

Trastornos Neurocognitivos en la Esquizofrenia

Gricel Orellana V., MD/ Andrea Slachevsky Ch., MD, PhD | Universidad de Chile · Chile

Resumen

La esquizofrenia (EQZ) es una enfermedad mental de alta prevalencia (1%). Es una de las enfermedades mentales más invalidantes dado que se inicia en etapas precoces del ciclo vital (la adolescencia) y que se asocia a un deterioro cognitivo y social importante. Tiene un carácter crónico y no existe hasta ahora un tratamiento que logre la remisión absoluta de la enfermedad.

La literatura reciente ha procurado caracterizar la prevalencia, el grado y la naturaleza de las anormalidades neuropsicológicas en esta enfermedad. No obstante, no está claro los procesos cognitivos disfuncionales a la base de las diferentes anormalidades neuropsicológicas. Por lo que, ha sido difícil determinar las bases neurobiológicas de los trastornos observados. Los paradigmas neurocognitivos están siendo utilizados en forma creciente para estudiar la EQZ. Tales paradigmas utilizan tests experimentales y clínicos para caracterizar mejor las anormalidades cognitivas en esta enfermedad. Este acercamiento difiere de las investigaciones psicológicas previas, por el uso de pruebas neurocognitivas validadas en poblaciones con lesiones cerebrales o por estudios con neuroimágenes funcionales en controles sanos. El estudio de los rendimientos de los pacientes con EQZ en las pruebas neurocognitivas ha permitido identificar déficit cognitivos centrales que podrían explicar una proporción significativa de la morbilidad social y vocacional en esta enfermedad. El objetivo de esta revisión es describir estos estudios, los cuales han contribuido a hacer inferencias de sistemas neurales disfuncionales en la EQZ.

Abstract

Schizophrenia is a mental disease of high prevalence (1%). It is one of the mental diseases more invalidants since one begins in precocious stages of the vital cycle (adolescence) and that are associated to important cognitive and social deterioration. It has a chronic character and it does not exist now until a treatment that obtains the absolute remission of the disease. Recent literature has tried to characterize the prevalence, the degree and the nature of the neuropsychological abnormalities in this disease, but the organization of the human brain during the accomplishment of cognitives functions in the EQZ to a large extent is not known. Of the previous thing, the neurocognitives paradigms are in favor being used in increasing form to study the EQZ. Such experimental and clinical paradigms use tests to characterize better the cognitives abnormalities in this disease. This approach differs from previous psychological investigations, by the use of validated neurocognitives tests in populations with cerebral injuries or by functional studies with neuroimagens in healthy controls. The study of the yields of the patients with EQZ in the neurocognitives tests has allowed to identify central cognitives deficits that could explain a significant proportion of the social and vocational morbidity in this disease. It is the objective of this revision is to describe these studies, which have contributed to make inferences of disfunctionals neural systems in the EQZ.

I. Introducci3n

La EQZ es uno de los problemas de salud p3blica m3s importantes que enfrenta la sociedad humana. Afecta al 1% de la poblaci3n mundial, generalmente se inicia en la adolescencia y en la edad adulta joven y persiste para toda la vida del paciente, es m3s frecuente y severa en hombres. La enfermedad se asocia a un deterioro psicosocial importante. La mayor!a de la gente que desarrolla esquizofrenia no puede volver al trabajo o retomar sus estudios y no logran establecer interacciones sociales normales. Adicionalmente, un 10% de los pacientes con EQZ se suicida. Los tratamientos disponibles en los 3ltimos a3os reducen este sufrimiento, pero dos tercios de los que desarrollen EQZ requieren asistencia continua de los sistemas p3blicos de salud. Los costos para la sociedad son millonarios (Rossler et al. 2005).

Esta enfermedad mental se manifiesta con signos y s!ntomas que abarcan el rango entero de la actividad mental humana, tales como la capacidad de pensar en forma creativa, de tener relaciones sociales cercanas con otros seres humanos, de utilizar el lenguaje y expresar ideas con claridad o para experimentar y expresar una variedad de emociones. La gente con EQZ es atormentada por experiencias intrusivas tales como percepciones sin objeto real (alucinaciones auditivas) o creencias de que fuerzas externas los est3n persiguiendo o da3ando (delirios) (Andreasen 2000). Los s!ntomas cl!nicos de la EQZ se han agrupado en tres s!ndromes (Kuperberg and Heckers 2000):

- i) Distorsi3n de la realidad o s!ntomas positivos caracterizados por delirios y alucinaciones
- ii) Empobrecimiento psicomotor, que incluye los s!ntomas “negativos” de la EQZ tales como el aislamiento social, el aplanamiento afectivo, la alogia, la apat!a y el retardo psicomotor,
- iii) S!ntomas desorganizados caracterizados por un discurso desorganizado y conductas desorganizadas, es decir no adaptado al cumplimiento de una meta.

Seg3n la importancia de los s!ntomas, la EQZ se clasifica en paranoide, catat3nica, desorganizada e indiferenciada.

