008). Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Research, 158,* 1-10.

Premack, D. & Woodruff, G. (1978). Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science, 202,* 532-535.

Prouteau, A., Verdoux, H., Briand, C., Lesage, A., Lalonde, P., Nicole, L., Reinharz, D. & Stip, E. (2004). The crucial role of sustained attention in community functioning in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Research, 129,* 171-177.

Pukrop, R., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Bechdolf, A., Matuschek, E. & Klosterkötter, J. (2006). Neurocognitive functioning in subjects at risk for a first episode of psychosis compared with first- and multiple-episode schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 28,* 1388-1407.

Pukrop, R., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Bechdolf, A., Brockhaus-Dumke, A. & Klosterkötter, J. (2007). Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis:

comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophrenia Research, 92,* 116-125.

Purdon, S. E. (2005). *The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP): instructions and three alternate forms*. Edmonton, AB: PNL, Inc.

Ragland, J. D., Gur, R. C., Valdez, J., Turetsky, B. I., Elliott, M., Kohler, C., Siegel, S., Kanes, S. & Gur, R. E. (2004). Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 16,* 1004-10015.

Rajarethinam, R., Upadhyaya, A., Tsou, P., Upadhyaya, M. & Keshavan, M. S. (2007). Caudate volume in offspring of patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 191,* 258-259.

Rametti, G., Segarra, N., Junqué, C., Bargalló, N., Caldú, X., Ibarretxe, N. & Bernardo, M. (2007). Left posterior hippocampal density reduction using VBM and stereological MRI procedures in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 96,* 62-71.

Ramos, J., Cerdán, I. F., Guevara, M. A. & Amezcua, C. (2001). Alteraciones en la atención y en el reconocimiento de emociones faciales en esquizofrénicos refractarios y no refractarios al tratamiento, evaluadas a través de un paradigma odd-ball. *Revista de Neurología, 33,* 1027-1032.

Randolph, C. (1998). *Repeatable Battery for the Assessment of Neurospychological Status manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Raune, D., Bebbington, P., Duna, G. & Kuipers, E. (2006). Event attributes and the content of psychotic experiences in first-episode psychosis. *Psychological Medicine, 36,* 221-230.

Reed, R. A., Harrow, M., Herbener, E. S. & Martin, E. M. (2002). Executive function in schizophrenia: is linked to psychosis and poor life functioning?. *Journal of Nervous and Mental Disease, 190,* 725-732.

Reitan, R. M. & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychology Battery. Theory and Clinical Interpretation*. Tucson: Neuropsychology Press.

Rempfer, M. V., Hamera, E. K., Brown, C. E. & Cromwell, R. L. (2003). The relations between cognition and the independent living skill of shopping in people with schizophrenia. *Psychiatry Research, 117,* 103-112.

Reuter-Lorenz, P. & Davidson, R. J. (1981). Differential contributions of the two cerebral hemispheres to the perception of happy and sad faces. *Neuropsychologia, 19,* 609-613.

Rey, A. (1941). Psychological examination of traumatic encephalopathy. *Archieves de Psychologic, 28,* 286-340.

Riecher-Rössler, A. & Häfner, H. (2000). Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 407,* 58-62.

Ritsner, M. S., Blumenkrantz, H., Dublinsky, T. & Dwolatzky, T. (2006). The detection of neurocognitive decline in schizophrenia using the Mindstreams Computerized Cognitive Test Battery. *Schizophrenia Research, 82,* 39-49.

Robertson, I. H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T. & Yiend, J. (1997). 'Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia, 35,* 747-758.

Robinson, D. G., Woerner, M. G., McMeniman, M., Mendelowitz, A. & Bilder, R. M. (2004). Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry, 161,* 473-479.

Rodríguez-Sánchez, J. M., Pérez-Iglesias, R., González-Blanch, C., Pelayo-Terán, J. M., Mata, I., Martínez, O., Sánchez-Cubillo, I., Vázquez-Barquero, J. L. & Crespo-Facorro, B. (2008). 1-year follow-up study of cognitive function in first-episode non-affective psychosis. *Schizophrenia Research, 104,* 165-174.

Rojo, E., Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Purdon, S. E., Crespo-Facorro, B., Cuesta, M. J., Franco, M., Martínez-Arán, A., Segarra, N., Tabarés-Seisdedos, R., Vieta, E., Bernardo, M., Mesa, F., Rejas, J. & Spanish Working Group in Cognitive Function. (2010). Neurocognitive diagnosis and cutt-off scores of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S). *Schizophrenia Research, 116,* 243-251.

Roncero, C., Collazos, F., Valero, S. & Casas, M. (2007). Consumo de cannabis y desarrollo de psicosis: estado actual. *Actas Españolas de Psiquiatría, 35,* 182-189.

Roncone, R, Falloon, I. R., Mazza, M., DeRisio, A., Pollice, R., Necozione, S., Morosini, P. & Casacchia, M. (2002). Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits?. *Psychopathology, 35,* 280-288.

Rosso, I. M., Cannon, T. D., Huttunen, T., Huttunen, M. O., Lönnqvist, J. & Gasperoni, T. L. (2000). Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. *American Journal of Psychiatry, 157,* 801-807.

Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome, E. D. & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology, 20,* 343-350.

Ruiz, J. C., García, S. & Fuentes, I. (2006). La relevancia de la cognición social en la esquizofrenia. *Apuntes de Psicología, 24,* 137-155.

Rund, B. R. & Borg, N. E. (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psyhiatrica Scandinavica, 100,* 85-95.

Rüsch, N., Tebartz, van Elst, L., Valerius, G., Büchert, M., Thiel, T., Ebert, D., Hennig, J. & Olbrich, H. M. (2008). Neurochemical and structural correlates of executive dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 99,* 155-163.

Sachs, G., Steger-Wuchse, D., Kryspin-Exner, I., Gur, R. C. & Katschnig, H. (2004). Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 68,* 27-35.

Saha, S., Chant, S., Welham, J. & McGrath, J. (2005, 31 de mayo). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLOS Medicine, 2,* Artículo e141. Recuperado 27 de marzo de 2008, de http:// www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=15916472

Sahakian, B. J. & Owen, A. M. (1992). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB. *Journal of the Royal Society, 85,* 399-402.

Salem, J. E., Kring, A. M. & Kerr, S. L. (1996). More evidence for generalized poor performance in facial emotion perception in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 105,* 480-483.

Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Pérez-Gómez, M., Vendrell, P., Junqué, C., bargalló, N. & Bernardo, M. (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage, 19,* 365-375.

Salgado-Pineda, P., Junqué, C., Vendrell, P., Baeza, I., Bargalló, N., Falcón, C. & Bernardo, M. (2004). Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *Neuroimage, 21,* 840-847.

Sarfati, Y. & Hardy-Baylé, M. C. (1999). How do people with schizophrenia explain the behaviour of others?. A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychological Medicine, 29,* 613-620.

Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M. C., Besche, C. & Widlocher, D. (1997). Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophrenia Research, 25,* 199-209.

Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, D., Mozley, L., Resnick, S. M., Kester, B. & Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry, 48,* 618-624.

Schneider, K. (1975). *Patopsicología clínica* (4ª edición). Madrid: Paz Montalvo.

Scholten, M. R. M., Aleman, A., Montagne, B. & Kahn, R. S. (2005). Schizophrenia and processing of facial emotions: sex matters. *Schizophrenia Research, 78,* 61-67.

Schreiber, H., Stolz-Born, G., Kornhuber, H. H. & Born, J. (1992). Event-realted potential correlates of impaired selective attention in children at high risk for schizophrenia. *Biological Psychiatry, 32,* 634-651.

Schwartz, B. D. & Evans, W. J. (1999). Neurophysiologic mechanisms of attention deficits in schizophrenia. *Neuropsychiatry, Neuropsyhcology, and Behavioral Neurology, 12,* 207-220.

Schwartz, B. L., Marvel, C. L., Drapalski, A., Rosse, R. B. & Deutsch, S. (2002). Configural processing in face recognition in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry, 7,* 15-39.

Schwartz, F., Munich, R., Carr, A., Bartuch, E., Lesser, B., Rescigno, D. & Viegner, B. (1991). Negative Symptoms And Reaction Time In Schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research, 125,* 131-140.

Seeman, P. (2006). Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opinion on Therapeutic Targets, 10,* 515-531.

Seeman, P., Schwarz, J., Chen, J. F., Szechtman, H., Perreault, M., McKnight, G. S., Roder, J. C., Quirion, R., Boksa, P., Srivastava, L. K., Yanai, K., Weinshenker, D. & Sumiyoshi, T. (2006). Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse, 60,* 319-346.

Seidman, L. J., Van Manen, K. J., Turner, W. M., Gamser, D. M., Faraone, S. V., Goldstein, J. M. & Tsuang, M. T. (1998). The effects of increasing resource demand on vigilance performance in adults with schizophrenia or developmental attentional/learning disorders: a preliminary study. *Schizophrenia Research, 34,* 101-112.

Selma, H. (2008). Neuropsicología de la esquizofrenia. *Cuadernos de Neuropsicología, 2,* 79-134.

Sergi, M. J., Rassovsky, Y., Nuechterlein, K. H. & Green, M. F. (2006). Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 163,* 448-454.

Shah, P. & Miyake, A. (1996). The separability of workng resources for spatial thinking and language processing: an individual differences approach. *Journal of Experimental Psychology, 125,* 4-27.

Shallice, T. (1982). Specific impairment of planning. En D. E. Broadbent & L. Weifkrantz (Eds.), *The neuropsychology of mental structure*. Londres: The Royal Society.

Shallice, T. (2001). Theory of mind and the prefrontal cortex. *Brain, 124,* 247-248.

Sharma, T. & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatric Clinics of North America, 26,* 25-40.

Sharma, T. & Bilder, R. (2004). Standardisation and cross validation study of Cogtest, an automated neurocognitive battery for use in clinical trials. *European Neuropsychopharmacology, 14,* S386.

Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M. & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 49,* 1-52.

Shevlin, M., Dorahy, M. J. & Adamson, G. (2007). Trauma and psychosis: an analysis of the national comorbidity survey. *American Journal of Psychiatry, 164,* 166-169.

Siegal, M. & Varley, R. (2002). Neural Systems envolved in "theory of mind". *Nature Reviews. Neuroscience, 3,* 463-471.

Siegel, B. V., Buchsbaum, M. S., Bunney, W. E., Gottschalk, L. A., Haier, R. J., Lohr, J.B., Lottenberg, S. & Najafi, A., Nuechterlein, K. H. y Potkin, S. G. (1993). Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry, 150,* 1325-1336.

Silberman, E. K. & Weingartner, H. (1986). Hemisphere lateralization of functions related to emotions. *Brain and Cognition, 5,* 322-353.

Silver, E., Mulvey, E. P. & Swanson, J. V. (2002). Neighborhood structural characteristics and mental disorder: Faris and Dunham revisited. *Social Science and Medicine, 55,* 1457-1470.

Silver, H. & Shlomo, N. (2001). Perception of facial emotions in chronic schizophrenia does not correlate with negative symptoms but correlates with cognitive and motor dysfunction. *Schizophrenia Research, 52,* 265-273.

Silver, H., Shlomo, N., Turner, T. & Gur, R. C. (2002). Perception of happy and sad facial expressions in chronic schizophrenia: evidence for two evaluative systems. *Schizophrenia Research, 55,* 171-177.

Silverstein, S. M., Schenkel, L. S., Valone, C. & Nuernberger, S. W. (1998). Cognitive deficits and psychiatric rehabilitation outcomes in schizophrenia. *Psychiatry Quarterly, 69,* 169-191.

Simon, H. A. (1975). The functional equivalences of problem solving skills. *Cognitive Psychology, 7,* 268-288.

Sipos, A., Rasmussen, F., Harrison, G., Tyneluis, P., Lewis, G., Leon, D. A. & Gunnell, D. (2004, 22 de octubre). Paternal age and schisophrenia: a population based cohort study. *BMJ*, *329*:1070. Recuperado 24 de obtubre de 2008, de http://www.bmj.com/cgi/content/full/329/7474/1070?view=long&pmid=15501901

Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J. H., Appels, M. C. M. & Khan, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research, 71,* 285-295.

Skuse, D. (2003). Fear recognition and the neural basis of social cognition. *Child and Adolescent Mental Health, 8,* 50-60.

Smet, I. C., Tandon, R., Goldman, R. S., Decker, L., Lelli, G. & Berent, S. (1996). Chronicity and neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Biological Psychiatry, 39,* 579.

Smith, T. E., Hull, J. W., Romanelli, S., Fertuck, E. & Weiss, K. A. (1999). Symptoms and neurocognition as rate limiters in skills training for psychotic patients. *American Journal of Psychiatry, 156,* 1817-1818.

Soriano, M. P., Jiménez, J. F. & Martínez, R. (2004). Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia: algo más que investigación básica. *Cuadernos de Psiquiatría Comunitaria, 4,* 131-145.

Sota, T. L. & Heinrichs, R. W. (2003). Sex differences in verbal memory in schizophrenia patients treated with "typical" neuroleptics. *Schizophrenia Research, 62,* 175-182.

Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J. & Van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 191,* 5-13.

Stephan, M., Travis, M. & Murray, R. M. (2002). *An atlas of schizophrenia*. Londres: Parthenon publishing group.

Stephenson, D., Hellewell, J. S. E., Corcoran, R., Frith, C. D. & Deakin, J. F. W. (1996). Theory of Mind and other cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 18,* 206.

Stevens, A. A., Donegan, N. H., Anderson, M., Goldman-Rakic, P. S. & Wexler, B. E. (2000). Verbal processing deficits in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 109,* 461-471.

Stone, M., Gabrieli, J. D., Stebbins, G. T. & Sullivan, E. V. (1998). Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology, 12,* 278-288.

Stone, V. E., Baron-Cohen, S. & Knight, R. T. (1998). Frontal lobes contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience, 10,* 640-656.

Stone, V. E., Baron-Cohen, S., Calder, A., Keane, J. & Young, A. (2003). Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia, 41,* 209-220.

Stratta, P., Daneluzzo, E., Prosperini, P., Bustini, M., Mattei, P. & Rossi, A. (1997). Is Wisconsin Card Sorting Test performance related to working mwmory capacity?. *Schizophrenia Research, 27,* 11-19.

Strauss, E., Sherman, E. M. S. & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary*. Oxford: University Press.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in series verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, 18,* 643-662.

Stuss, D. T. y Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. Nueva York: Raven Press.

Sullivan, K., Zaitchik, D. & Tager-Flusberg, H. (1994). Preschoolers can attribute second-order beliefs. *Developmental Psychology, 30,* 395-402.

Sullivan, P. F., Kendler, K. S. & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry, 60,* 1187-1192.

Suvisaari, J. M., Haukka, J. K. & Lönnqvist, J. K. (2004). No association between season of birth of patients with schizophrenia and risk of schizophrenia among their siblings. *Schizophrenia Research, 66,* 1-6.

Szeszko, P. R., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M., Goldman, R. S., Reiter, G., Wu, H. & Lieberman, J. A. (2000). Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research, 16,* 97-108.

Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M. E., Méary, A., Schürhoff, F. y Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry, 192,* 248-257.

Szymanski, S., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D., Loebel, A., Geisler, S., Chakos, M., Koreen, A., Jody, D., Kane, J., Moerner, M. & Cooper, T. (1995). Gender differences in onset of illness, treatment response, course and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry, 152,* 698-703.

Tan, H. Y., Choo, W. C., Fones, C. S. & Chee, M. W. (2005). fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 162,* 1849-1858.

Tandon, R., Keshavan, M. S. & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research, 102,* 1-18.

Tauscher, J., Kapur, S., Verhoeff, N. P., Hussey, D. F., Daskalakis, Z. J., Tauscher-Wisniewski, S., Wilson, A. A., Houle, S., Kasper, S. & Zipursky, R. B. (2002). Brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and [^{11}C] WAY-100635. *Archives of General Psychiatry, 59,* 514-520.

Tauscher, J., Hussain, T., Agid, O., Verhoeff, N. P., Wilson, A. A., Houle, S., Remington, G., Zipursky, R. B. & Kapur, S. (2004). Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. *American Journal of Psychiatry, 161,* 1620-1625.

Taylor, S. F., Liberzon, I., Decker, L. R. & Koeppe, R. A. (2002). A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 58,* 159-172.

Tek, C., Gold, J., Blaxton, T., Wilk, C., McMahon, R. P. & Buchanan, R. W. (2002). Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 59,* 146-153.

Thomann, P. A., Wüstenberg, T., Santos, V. D., Bachmann, S., Essig, M. y Schröder, J. (2008). Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine, 26,* 1-9.

Thompson, J. L., Watson, J. R., Steinhauer, S. R., Goldstein, G. & Pogue-Geile, M. F. (2005). Indicators of genetic liability to schizophrenia: a sibling study of neuropsychological performance. *Schizophrenia Bulletin, 31,* 85-96.

Tienari, P., Wynne, L. C., Sorri, A., Lahti, I., Läksy, K., Moring, J., Naarala, M., Nieminen, P. & Wahlberg, K. E. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *British of Journal Psychiatry, 184,* 216-222.

Tomlinson, E. K., Jones, C. A., Johnston, R. A., Meaden, A. & Wilk, B. (2006). Facial emotion recognition from moving and static point-light images in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 85,* 96-105.

Torrey, E. F., Miller, J., Rawlings, R. & Yolken, R. H. (1997). Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorders: a review of the literature. *Schizophrenia Research, 28,* 1-38.

Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., Mccarry, C., Nurse, M., Hare, T. A., Marcus, D. J., Westerlund, A., Casey, B. J. & Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research, 168,* 242-249.

Toulouse, E. & Pieron, H. (1982). *Toulouse-Pieron: prueba perceptiva y de atención*. Madrid: Tea-Ediciones.

Townsend, L. A. & Norman, R. M. (2004). Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics, 4,* 61-68.

Trandafir, A., Méary, A., Schürhoff, F., Leboyer, M. & Szöke, A. (2006). Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophrenia Research, 81,* 217-226.

Tsuang, M. T. & Owen, M. J. (2002). Molecular and population genetics of schizophrenia. En E. K. Davis, D. Charney, J. T. Coyle y C. Nemeroff, *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress* (pp. 671-687). New York: Lippincott Williams & Wilkins.

Tuulio-Henrikson, A. (2005). *Cognitive dysfunction in schizophrenia: a familial and genetic approach.* Tesis doctoral no publicada. Universidad de Helsinki, Helsinki.

Turetsky, B. I., Kohler, C. G., Indersmitten, T., Bhati, M. T., Charbonnier, D. & Gur, R. C. (2007). Facial emotion recognition in schizophrenia: when and why does it go awry?. *Schizophrenia Research, 94,* 253-263.

Usall, J., Haro, J. M., Ochoa, S., Márquez, M. & Araya, S. (2002). Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 106,* 337-342.

van Erp, T. G., Saleh, P. A., Huttunen, M., Lönnqvist, J., Kaprio, J., Salonen, O., Valanne, L.,Poutanen, V. P., Standertskjöld-Nordenstam, C. G. & Cannon, T. D. (2004). Hippocampal volumes in schizophrenic twins. *Archives of General Psychiatry, 61,* 346-353.

van Os, J. & Selten, J. P. (1998). Prenatal exposure to manternal stress and subsequent schizophrenia. The may 1940 invasion of the Netherlands. *British Journal of Psychiatry, 172,* 324-326.

van Os, J., Jones, P., Sham, P., Bebbington, P. & Murray, R. M. (1998). Risks factors for onset and persistence of psychosis. *Social psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 33,* 596-605.

van Os, J., Driessen, G., Gunther, N. & Delespaul, P. (2000). Neighbourhood variation in incidence of schizophrenia. Evidence for person-environment interaction. *British Journal of Psychiatry, 176,* 243-248.

van Os, J., Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R. V. & Vollebergh, W. V. (2003). Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis?. *American Journal of Psychiatry, 160,* 477-482.

van Os, J., Pedersen, C. B. & Mortensen, P. B. (2004). Confirmation of synergy between urbanicity and familiar liability in the causation of psychosis. American *Journal of Psychiatry, 161,* 2312-2314.

Van Snellenberg, J. X., Torres, I. J. & Thorton, A. E. (2006). Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology, 20,* 497-510.

Van Winkel, R., Myin-Germeys, I., De Hert, M., Delespaul, P., Peuskens, J. & Van Os, J. (2007). The association between cognition and functional outcome in first-episode patients with schizophrenia: mystery resolved?. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 116,* 119-124.

Vauth, R., Rüsch, N., Wirtz, M. & Corrigan, P. W. (2004). Does social cognitive influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia?. *Psychiatry Research, 128,* 155-165.

Vázquez, C., Nieto-Moreno, M., Cerviño, M. J. & Fuentenebro, F. (2006). Efectos del incremento de la demanda cognitiva en tareas de atención sostenida en los trastornos esquizofrénicos y la esquizotipia. *Psicothema, 18,* 221-227.

Vázquez-Barquero, J. L., Cuesta, M. J., Herrera, S., Lastra, I., Herrán, A. & Dunn, G. (1999). Cantabria first-episode schizophrenia study: tree-year follow-up. *British Journal of Psychiatry, 171,* 141-149.

Veen, N. D., Selten, J. P., van der Tweel, I., Feller, W. G., Hoek, H. W. & Kahn, R. S. (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 161,* 501-506.

Veling, W., Susser, E, van Os, J., Mackenbach, J. P., Selten, J. P. & Hoek,, H. W. (2008). Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *American Journal of Psychiatry, 165,* 66-73.

Velligan, D. I., Mahurin, R. K., Diamond, L., Hazleton, B. C., Eckert, S. L. & Miller, A. L. (1997). The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 25,* 21-31.

Velligan, D. I., Bow-Thomas, C. C., Mahurin, R. K., Miller, A. L. & Halgunseth, L. C. (2000). Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia?. *Journal of Nervous and Mental Disease, 188,* 518-524.

Velligan, D. I., Newcomer, J. W., Pultz, J., Csernansky, J. G., Hoff, A. L., Mahurin, R. K. & Miller, A. L. (2002). Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol?. *Schizophrenia Research, 53,* 239-248.

Velligan, D. I., DiCocco, M., Bow-Thomas, C., Cadle, C., Glahn, D. C., Miller, A. L., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., McKenzie, C. A. & Crismond, M. L. (2004). A brief cognitive assessment for use with schizophrenia patients in community clinics. *Schizophrenia Research, 71,* 273-283.

Ventura, J., Nuechterlein, K., Subotnik, K. L., Hardesty, J. P. & Mintz, J. (2000). Life events can trigger depressive exacerbation in the early course of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 109,* 139-144.

Verdoux, H., Tournier, M. & Cougnard, A. (2005). Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophrenia Research, 79,* 69-75.

Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Ochoa, S., Haro, J. M., Dolz, M., Usall, J., Cervilla, J. & Grupo NEDENA. (2006). Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients?. *Schizophrenia Research, 87,* 246-253.

Voruganti, L. N. P., Heslegrave, R. J. & Awad, A. G. (1997). Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry, 42,* 1006-1071.

Walker, E. & Harvey, P. (1986). Positive and negative symptoms in schizophrenia: attentional performance correlates. *Psychopathology, 19,* 294-302.

Wang, K., Fan, J., Dong, Y., Wang, C-Q., Lee, T. M. C. & Posner, M. I. (2005). Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 78,* 235-241.

Wechsler, D. (2002a). *WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos - III*. Madrid: Tea-Ediciones.

Wechsler, D. (2002b). *WMS-III. Escala de Memoria de Wechsler - III*. Madrid: Tea-Ediciones.

Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry, 57,* 907-913.

Weiss, A. P., Zalesak, M., DeWitt, I., Goff, D., Kunkel, L. & Hecjers, S. (2004). Impaired hippocampal function during the detection of novel words in schizophrenia. *Biological Psychiatry, 55,* 668-675.

Weiss, E. M., Kohler, C. G., Brensinger, C. M., Bilker, W. B., Loughead, J., Delazer, M. & Nolan, K. A. (2007). Gender differences in facial emotion recognition in persons with chronic schizophrenia. *European Psychiatry, 22,* 116-122.

Weiss, E. M., Siedentopf, C., Golaszewski, S., Mottaghy, F. M., Hofer, A., Kremser, C., Felber, S. & Fleischhacker, W. W. (2007). Brain activation patterns during a selective attention test: a functional MRI study in healthy volunteers and unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Research, 154,* 31-40.

Wellman, H. M., Cross, D. & Watson, J. (2001). Meta-analysis of theory-of-mind development: the truth about false belief. *Child Development, 72,* 655-684.

Welsh, M. C., Pennington, B. F., Ozonoff, S., Rouse, B. & McCabe, E. R. (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Development, 61,* 1697-1713.

Wexler, B. E., Stevens, A. A., Bowers, A. A., Sernyak, M. J. & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 55,* 1093-1096.

Whalley, H. C., Simonotto, E., Flett, S., Marshall, I., Ebmeier, K. P., Owens, D. G., Goddard, N. H., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. M. (2004). fMRI correlates of state and trait effects in subjects at genetically enhanced risk of schizophrenia. *Brain, 127,* 478-490.

Williams, J., Spurlock, G., Holmans, P., Mant, R., Murphy, K., Jones, L., Cardno, A., Asherson, P., Blackwood, D., Muir, W., Meszaros, K., Aschauer, H., Mallet, J., Laurent, C., Pekkarinen, P., Seppala, J., Stefanis, C. N., Papadimitriou, G. N., Macciardi, F., Verga, M., Pato, C., Azevedo, H., Crocq, M. A., Gurling, H. & Owen MJ. (1998). A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Molecular Psychiatry, 3,* 141-149.

Wilk, C. M., Gold, J. M., Bartko, J. J., Faith, D., Fenton, W. S., Knable, M., Randolph, C. & Buchanan, R. W. (2002). Test-retest stability of the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 159,* 838-844.

Wilk, C. M., Gold, J. M., Humber, K., Dickerson, F., Fenton, W. S. & Buchanan, R. W. (2004). Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for repeatable battery for the assessment of neuropsychological status. *Schizophrenia Research, 70,* 175-186.

Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N. & Buchanan, R. W. (2005). No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology, 19,* 778-786.

Wimmer, H. & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition, 13,* 103-128.

Wong, A. H. C. & Van Tol, H. H. M. (2003). Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 27,* 269-306.

Wood, S. J., Pantelis, C., Proffitt, T., Phillips, L. J., Stuart, G. W., Buchanan, J. A., Mahony, K., Brewer, W., Smith, D. J. & McGorry, P. D. (2003). Spatial working memory ability is a marker of risk for psychosis. *Psychological Medicine, 33,* 1239-1247.

Wykes, T. (1994). Predicting symptomatic and behavioural outcomes of community care. *British Journal of Psychiatry, 165,* 486-492.

Wykes, T., Katz, R., Sturt, E. & Hemsley, D. (1992). Abnormalities of response processing in a chronic psychiatric group. A possible predictor of failure in rehabilitation programmes?. *British of Journal Psychiatry, 160,* 244-252.

Wykes, T., Hamid, S. & Wagstaff, K. (2001). Theory of mind and executive functions in the non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 49* (Suppl), 148.

Xu, M. Q., Sun, W. S., Liu, B. X., Feng, G. Y., Yu, L., Yang, L ., He, G., Sham, P., Susser, E., St Clair, D. & He, L. (2009). Prenatal Malnutrition and Adult Schizophrenia: Further Evidence From the 1959-1961 Chinese Famine. *Schizophrenia Bulletin, 35,* 568-576.

Yuii, K., Suzuki, M. & Kurachi, M. (2007). Stress sensitization in schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1113,* 276-290.

Zalla, T., Bouchilloux, N., Labruyere, N., Georgieff, N., Bougerol, T. & Franck, N. (2006). Impairment in event sequencing in disorganised and non-disorganised patients with schizophrenia. *Brain Research Bulletin, 68,* 195-202.

8. Tablas

Tabla 1. Deterioro en áreas cognitivas específicas

Estudios	**Muestra**	**Tipo de estudio**	**Resultados: áreas con deterioro**
Keefe et al (2006)	n = 1460	Estudio transversal sin grupo control	Velocidad de procesamiento, Vigilancia, Memoria operativa, Aprendizaje verbal y Razonamiento
Dillon et al (2005)	n = 12	Estudio transversal con grupo control	Atención, Memoria, Lenguaje y Funcionamiento ejecutivo
Krabbendam, Arts, van Os y Aleman (2005)		Meta-análisis	Velocidad de procesamiento, Memoria verbal, Memoria visual, Memoria operativa, y Funcionamiento ejecutivo
Brickman et al (2004)	n = 29	Estudio transversal con grupo control	Atención, Aprendizaje verbal y Funcionamiento ejecutivo
Nuechterlein et al (2004)		Meta-análisis	Velocidad de procesamiento, Atención y Vigilancia, Memoria operativa, Aprendizaje verbal, Aprendizaje visual, y Razonamiento y resolución de problemas
Soriano et al (2004)		Meta-análisis	Memoria semántica y Memoria operativa
Friis et al (2002)	n = 219	Estudio transversal sin grupo control	Memoria operativa, Funcionamiento ejecutivo, Aprendizaje verbal y Motricidad
Goldberg y Green (2002)		Meta-análisis	Atención, Memoria verbal y Memoria operativa
Gur et al (2001b)	n = 121	Estudio transversal con grupo control	Atención, Memoria y Funcionamiento ejecutivo
Weickert et al (2000)	n = 117	Estudio transversal con grupo control	Atención y Vigilancia, Memoria operativa y Funcionamiento ejecutivo
Bilder et al (2000)	n = 55	Estudio transversal con grupo control	Memoria, Funcionamiento ejecutivo y Motricidad
Mojtabai et al (2000)	n = 102	Estudio transversal con grupo control	Atención y Vigilancia, Memoria y Funcionamiento ejecutivo
Mohamed et al (1999)	n = 94	Estudio transversal con grupo control	Atención, Vigilancia, Memoria, Velocidad de procesamiento, Aprendizaje, Funcionamiento ejecutivo y Cognición social
Rund y Borg (1999)		Meta-análisis	Atención, Memoria y Funcionamiento ejecutivo
Palmer et al (1997)	n = 171	Estudio transversal con grupo control	Aprendizaje verbal

Tabla 2. Baterías en formato lápiz y papel

Nombre de la Batería	**Áreas cognitivas valoradas**	**Pruebas correspondientes**
MCCB	Velocidad de procesamiento	*Fluencia verbal*: categorías, nombres de animales durante 1 minuto. *Clave de números*: versión incluida en la BACS. *Trail Making Test, forma A*.
	Atención y Vigilancia	*CPT*: versión pares idénticos.
	Memoria operativa	**Test Letra-Número.** *Series espaciales*: incluida en la Escala de Memoria de Wechsler.
	Aprendizaje verbal	**Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins.**
	Aprendizaje visual	*Test Breve de Memoria Visuoespacial* (BVMT).
	Razonamiento y resolución de problemas	*Laberintos*: incluida en la Neuropsychological Assessment Battery.
	Cognición social	*Test de Inteligencia Emocional Mayer-Salovey-Caruso*: modulo de manejo de emociones.
BCA	Fluencia verbal	*Letras y categorias.*
	Atención	**Trail Making Test, forma A.**
	Funcionamiento ejecutivo	**Trail Making Test, forma B.**
	Aprendizaje verbal	**Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins.**
BACS	Atención y velocidad de procesamiento	*Clave de números.*
	Memoria verbal	*Lista de palabras*: aprendizaje de una lista de 15 palabras en 5 ensayos.
	Memoria operativa	*Series de Dígitos*: el sujeto debe repetir los números en orden creciente.
	Fluencia verbal	*Letras y categorías*: se usa una letra y 2 categorías, con 60 segundos para cada ensayo.
	Funcionamiento ejecutivo	*Torre de Londres.*
	Velocidad motora	Los sujetos disponen de 60 segundos para meter todas las piezas que puedan en un cubo de un total de 100.

Tabla 2 (continuación)

RBANS	Atención	*Series de Dígitos en orden directo.* *Clave de números.*
	Memoria inmediata	*Lista de palabras*: aprendizaje de una lista de 10 palabras en 4 ensayos. *Memoria de textos*: con 12 elementos clave. 2 repeticiones.
	Lenguaje	*Denominación de 10 imágenes.* *Fluencia verbal*: con una categoría (frutas y vegetales en la forma A, y animales en un zoo en la forma B) y 60 segundos.
	Capacidad visuoespacial	*Copia de 10 figuras geométricas.* *Orientación de líneas.*
	Memoria diferida	Se valora mediante la repetición de pruebas ya usadas durante el test, en concreto: *lista de palabras, memoria de textos, y copia de figuras*.
SCIP	Velocidad de procesamiento	*Versión de Clave de números, con símbolos morse*
	Memoria de trabajo	*Versión del Test de Trigramas Consonantes de Brown-Peterson*
	Fluidez verbal	*Versión del COWAT*
	Aprendizaje verbal	*Versión del Test de Aprendizaje Verbal de Rey*
CATIE	Velocidad de procesamiento	*COWAT.* *Fluencia verbal*: categorías (animales, frutas, verduras). *Tablero con ranuras*: insertar 25 piezas en las ranuras de un tablero con la mano dominantes, en dos intentos de 45 segundos cada uno. *Clave de números*: versión incluida en el WAIS.
	Vigilancia	*CPT*: versión pares idénticos.
	Razonamiento	*WCST.*
	Aprendizaje verbal	*Test de Aprendizaje verbal de Hopkins.*
	Memoria operativa	*Test Letra-Número.* *Memoria operativa visuoespacial*: prueba informatizada.

Tabla 3. Baterías informatizadas

Nombre de la Batería	**Áreas cognitivas valoradas**	**Pruebas correspondientes**
CogLab	Atención	*"Parpadeo" atencional*: es una variante del CPT. *Detección del cambio*. *Efecto Simon*. *Señal espacial*. *Test Stroop*.
	Percepción	*Movimiento aparente*. *Interferencia de Garner*. ***Ilusión de Muller-Lyer*** *Detección de la señal*: es una variante del CPT. *Búsqueda visual*.
	Memoria operativa	La batería CogLab incluye cuatro pruebas para valorar la memoria operativa, que son variantes de las series de dígitos en orden directo.
	Toma de decisiones	*Monty Hall*: adaptación de un concurso televisivo. *Toma de decisiones*. *Decisiones arriesgadas*. *Razonamiento típico*. *Tarea de selección de Wason*.
CANTAB	Test Introductorios	*Discriminación motora*. *Círculo grande/pequeño*.
	Atención	*Tiempo de reacción*. *Procesamiento rápido de información visual*: versión del CPT. *Emparejamiento con la muestra*.
	Memoria verbal	*Denominación verbal*. *Memoria de reconocimiento verbal*: versión del CVLT.
	Memoria visual	*Emparejamiento con la muestra demorado*. *Aprendizaje de pares asociados*. *Memoria de reconocimiento de patrones*. *Memoria de reconocimiento espacial*.

Tabla 3 (continuación)

	Memoria operativa y Funcionamiento ejecutivo	*Clasificación de dimensiones*: versión del WCST. *"Medias" de Cambridge*: versión de la Torre de Londres.. *"Medias" de Cambridge de un toque*: variante de la prueba anterior. *Series espaciales*: prueba similar a las series de dígitos. *Memoria operativa espacial*.
	Toma de decisiones	*Go – No go afectivo*: variante del CPT. *Juego de apuestas de Cambridge*: variante de los juegos de azar. *Tarea de información de muestras*: prueba del mismo tipo que la anterior. *Tarea de señal de parada*.
Mindstreams	Velocidad de procesamiento	*Velocidad de procesamiento de la información*.
	Atención	*Go – No-go*: variante del CPT. *Juego de "captura"*.
	Memoria	*Test de Memoria verbal*. *Test de Memoria no verbal*.
	Funcionamiento ejecutivo	*Versión informatizada del Test Stroop* *Resolución de problemas*: versión informatizada del Test de Matrices Progresivas de Raven.
	Percepción visual	*Imágenes Visuo-Espaciales*: mediante escenas de la vida cotidiana valora la capacidad del sujeto para juzgar la forma, el tamaño y la profundidad.
	Lenguaje	*Test de Rima verbal*. *Denominación verbal*.
	Habilidades Motoras	*Velocidad de toque*: hay que presionar el botón izquierdo del ratón tantas veces como sea posible en un tiempo de 12 segundos.
CNS	Atención	*Test de Ejecución Continua de Penn*: versión del CPT. *Versión informatizada del Test Stroop*.
	Memoria y Aprendizaje verbal	*Test de Memoria Verbal de Penn*: variante del CVLT.
	Memoria y Aprendizaje visual	*Test de Memoria Facial de Penn*. *Test de Aprendizaje de Objetos Visuales*.

Tabla 3 (continuación)

	Lenguaje	*Test de Razonamiento Verbal de Penn*: 30 problemas de analogías verbales
	Funcionamiento ejecutivo	*Prueba de Abstracción-Inhibición y Memoria operativa*. *Test de Inhibición de Penn*. *Test de Matrices Progresivas de Raven*: versión informatizada.
	Capacidad visuoespacial	*Juicio de Orientación lineal*: el sujeto observa dos líneas formando un ángulo y debe indicar las líneas que se corresponden en una presentación sucesiva de ítems.
	Motricidad	*Pursuit Rotor Task*: el sujeto tiene que localizar un punto que se mueve alrededor del perímetro de un círculo en un total de 6 ensayos.
CogTest (pruebas que valoran las áreas incluidas en el proyecto MATRICS)	Velocidad de procesamiento	*Tiempo de reacción simple*. *Tiempo de reacción de elección*. *Clave de números*
	Atención y vigilancia	*Detección de estímulos diana*: similar a las pruebas de cancelación de letras. *CPT*: se utilizan tres versiones diferentes de esta prueba. *Prueba de atención sostenida*.
	Memoria operativa	*Series de Dígitos*. *Prueba de n-back*. *Memoria operativa de objetos*. *Memoria operativa espacial*.
	Aprendizaje verbal	*Lista de palabras*: el sujeto debe repetir una lista de 16 palabras presentadas de manera auditiva en un máximo de 5 ensayos
	Aprendizaje visual	*Memoria facial*.
	Razonamiento y resolución de problemas	*Versión informatizada del Test Stroop* *Respuestas contrarias* *Flexibilidad cognitiva*: estas dos pruebas son similares al WCST.
	Habilidades lingüísticas y espaciales	*Tarea de seguimiento*. *Go – No-go*.
	Velocidad motora y lateralidad	*Velocidad de toque*.

Tabla 4. Características de la muestra

	n = 100	n = 82 [a]	n = 18 [b]		
Variable	Media ± Desviación típica			t	p
Edad	38.66 ± 10.74	38.17 ± 9.38	40.89 ± 15.70	-.972	.334
Años de educación	12.04 ± 3.89	12.06 ± 4.14	11.93 ± 2.69	.116	.908
Edad de inicio de la enfermedad	24.08 ± 7.58	24.08 ± 7.22	24.07 ± 9.44	.007	.995
Años de evolución de la enfermedad	13.19 ± 8.03	13.32 ± 8.16	12.53 ± 7.59	.345	.731
Sexo					
Varón	59	48	11		
Mujer	41	34	7		
Grupos de edad					
18-29	17	14	3		
30-39	40	33	7		
40-49	31	27	4		
50-65	12	8	4		
Estado civil					
Soltero	69	56	13		
Con pareja	15	12	3		
Separado / Viudo	16	14	2		
Años de evolución					
< 5	17	13	4		
5-10	26	22	4		
> 10	57	47	10		

[a] Pacientes de los Centros de Rehabilitación Psicosocial

[b] Pacientes del Hospital Aita-Menni

Tabla 5. Batería Neuropsicológica Santander

Área evaluada	Pruebas	Descripción
Atención selectiva	Dígitos directos	Series que van de 3 a 9 dígitos. Cada dígito permanece un segundo en pantalla. Repetición inmediata.
Vigilancia	Versión del CPT	Presionar la barra espaciadora cuando la letra "A" aparece en pantalla. Hay tres condiciones de administración.
Velocidad de procesamiento	Tiempo de reacción	Presionar la barra espaciadora cuando la pantalla cambia de color azul a rojo. 20 ensayos con tiempos de presentación aleatorios.
Memoria operativa	Dígitos inversos	Series que van de 2 a 8 dígitos. Similar a dígitos directos.
Memoria verbal	Lista de palabras	Se presenta una lista de 10 palabras durante 30 segundos. Después de 60 segundos se valora la memoria verbal mediante preguntas guía.
Aprendizaje verbal	Lista de animales	Se presenta una lista de 10 animales, a razón de uno por segundo, y después de cada presentación se pide al sujeto que repita aquéllos que recuerda.
Funcionamiento ejecutivo	Fluencia verbal fonológica	Palabras que empiecen por la letra "C" en un minuto.
	Fluencia verbal semántica	Nombres de frutas en un minuto.
	Torre de Londres	Variante de la Torre de Londres original.
Razonamiento no verbal	Historietas	Se presentan tarjetas que cuentan una historia en un incorrecto. El sujeto debe indicar el orden correcto para que la historia tenga sentido.
Percepción de emociones	Batería NimStim Face Stimulus Set	Selección de 30 fotografías, 5 por cada emoción básica, del conjunto que compone la citada batería.
Teoría de la mente	Historias de primer y segundo orden	Se usan dos historias de primer orden y dos historias de segundo orden.

Tabla 6. Coeficiente de Correlación Intraclase de las pruebas de la Batería Santander

Pruebas	Valor CCI*	IC 95%**	Significación	Alfa
CPT aciertos	.94	.91 – .96	.000	.95
CPT errores	.78	.66 – .85	.000	.84
Tiempo de reacción	.94	.91 – .96	.000	.94
Dígitos directos	.83	.74 – .88	.000	.82
Dígitos inversos	.86	.80 – .91	.000	.87
Memoria verbal	.85	.78 – .90	.000	.86
Aprendizaje verbal	.90	.85 – .93	.000	.91
Palabras por "C"	.78	.68 – .85	.000	.79
Nombres de frutas	.75	.63 – .83	.000	.77
Torre de Londres puntuación	.93	.90 – .95	.000	.93
Torre de Londres tiempo	.85	.78 – .90	.000	.85
Historietas	.88	.82 – .92	.000	.89
Emociones: alegría	.78	.67 – .86	.000	.79
Emociones: tristeza	.89	.84 – .93	.000	.90
Emociones: enfado	.77	.66 – .85	.000	.77
Emociones: sorpresa	.80	.69 – .87	.000	.80
Emociones: miedo	.77	.65 – .85	.000	.77
Emociones: asco	.91	.86 – .94	.000	.92
Teoría mente 1º orden	.86	.80 – .91	.000	.86
Teoría mente: 2º orden	.89	.83 – .92	.000	.89
Sumatorio Teoría mente	.92	.88 – .94	.000	.92

* Valor del Coeficiente de Correlación Intraclase

** Intervalo de Confianza al 95%

Tabla 7. Rango de puntuaciones, media y desviación típica de cada prueba

Pruebas	Rango teórico	Rango real	Media	Desviación típica
CPT aciertos	0 – 61	29 – 61	52.82	7.81
CPT errores	N/A*	0 – 24	8.15	6.87
Tiempo de reacción	N/A	136 – 1782	397.17	260.76
Dígitos directos	0 – 9	3 – 8	4.96	1.17
Dígitos inversos	0 – 8	2 – 7	3.89	1.13
Memoria verbal	0 – 10	1 – 10	5.91	1.92
Aprendizaje verbal	0 – 100	41 – 99	81.54	13.20
Palabras por "C"	N/A	4 – 26	13.43	4.50
Nombres de frutas	N/A	4 – 19	11.83	3.02
Torre de Londres puntuación	0 – 18	3 – 18	12.77	4.81
Torre de Londres tiempo	0 – 30	6 – 30	21.96	5.73
Historietas	0 – 12	2 – 12	8.41	2.42
Emociones: alegría	0 – 5	3 – 5	4.74	0.46
Emociones: tristeza	0 – 5	0 – 5	3.09	1.53
Emociones: enfado	0 – 5	0 – 5	4.28	0.92
Emociones: sorpresa	0 – 5	0 – 5	3.93	1.16
Emociones: miedo	0 – 5	0 – 5	2.60	1.35
Emociones: asco	0 – 5	0 – 5	3.53	1.57
Teoría mente 1º orden	0 – 2	0 – 2	1.36	0.75
Teoría mente: 2º orden	0 – 2	0 – 2	0.72	0.81
Sumatorio teoría mente	0 – 4	0 – 4	2.08	1.32

* En el rango teórico N/A (no aplicable) significa que en esa prueba no hay una puntuación máxima establecida

Tabla 8. Baremos comparativos para cada prueba

	Puntuaciones centiles										
	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	99
Vigilancia aciertos	29	41	45	47	52	56	58	59	60	–	61
Vigilancia errores	0	1	2	3	5	6	9	11	15	19	24
Tiempo de reacción	136	188.2	215.6	266	290	308	324	409	551.6	729	1779
Dígitos directos	3	4	–	–	–	5	–	6	–	7	8
Dígitos inversos	–	2	3	–	4	–	–	–	5	–	7
Memoria verbal	1	3	4	5	6	–	7	–	8	–	10
Aprendizaje verbal	41	58	70	76	82	86	89	91	92	94	99
Palabras por "C"	4	8	10	11	12	13	14	16	17	20	26
Nombres de frutas	4	8	9	10	11	12	12	14	14	16	19
Torre de Londres puntuación	3	6	6	8	13.8	15	16	17	18	18	18
Torre de Londres tiempo	6	13	16	21	22	23	24	25	26	28	30
Historietas	2	5	6	7	8	9	10	10	10	11	12
Emociones: alegría	3	4	4	–	–	–	–	–	–	–	5
Emociones: tristeza	0	–	1	2	–	3	–	4	–	–	5
Emociones: enfado	0	3	–	–	4	–	–	–	–	–	5
Emociones: sorpresa	0	2	3	–	–	4	–	–	–	–	5
Emociones: miedo	0	1	–	2	–	3	–	–	4	–	5
Emociones: asco	0	1	2	3	–	4	–	–	–	–	5
Teoría mente 1º orden	0	–	1	–	–	–	–	–	–	–	2
Teoría mente: 2º orden	0	–	–	–	–	–	1	–	–	–	2
Sumatorio teoría mente	0	–	1	–	2	–	–	3	–	–	4

Tabla 9. Porcentaje de pacientes con un rendimiento inferior, mínimo, medio y máximo utilizando baremos normalizados en el Test Barcelona

	Percentiles	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95
TEST BARCELONA	INFERIOR	MINIMO		MEDIO					MAXIMO		
Dígitos directos	8.6%	39.5%				42%				9.9%	
Dígitos inversos	42%	25.9%				30.9%				1.2%	
	42%					11.2%				8.4%	
Fluencia verbal "P"	45.3%	38.4%				26.7%				8%	
Fluencia verbal animales	40%	20%				30%					
Memoria de textos	50%					13.7%					
Memoria de textos preguntas	46.3%	30%				10%					
Memoria de textos diferida	58.8%	36.3%				16.4%					
Memoria textos dif. preguntas	35.4%					20.3%				1.3%	
Aprendizaje de palabras		43.7%									
		23.8%									
		43%									

Tabla 10. Porcentaje de pacientes con un rendimiento inferior, mínimo, medio y máximo utilizando baremos para población con esquizofrenia en la Batería Neuropsicológica Santander

	Percentiles	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95
Batería Neuropsicológica Santander	INFERIOR	MINIMO		MEDIO					MAXIMO		
Dígitos directos	7.1%					62.6%				30.3%	
Dígitos inversos	12.1%					65.7%				22.2%	
	9.1%					57.5%				21.2%	
Fluencia verbal "C"	6.1%	12.2%				47.5%				30.1%	
Fluencia verbal frutas	4%	16.2%				58.4%				19.4%	
Memoria verbal	7.1%					51.6%				23.2%	
Aprendizaje verbal		18.2%									
		18.1%									

Tabla 11. Correlación de Spearman entre las pruebas de la Batería Santander y las pruebas del Test Barcelona.

Test Barcelona	**Batería Santander**	Dígitos directos	Dígitos inversos	Palabras por C	Nombres de frutas	Memoria verbal	Aprendizaje verbal
Dígitos directos		.600**					
Dígitos inversos			.689**				
Palabras por P				.582**	.262*		
Palabras por P en 1 minuto				.480**	.316**		
Nombres de animales				.521**	.491**		
Memoria verbal inmediata						.560**	
Memoria verbal inm. preguntas						.606**	
Memoria verbal diferida						.425**	
Memoria verbal dif. Preguntas						.475**	
Aprendizaje de palabras							.721**

* $p < 0.5$, ** $p < .001$

Tabla 12. Correlación de Spearman entre las pruebas de la Batería Santander

Pruebas	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20
P1		-.536**	-.283**	.338**	347**	.161	.390**	228*	.087	223*	.048	.304**	-.115	.171	.152	070	.019	.212	.208	.068
P2	-.536**		-.026	-.330*	-.209	-.008	-.237*	-.134	-.180	-.001	-.163	-.170	.112	-.133	-.080	-.135	.066	-.187	-.024	-.209
P3	-.283**	-.026		-.111	-.442**	-.280**	-.244*	-.323**	-.218*	-.292**	-.065	-.299**	-.012	-.281**	-.259*	-.167	-.269*	-.451**	-.436**	-.267**
P4	.338**	-.330*	-.111		.473**	.368**	.435**	.426**	.223*	.108	.294*	.229*	.023	.191	.144	.263*	.102	.174	.206*	.164
P5	.347**	-.209	-.442**	.473*		.419**	.334**	.390**	.231*	.402**	.312**	.261**	-.018	.284**	.253*	.118	.160	.341**	.248*	.155
P6	.161	-.008	-.280**	.368**	.419**		.410**	.461**	.371**	.249*	.048	.331**	-.025	.303**	.190	.324**	.001	.349**	.159	.199*
P7	.390**	-.237*	-.244*	.435**	.334**	.410**		.382**	.141	.334**	.301**	.479**	-.091	.325**	.176	.157	.193	.318**	.305**	.235*
P8	.228*	-.134	-.323**	.426**	.390**	.461**	.382**		.428**	.291**	.235*	.378**	-.036	.341**	.245*	.238*	.115	.329**	.230*	.314**
P9	.087	-.180	-.218*	.223*	.231*	.371**	.141	.428**		.183	.192	.180	-.036	.263*	.127	.160	.183	.147	.185	.324**
P10	.223*	-.001	-.292**	.108	.402**	.249*	.334**	.291**	.183		.834**	.498**	.017	.048	-.033	.031	.073	.297**	.193	.081
P11	.048	-.163	-.065	.294*	.312**	.048	.301**	.235*	.192	.834**		.364**	.039	-.027	-.168	-.020	-.048	.078	.111	-.132
P12	.304**	-.170	-.299**	.229*	.261**	.331**	.479**	.378**	.180	.498**	.364**		.066	.305**	.262*	.219*	.146	.442**	.391**	.262**
P13	-.115	.112	-.012	.023	-.018	-.025	-.091	-.036	-.036	.017	.039	.066		-.062	.043	.093	-.096	.112	.144	.030
P14	.171	-.133	-.281**	.191	.284**	.303**	.325**	.341**	.263*	.048	-.027	.305**	-.062		.319**	.316**	.159	.452**	.322**	.431**
P15	.152	-.080	-.259*	.144	.253*	.190	.176	.245*	.127	-.033	-.168	.262*	.043	.319**		.250*	.145	.348**	.217*	.177
P16	.070	-.135	-.167	.263*	.118	.324**	.157	.238*	.160	.031	-.020	.219*	.093	.316**	.250*		-.076	.353**	.334**	.368**
P17	.019	.066	-.269*	.102	.160	.001	.193	.115	.183	.073	-.048	.146	-.096	.159	-.145	.076		.249*	.011	.052
P18	.212	-.187	-.451**	.174	.341**	-349**	.318**	.329**	.147	.297**	.078	.442**	.112	.452**	.348**	.353**	.249*		.198	.363**
P19	.208	-.024	-.436**	.206*	.248**	.159	.305**	.230*	.185	.193	.111	.391**	.144	.322**	.217*	.334**	.011	.198*		.444**
P20	.068	-.209	-.267**	.164	.155	.199*	.235*	.314**	.324**	.081	-.132	.262**	.030	.431**	.177	.368**	.052	.363**	.444**	

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

P1: CPT aciertos, P2: CPT errores, P3: Tiempo de reacción, P4: Dígitos directos, P5: Dígitos inversos, P6: Memoria verbal, P7: Aprendizaje verbal, P8: Palabras por "C", P9: Nombres de frutas, P10: Torre de Londres, P11: Torre de Londres tiempo, P12: Historietas, P13: Alegría, P14: Tristeza, P15: Enfado, P16: Sorpresa, P17: Miedo, P18: Asco, P19: Teoría de la mente primer orden, P20: Teoría de la mente segundo orden.

Tabla 13. Correlación de Spearman entre la edad y las pruebas de la Batería Santander.

Batería Santander	**Edad**
CPT aciertos	.040
CPT errores	-.004
Tiempo de reacción	.286**
Dígitos directos	-.191
Dígitos inversos	-.198*
Memoria verbal	-.241*
Aprendizaje verbal	-.319**
Palabras por "C"	-.151
Nombres de frutas	-.279**
Torre de Londres	-.161
Torre de Londres tiempo	.090
Historietas	-.264**
Alegría	-.121
Tristeza	-.362**
Enfado	-.415**
Sorpresa	-.376**
Miedo	-.131
Asco	-.463**
Teoría de la mente primer orden	-.230*
Teoría de la mente segundo orden	-.372**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla 14. Puntuaciones medias en los síntomas de la escala PANSS (n = 82)

	Mínimo	Máximo	Media ± d.t.	Rango teórico
Escalas				
Escala Positiva	7	26	13,70 ± 6,45	7 – 49
Escala Negativa	8	35	17,51 ± 6,81	7 – 49
Psicopatología General	16	59	29,39 ± 10,02	16 – 112
Puntuación Total	34	106	60,61 ± 18,22	30 –210
Síntomas				
Delirios	1	6	2,85 ± 1,87	1 – 7
Desorganización conceptual	1	5	1,50 ± 1,02	1 – 7
Comportamiento alucinatorio	1	6	1,96 ± 1,42	1 – 7
Excitación	1	4	1,65 ± 1,09	1 – 7
Grandiosidad	1	3	1,26 ± 0,62	1 – 7
Suspicacia/perjuício	1	7	2,84 ± 1,84	1 – 7
Hostilidad	1	6	1,65 ± 1,20	1 – 7
Embotamiento afectivo	1	6	2,80 ± 1,62	1 – 7
Retraimiento emocional	1	6	2,89 ± 1,42	1 – 7
Contacto pobre	1	4	1,62 ± 1,00	1 – 7
Retraimiento social	1	6	3,32 ± 1,81	1 – 7
Dificultades en el pensamiento abstracto	1	6	3,23 ± 1,47	1 – 7
Ausencia de espontaneidad. y fluidez de la conversación	1	6	1,89 ± 1,22	1 – 7
Pensamiento estereotipado	1	5	1,76 ± 1,13	1 – 7
Preocupaciones somáticas	1	5	1,74 ± 1,13	1 – 7
Ansiedad	1	6	2,49 ± 1,35	1 – 7
Sentimientos de culpa	1	6	2,12 ± 1,56	1 – 7
Tensión motora	1	4	1,84 ± 1,11	1 – 7
Manierismos y posturas	1	4	1,16 ± 0,52	1 – 7
Depresión	1	6	2,18 ± 1,62	1 – 7
Retardo motor	1	5	2,04 ± 1,16	1 – 7
Falta de colaboración	1	6	1,32 ± 1,02	1 – 7
Inusuales contenidos del pensamiento	1	5	1,59 ± 1,06	1 – 7
Desorientación	1	5	1,22 ± 0,76	1 – 7
Atención deficiente	1	5	2,12 ± 1,15	1 – 7
Ausencia de juicio e introspección	1	7	2,89 ± 1,68	1 – 7
Trastornos de la volición	1	4	1,57 ± 0,95	1 – 7
Control deficiente de impulsos	1	5	1,78 ± 1,34	1 – 7
Preocupación	1	6	1,68 ± 1,18	1 – 7
Evitación social activa	1	6	1,65 ± 1,23	1 – 7

Tabla 15. Correlación de Spearman entre los síntomas de la PANSS y las pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander

Pruebas / Síntomas	Pr1	Pr2	Pr3	Pr4	Pr5	Pr6	Pr7	Pr8	Pr9	Pr10	Pr11	Pr12	Pr13	Pr14	Pr15	Pr16	Pr17	Pr18	Pr19	Pr20
Pos	.266*								266*											
Neg															-.299*					
P1	.279*					305**			.299**				-.315**							
P2							-.297*													
P3	.358**			.278*																
P4															.314**					
P6	.297*								.265*											
N2		373**													-.328**	-.302*				
N4															-.353**					
N5	-.307*			-.287*										-.273*		-.245*			-.399**	
N6	-.285**																			
N7					-.401**															
G2														.260*						
G7															-.279*					
G10				-.267*																
G11		.352**																		

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

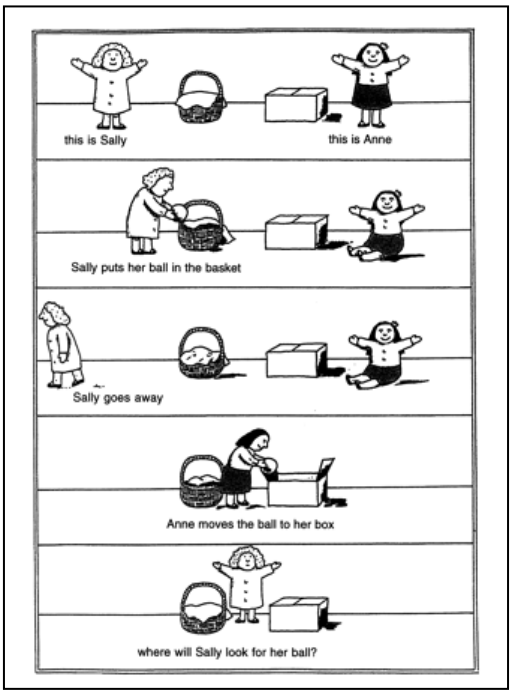
Pr1: CPT aciertos, Pr2: CPT errores, Pr3: Tiempo de reacción, Pr4: Dígitos directos, Pr5: Dígitos inversos, Pr6: Memoria verbal, Pr7: Aprendizaje verbal, Pr8: Palabras por "C", Pr9: Nombres de frutas, Pr10: Torre de Londres, Pr11: Torre de Londres tiempo, Pr12: Historietas, Pr13: Alegría, Pr14: Tristeza, Pr15: Enfado, Pr16: Sorpresa, Pr17: Miedo, Pr18: Asco, Pr19: Teoría de la mente primer orden, Pr20: Teoría de la mente segundo orden.

Pos: Escala positiva, Neg: Escala negativa, P1: Delirios, P2: Desorganización conceptual, P3: Comportamiento alucinatorio, P4: Excitación, P6: Suspicacia/perjuicio, N1: Embotamiento afectivo, N2: Retraimiento emocional, N4: Retraimiento social, N5: Dificultades en el pensamiento abstracto, N6: Ausencia de espontaneidad y fluidez en la conversación, N7: Pensamiento estereotipado, G2: Ansiedad, G7: Retardo motor, G10: Desorientación, G11: Atención deficiente.

10. Anexos

Anexo 1: Pruebas de Evaluación de Teoría de la Mente

1. Test de Sally y Anne



2. Ejemplos del Test de las Insinuaciones (Corcoran et al, 1995)

Historia 1

Marisa va a cuarto de baño para darse una ducha. Ana acaba de darse un baño. Marisa se da cuenta de que el cuarto de baño está sucio, así que llama a Ana y le dice:

"¿No pudiste encontrar el limpiador, Ana?"

PREGUNTA: ¿Qué quiere decir realmente Marisa cuando dice esto?

Historia 2

Javier va al supermercado con su madre. Llegan a la sección de chucherías y Javier dice:

"Mira, esos caramelos parecen riquísimos"

PREGUNTA: ¿Qué quiere decir realmente Javier cuando dice esto?

3. Ejemplo de Historias de Sullivan et al (1994)

El cumpleaños y el cachorro.

Esta noche es el cumpleaños de Sally, y su abuela la va a sorprender con un cachorro. La abuela ha escondido el cachorro en un cobertizo del jardín. Sally dice: "Abuela, espero de verdad que me regales un cachorro por mi cumpleaños". Recuerda que la abuela quiere sorprender a Sally con el cachorro, así que en vez de decirle que tiene el cachorro, la abuela dice: "lo siento Sally, no te voy a regalar un cachorro, pero te voy a regalar un gran juguete"

Preguntas de control:

- ¿es verdad que la abuela le va a regalar un juguete a Sally?
- ¿le dijo la abuela a Sally que le iba a comprar un juguete?
- ¿por qué le dijo la abuela que le iba a comprar un juguete?

Ahora Sally le dice a su abuela: "voy fuera a jugar". Sally sale al jardín y decide coger su bicicleta del cobertizo. En el cobertizo, Sally encuentra el cachorro para su cumpleaños. Sally piensa: "la abuela no me ha comprado un juguete, en realidad ella me ha comprado el cachorro". La abuela no ha visto que Sally ha entrado al cobertizo y ha encontrado el perro.

Preguntas de control:

- ¿sabe Sally que su abuela le ha comprado un cachorro para su cumpleaños?
- ¿sabe la abuela que Sally ha visto el cachorro en el cobertizo?

Ahora, el teléfono suena. Es el abuelo de Sally para preguntar a qué hora es la fiesta de cumpleaños. El abuelo le pregunta a la abuela: "¿sabe Sally lo que de verdad le vas a regalar por su cumpleaños?

Pregunta de valoración de ignorancia de segundo orden:

- ¿qué responde la abuela?

Elección forzada:

- La abuela dice "Sally sabe / o no sabe lo que le voy a regalar"

Repetición de ayuda:

- recuerda que la abuela no sabe que Sally vio lo que le había comprado para su cumpleaños

Entonces, el abuelo pregunta a la abuela: ¿qué cree Sally que en realidad le vas a regalar?

Pregunta de valoración de falsa creencia de segundo orden:

- ¿qué responde la abuela?

Pregunta de razonamiento:

- ¿por qué responde eso?

4. Ejemplos de Historias de Happé (1993)

Historia 1

Tom y Bill están discutiendo sobre un tema. Bill no está escuchando nada de lo que dice Tom, y Tom se está sintiendo muy molesto por ello. Tom dice: "Bill, estoy muy contento de que escuches mi opinión sobre este tema" (ironía)

Preguntas de valoración:

- ¿qué quiere decir Tom?
- ¿quiere decir que Bill no está escuchando, o que sí?

La madre, que estaba escuchando la conversación de los dos chicos, dijo: "Bill, realmente a veces eres una apisonadora" (metáfora)

Preguntas de valoración:

- ¿qué quiso decir la madre?
- ¿quiso decir que Bill está escuchando o que no?

Historia 2

Roberto nunca podía tomar una decisión sobre nada, así que cuando Ian y Carol le preguntaron si le gustaría ir al cine esa tarde, Roberto no podía decidirse. Tardó tanto tiempo en tomar una decisión, que para cuando decidió ir al cine, ya se habían perdido media hora de la película. Carol le dice a Roberto: "Eres un barco sin capitán" (metáfora)

Preguntas de valoración:

- ¿qué quiere decir Carol?
- ¿quiere decir que Roberto es bueno tomando decisiones o que no?

Ian dijo: "Roberto, eres realmente bueno tomando decisiones" (ironía)

Preguntas de valoración:

- ¿qué quiere decir Ian?
- ¿quiere decir que Roberto es bueno tomando decisiones o que no?

5. Ejemplo de *Faux Pas* (metedura de pata)

"Mark le cuenta a su amigo Joe que le han regalado muchos regalos en su cumpleaños. Mark invita a Joe a su habitación para que vea todos los regalos. Ya dentro, Mark, sin saberlo, coge el regalo que le ha hecho Joe, y dice: ¿te puedes creer que alguien traiga un regalo tan ridículo para un cumpleaños?".

Pregunta de control:

- ¿qué le está enseñando Mark a Joe?

Pregunta de detección de la metedura de pata:

- ¿alguien dijo algo incorrecto o inadecuado?

Preguntas de comprensión de la metedura de pata:

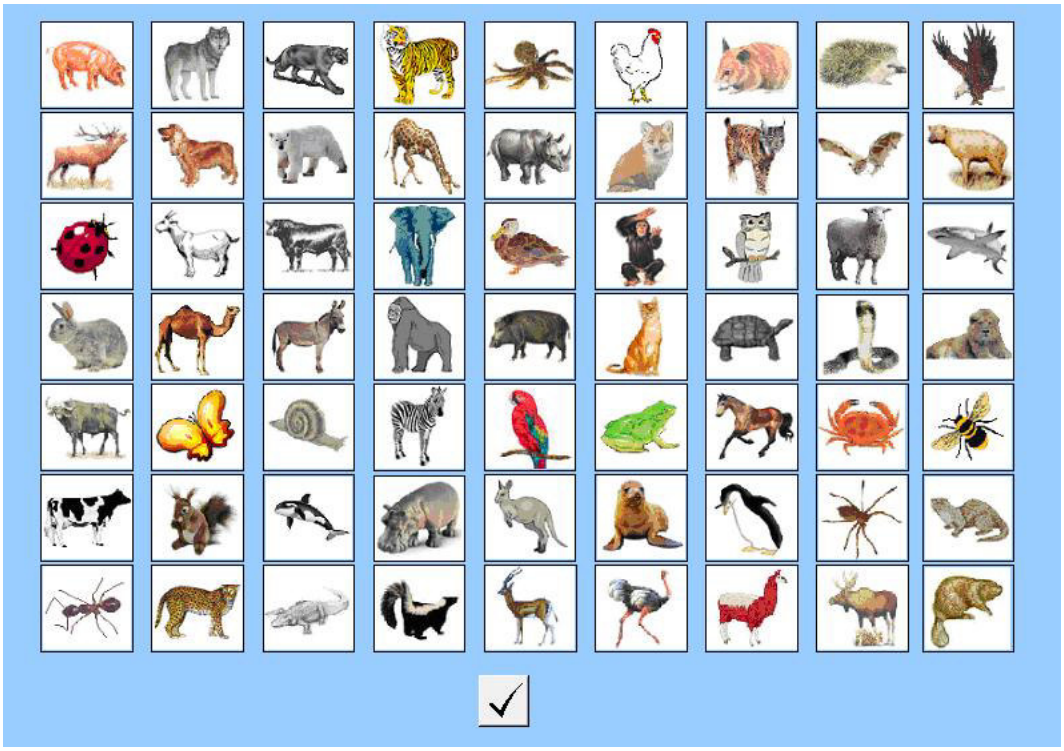
- ¿quién dijo algo que no debería haber dicho?, ¿por qué?, ¿por qué crees que lo dijo?

Finalmente hay una **pregunta que mide la comprensión empática**:

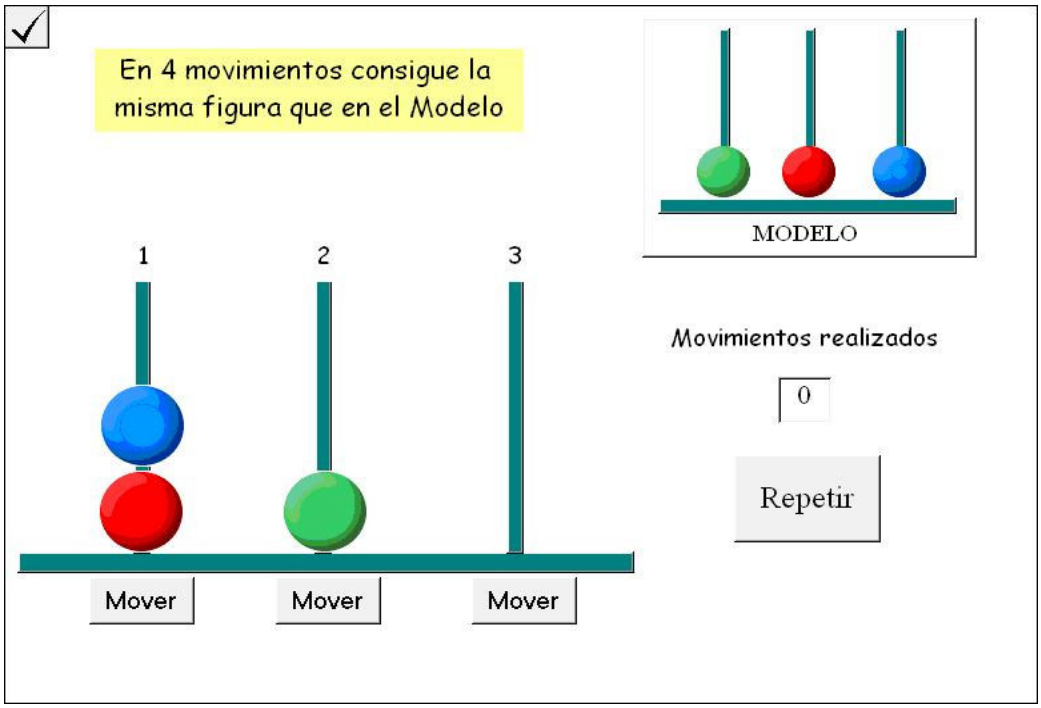
- ¿cómo se pudo sentir Joe?

Anexo 2. Ejemplos de pruebas de la Batería Neuropsicológica Santander

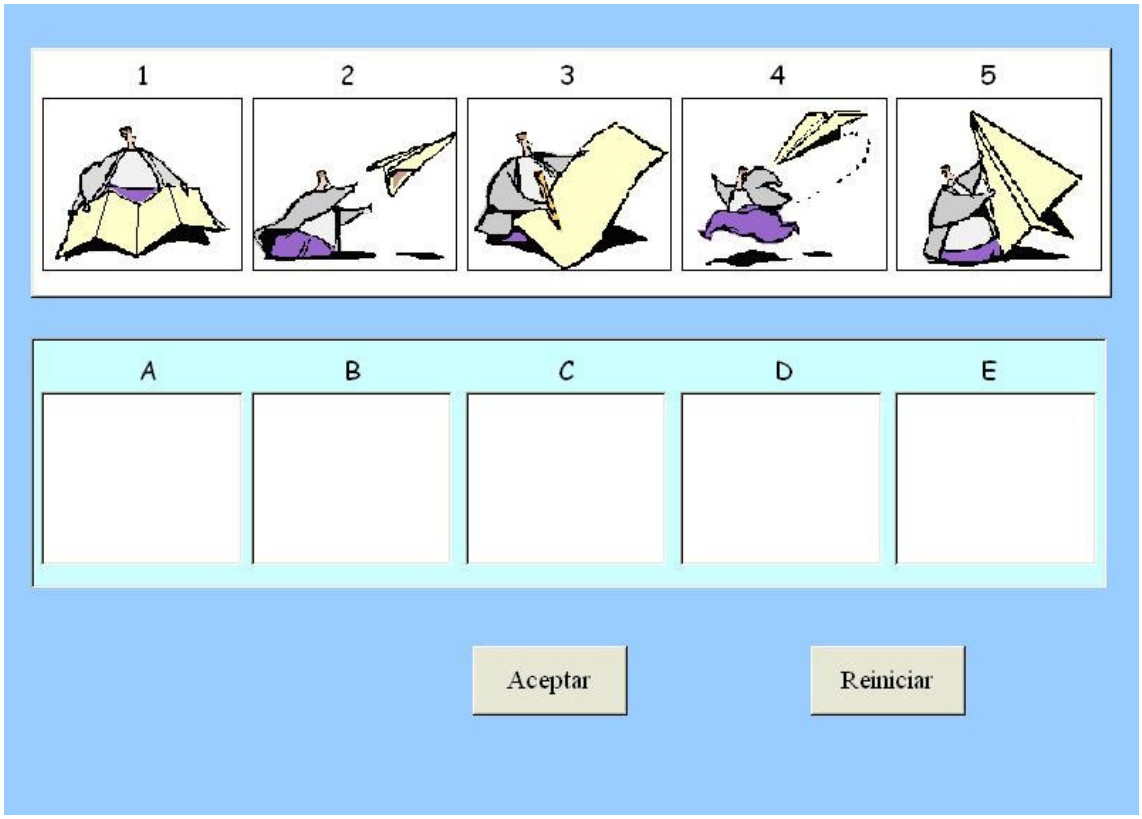
Panel de respuesta de la prueba de Aprendizaje Verbal



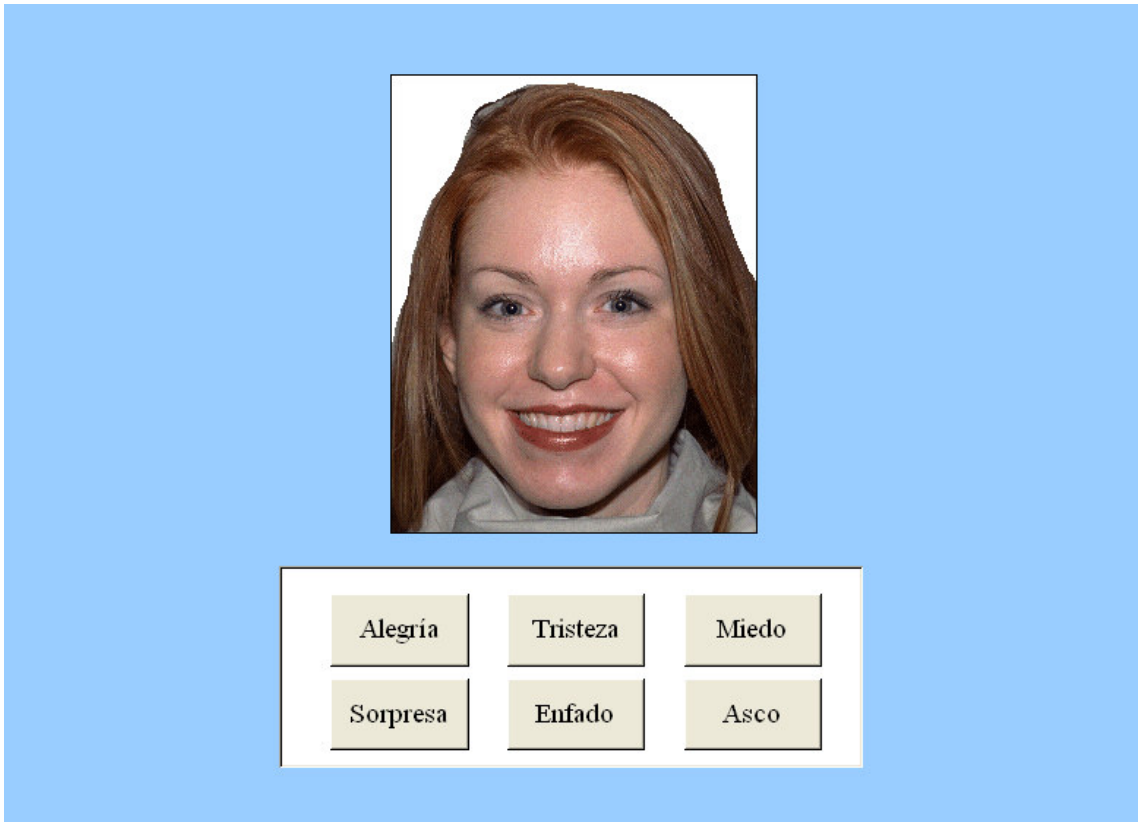
Ejemplo de un ejercicio de la Torre de Londres



Ejemplo de la prueba de Historietas



Ejemplo de la prueba de Percepción de Emociones



Prueba de Teoría de la Mente

Las dos historias de primer orden son las siguientes:

Historia 1

"Laura le ha pedido a su marido, Pedro, que recoja una camisa en la tintorería cuando vuelva del trabajo. Laura quiere ponerse mañana esa camisa para ir a una comida con sus amigas. Pablo ha salido del trabajo y se ha olvidado de la camisa. Al llegar a casa, Laura le ha preguntado por la camisa y Pablo le ha contestado que no ha podido recogerla porque la tintorería estaba cerrada. ¿Por qué le ha dicho Pablo que la tintorería estaba cerrada?".

Se puntúa como correcta cualquier respuesta que implique el conocimiento de que Pablo ha mentido para intentar librarse de la regañina de Laura. Se toma como incorrecta cualquier respuesta que no precise la intención de Pablo de que Laura no le regañe. Si el paciente dice solamente que Pablo ha mentido, se le puede preguntar para qué cree que lo ha hecho.

Historia 2

"Un niño juega con un oso de peluche y, después de un rato, un adulto guarda el oso en una caja azul en presencia del niño. Se pide al niño que salga de la sala, y se cambia el oso de peluche a una caja roja. Cuando el niño vuelva a entrar en la sala, ¿en qué caja buscará el oso de peluche?, ¿por qué?".

En esta historia la respuesta de que el niño buscará el oso de peluche en la caja azul sólo se toma como correcta si al preguntarle el por qué, el paciente explica que el niño no sabe que se ha cambiado de caja. Respuestas del tipo: "porque el azul es más bonito", o "porque el azul le llama más la atención", se consideran incorrectas.

Las historias que valoran la teoría de la mente de segundo orden son:

Historia 1

"María y Pedro han quedado a las 5 en el cine. María le ha pedido a Pedro que sea puntual, porque a veces llega bastante tarde. Pedro ha salido de su casa a las 4, ha cogido el coche y se ha visto atrapado en un atasco enorme. María ha llegado puntual. Mientras esperaba a Pedro, se ha encontrado con una amiga que le ha contado lo del atasco. Al final, Pedro ha llegado al cine una hora tarde. ¿Estará María enfadada? ¿Pensará Pedro que María está enfadada?, ¿por qué?".

Las respuestas correctas son aquellas que den a entender que Pedro pensará que María sí está enfadada porque él no sabe que se ha encontrado con una amiga. Al ser una historia de segundo orden, se valora la capacidad del paciente de analizar las creencias de una segunda persona (Pedro) sobre las creencias o estados emocionales de una tercera persona (María), teniendo en cuenta que hay información que Pedro no maneja, pero que el paciente sí. Respuestas que no tengan en cuenta que Pedro no sabe que María se ha encontrado con una amiga se evaluarán como incorrectas: "Pedro pensará que sí está enfadada porque llega tarde", "Pedro pensará que María no está enfadada porque ya le conoce".

Historia 2

"Ana y Juan son compañeros de clase. Juan le ha preguntado a Ana si quiere ir con él al cine. Ana le ha respondido que no puede porque tiene una comida familiar. Cuando ha llegado a casa, su madre le ha dicho a Ana que la comida se había dejado para otro día. Ana no ha podido avisar a Juan porque no tiene su teléfono, así que ha salido con otros amigos. Han ido a un bar y Ana se ha encontrado con Juan. Al verle, Ana se ha puesto roja y ha sentido vergüenza. ¿Por qué ha sentido vergüenza Ana?"

Como en el caso anterior, se valora la capacidad del paciente para ver que él tiene información sobre un personaje (Ana en este caso) que el otro personaje (Juan) desconoce. Por tanto, las respuestas correctas son aquellas que dan a entender que Ana siente vergüenza porque cree que Juan pensará que le ha mentido, que le ha puesto una excusa, o que no quería quedar con él, y al encontrarse le ha cogido en la mentira.

Respuestas de otro tipo son incorrectas: “Ana siente vergüenza porque Juan le gusta”, “porque le ha mentido”, o “por el calor”.

Anexo 3. Plantilla del Test Barcelona

PRUEBAS DEL TEST BARCELONA

Fecha de evaluación: ..... Edad: .....

Nombre y Apellidos: .....

Marcar la que corresponda: ☐ 1ª Evaluación ☐ Evaluación Re-Test

---

1. Dígitos

DIRECTOS		INVERSOS	
4-7-3	3	5-2	2
5-8-6	3	7-9	2
6-1-5-3	4	2-6-3	3
7-4-9-2	4	8-4-7	3
2-7-1-3-4	5	6-1-4-9	4
3-2-9-5-8	5	4-7-6-3	4
1-3-7-2-4-9	6	3-5-8-2-6	5
8-5-2-4-3-7	6	1-3-9-4-5	5
9-6-4-1-8-3-5	7	9-8-1-5-3-6	6
6-9-8-7-2-5-4	7	4-7-2-6-1-9	6
3-5-7-6-1-8-2-9	8	8-6-5-7-2-4-3	7
4-9-1-7-2-5-3-8	8	2-5-9-1-4-8-6	7
2-6-3-5-8-1-7-9-4	9	7-4-6-8-9-3-1-2	8
5-1-9-7-4-6-3-8-2	9	3-7-1-5-4-2-8-6	8

☐ directos

☐ inversos

---

2. Memoria Verbal

☐ Evocación ☐ Preguntas

INMEDIATO

Texto A + Texto B

TEXTO A: Una mujer / anciana / tenía una gallina / que ponía huevos de oro/ Como la mujer quiso tener pronto mucho oro/ mató a la gallina / la abrió/ para ver qué tenía dentro / y vio que era una gallina como las demás.

Evocación inmediata	Preguntas	Respuestas
1. 0 0.5 1	¿Qué persona sale en la historia?	1. 0 0.5 1
2. 0 0.5 1	¿Qué edad tenía, aproximadamente?	2. 0 0.5 1
3. 0 0.5 1	¿Qué animal sale en la historia?	3. 0 0.5 1
4. 0 0.5 1	¿Cómo eran los huevos que ponía?	4. 0 0.5 1
5. 0 0.5 1	¿Quería tener mucho oro la mujer?	5. 0 0.5 1
6. 0 0.5 1	¿Qué hizo con la gallina?	6. 0 0.5 1
7. 0 0.5 1	¿Qué hizo después de matarla?	7. 0 0.5 1
8. 0 0.5 1	¿Por qué la abrió, qué quería saber?	8. 0 0.5 1
9. 0 0.5 1	¿Cómo era por dentro la gallina?	9. 0 0.5 1

TEXTO B: Juan García / de 63 años de edad / alcalde de Berga / provincia de Barcelona / cuando planificaba su campaña electoral / empezó a notar dolores en la espalda / Estuvo ingresado tres días / en el Hospital Clínico / para que le hicieran exploraciones médicas / Se le diagnosticó una enfermedad vírica inofensiva / Luego, con su mujer / Carmen / y sus hijos / Antonio y Tomás / continuaron la campaña.

Evocación inmediata	Peguntas	Respuestas
1. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaba el personaje que sale en la historia?	1. 0 0.5 1
2. 0 0.5 1	¿Qué edad tenía?	2. 0 0.5 1
3. 0 0.5 1	¿Cuál era su cargo? ¿Dónde?	3. 0 0.5 1
4. 0 0.5 1	¿En qué comarca (provincia) vivía?	4. 0 0.5 1
5. 0 0.5 1	¿Qué estaba haciendo o preparando?	5. 0 0.5 1
6. 0 0.5 1	¿Se encontraba bien de salud?	6. 0 0.5 1
7. 0 0.5 1	¿Lo llevaron al hospital? ¿A cuál?	7. 0 0.5 1
8. 0 0.5 1	¿Cuántos días estuvo ingresado?	8. 0 0.5 1
9. 0 0.5 1	¿Para hacerle qué le llevaron al hospital?	9. 0 0.5 1
10. 0 0.5 1	¿Qué le diagnosticaron?	10. 0 0.5 1
11 0 0.5 1	¿Qué otros familiares salen en la historia?	11 0 0.5 1
12. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaba su mujer?	12. 0 0.5 1
13. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaban sus hijos?	13. 0 0.5 1
14. 0 0.5 1	¿Qué hicieron después de salir del hospital?	14. 0 0.5 1

---

3. Evocación Categorial

- Nombres de animales (1 minuto) ☐

- Palabras iniciadas con "P" (3 minutos) ☐ ☐

(en un minuto)

---

4. Memoria Verbal ☐ ☐

Evocación Preguntas

DIFERIDO (5 minutos, no leer historias)

TEXTO A: Una mujer / anciana / tenía una gallina / que ponía huevos de oro/ Como la mujer quiso tener pronto mucho oro/ mató a la gallina / la abrió/ para ver qué tenía dentro / y vio que era una gallina como las demás.

Evocación inmediata	Preguntas	Respuestas
1. 0 0.5 1	¿Qué persona sale en la historia?	1. 0 0.5 1
2. 0 0.5 1	¿Qué edad tenía, aproximadamente?	2. 0 0.5 1
3. 0 0.5 1	¿Qué animal sale en la historia?	3. 0 0.5 1
4. 0 0.5 1	¿Cómo eran los huevos que ponía?	4. 0 0.5 1
5. 0 0.5 1	¿Quería tener mucho oro la mujer?	5. 0 0.5 1
6. 0 0.5 1	¿Qué hizo con la gallina?	6. 0 0.5 1
7. 0 0.5 1	¿Qué hizo después de matarla?	7. 0 0.5 1
8. 0 0.5 1	¿Por qué la abrió, qué quería saber?	8. 0 0.5 1
9. 0 0.5 1	¿Cómo era por dentro la gallina?	9. 0 0.5 1

TEXTO B: Juan García / de 63 años de edad / alcalde de Berga / provincia de Barcelona / cuando planificaba su campaña electoral / empezó a notar dolores en la espalda / Estuvo ingresado tres días / en el Hospital Clínico / para que le hicieran exploraciones médicas / Se le diagnosticó una enfermedad vírica inofensiva / Luego, con su mujer / Carmen / y sus hijos / Antonio y Tomás / continuaron la campaña.

Evocación inmediata	Peguntas	Respuestas
1. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaba el personaje que sale en la historia?	1. 0 0.5 1
2. 0 0.5 1	¿Qué edad tenía?	2. 0 0.5 1
3. 0 0.5 1	¿Cuál era su cargo? ¿Dónde?	3. 0 0.5 1
4. 0 0.5 1	¿En qué comarca (provincia) vivía?	4. 0 0.5 1
5. 0 0.5 1	¿Qué estaba haciendo o preparando?	5. 0 0.5 1
6. 0 0.5 1	¿Se encontraba bien de salud?	6. 0 0.5 1
7. 0 0.5 1	¿Lo llevaron al hospital? ¿A cuál?	7. 0 0.5 1
8. 0 0.5 1	¿Cuántos días estuvo ingresado?	8. 0 0.5 1
9. 0 0.5 1	¿Para hacerle qué le llevaron al hospital?	9. 0 0.5 1
10. 0 0.5 1	¿Qué le diagnosticaron?	10. 0 0.5 1
11 0 0.5 1	¿Qué otros familiares salen en la historia?	11 0 0.5 1
12. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaba su mujer?	12. 0 0.5 1
13. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaban sus hijos?	13. 0 0.5 1
14. 0 0.5 1	¿Qué hicieron después de salir del hospital?	14. 0 0.5 1

---

5. Aprendizaje de Palabras

1. Casa										
2. Gato										
3. Puente										
4. Noche										
5. Pastel										
6. Mesa										
7. Bosque										
8. Mano										
9. Pera										
10. Aguja										
TOTALES										

PUNTUACIONES CENTILES

Menor de 50 años

PRUEBA	Percentiles	10 20	30 40 50 60 70	80 90 95	PD
	INFERIOR	MINIMO	MEDIO	MAXIMO	
Dígitos directos	0 2 4	5	6 7	8 9	
Dígitos inversos	0 2 3	4	5 6	7 8	
Memoria textos	0 3 5 7 10	11	14 17 18 19	20 21 22-23	
Memoria textos preguntas	0 4 7 11 14	15 17	18 19 20 21	22 23	
Memoria textos diferida	0 3 5 8 10	11 14	16 18 19	20 21 22-23	
Memoria textos dif preg	0 4 7 11 14	15	18 19 20	21 23	
Evocación categorial anim	0 4 8 12 15	16 18	20 23 25	28 30 31 +	
Evocación categorial "p"	0 6 12 18 23	24 29	32 35 36 37 38	40 45 46 +	
Aprendizaje de palabras	0 19 37 56 74	75 80	85 89 90 94	95 96 98-99	

Edad entre 50 y 70 años y con menos de 5 años de escolaridad

PRUEBA	Percentiles	10 20	30 40 50 60 70	80 90 95	PD
	INFERIOR	MINIMO	MEDIO	MAXIMO	
Dígitos directos	0 2	3	4	5 6-9	
Dígitos inversos	0	2	3	4 5-8	
Memoria textos	0 2 3 5 6	7 9	12 13	14 15-23	
Memoria textos preguntas	0 2 4 6 8	15 17	18 19 20 21	22 23	
Memoria textos diferida	0 2 3 4 5	6 8	10 12 13 14	15 16-23	
Memoria textos dif preg	0 2 3 4 6	7 11	14 15 16 18 19	20 23	
Evocación categorial anim	0 3 5 7 9	10 11	12 13 14 15 18	20 22 23 +	
Evocación categorial "p"	0 3 6 9 11	12	14 15 16 19	22 29 35 +	
Aprendizaje de palabras	0 16 33 49 66	67 70	73 74 76 77 79	80 85 91-99	

Edad entre 50 y 70 años y entre 5 y 12 años de escolaridad

PRUEBA	Percentiles	10 20	30 40 50 60 70	80 90 95	PD
	INFERIOR	MINIMO	MEDIO	MAXIMO	
Dígitos directos	0 2 3	4	5 6	7-9	
Dígitos inversos	0 2		3 4	5-8	
Memoria textos	0 3 5 7 9	10 12	13 14 15 17	20 21-23	
Memoria textos preguntas	0 4 6 9 11	12 14	15 17 18 19	20 22-23	
Memoria textos diferida	0 3 5 8 10	11	12 13 14 15 16	17 20 23	
Memoria textos dif preg	0 3 6 9 12	13	14 15 16 18 19	20 23	
Evocación categorial anim	0 3 6 9 11	12 13	14 15 18 19	21 23 +	
Evocación categorial "p"	0 4 7 10 13	14 16	19 21 23 25 28	32 36 44 +	
Aprendizaje de palabras	0 18 35 47 69	70 77	78 79 81 85 89	91 95 98-99	

Edad entre 50 y 70 años y más de 12 años de escolaridad

PRUEBA	Percentiles	10 20	30 40 50 60 70	80 90 95	PD
	INFERIOR	MINIMO	MEDIO	MAXIMO	
Dígitos directos	0 2 3	4	5 6	7-9	
Dígitos inversos	0 2		3 4	5-8	
Memoria textos	0 3 5 7 9	10 12	13 14 15 17	20 21-23	
Memoria textos preguntas	0 4 6 9 11	12 14	15 17 18 19	20 22-23	
Memoria textos diferida	0 3 5 8 10	11	12 13 14 15 16	17 20 23	
Memoria textos dif preg	0 3 6 9 12	13	14 15 16 18 19	20 23	
Evocación categorial anim	0 3 6 9 11	12 13	15 16 17 20	23 25 + 25	
Evocación categorial "p"	0 4 7 10 17	18 27	30 31 41 42	45 46 + 46	
Aprendizaje de palabras	0 11 22 33 44	45 72	80 92 93	95-99	