La etiolog!a de la EQZ actualmente no est3 clara y es motivo de intensa investigaci3n en diferentes dominios de la neurobiolog!a. Como muchas enfermedades comunes, la EQZ tendr!a una etiolog!a multifactorial.

Los esfuerzos en identificar la fisiopatolog!a de la EQZ se centran actualmente en varias l!neas generales de investigaci3n: (i) examen del mecanismo de la acci3n de las drogas que alivian los s!ntomas, (ii) examen de anormalidades neuroanat3micas en los cerebros de los pacientes, (iii) examen de los genes que confieren susceptibilidad a padecer EQZ, (iv) examen de etiolog!as ambientales y (v) examen de las alteraciones neuropsicol3gicas.

La neuropsicolog!a es la rama de la neurociencias que estudia los trastornos cognitivos secundarios a lesiones o disfunciones cerebrales e intenta establecer el sustrato neuroanat3mico de las funciones cognitivas y del comportamiento (Lezak 1995). El principal m3todo de la neuropsicolog!a es el lesional, que consiste en el estudio del rendimiento de pacientes con lesiones o disfunciones cerebrales en evaluaciones que reflejen el funcionamiento cognitivo.

La neuropsicolog!a y los paradigmas neurocognitivos est3n siendo utilizados en forma creciente para estudiar la EQZ con el objetivo de identificar las estructuras y sistemas cerebrales disfuncionales que subtienden los trastornos cognitivos y conductuales de esta enfermedad. (Heinrichs and Zakzanis 1998). Estos paradigmas neurocognitivos utilizan tests experimentales y cl!nicos para caracterizar mejor las anormalidades cognitivas y difieren de las investigaciones psicol3gicas previas, por el uso de pruebas neurocognitivas validadas en poblaciones con lesiones cerebrales o por estudios con neuroim3genes funcionales en controles sanos (Pantelis et al. 2002). El estudio de los rendimientos de los pacientes con EQZ en las pruebas neurocognitivas ha permitido identificar d3ficit cognitivos centrales que podr!an explicar una proporci3n significativa de la morbilidad social y vocacional en esta enfermedad (Addington and Addington 1999; Dickerson et al. 1999). Tal como mencion3bamos, estos estudios tambi3n han contribuido a hacer inferencias sobre los sistemas neurales disfuncionales en la EQZ (Goldberg and Gold 2000). En este art!culo, haremos una revisi3n de las principales alteraciones neuropsicol3gicas de la EQZ terminando con una breve presentaci3n de los sistemas neurales disfuncionales en la EQZ y de los modelos neurocognitivos que intentan explicar esas alteraciones.

II. Alteraciones neuropsicol3gicas en la EQZ.

Las anormalidades cognitivas fueron tempranamente observadas por los investigadores de la EQZ. Kraepelin, en 1919, comentaba que la “eficacia mental est3 siempre disminuida en un grado considerable. Los pacientes est3n distra!dos, inatentos y no pueden mantener el pensamiento en su mente”. En la d3cada de los 40, preneuroleptica, Rapaport describi3 que los pacientes rend!an peor que los controles en pruebas que evaluaban juicio, concentraci3n, capacidad de planificar y anticipar junto con un deterioro en la formaci3n de conceptos y en la memoria. Hunt y Cofer en 1944 observaron que el cociente intelectual (CI) de los EQZ era m3s bajo que el de controles normales. Malec en 1978 revis3 una serie de estudios en que usaban amplias bater!as neuropsicol3gicas y que demostraban que los EQZ cr3nicos no pod!an ser discriminados confiablemente de poblaciones con lesiones cerebrales. Posteriormente se relacion3 la ejecuci3n deteriorada en el test de Wisconsin con la hipoactivaci3n de la corteza prefrontal, medida con t3cnicas de neuroim3gen funcional. Los estudios neuropsicol3gicos han mostrado que los s!ntomas cl!nicos m3s prominentes exhibidos

por los pacientes con EQZ incluyen: distracción, pérdida de asociaciones y comportamiento desorganizado o socialmente inadecuado (Braver et al. 1999; Goldberg and Gold 2000).

Tres preguntas fundamentales han guiado los estudios sobre la cognición en la esquizofrenia:

- A. ¿Cuál es la frecuencia y la característica de los trastornos cognitivos en los pacientes con EQZ?
- B. ¿Los trastornos cognitivos son una consecuencia de la enfermedad o son secundarios al uso de neurolépticos?
- C. ¿Los trastornos cognitivos varían de acuerdo al tipo clínico de la esquizofrenia?

¿Cuál es la frecuencia y la característica de los trastornos cognitivos en los pacientes con EQZ?

La literatura reciente ha procurado caracterizar la prevalencia, el grado y la naturaleza de las anomalías neuropsicológicas en la EQZ. Los estudios son consistentes en que los pacientes con EQZ presentan un deterioro cognitivo en un 75% de los casos, el que afecta diversas funciones cognitivas. Estos déficits no son globales y generalizados, bien por el contrario, son selectivos y específicos, manifestando por diversos patrones de asociaciones y disociaciones de rendimientos en diferentes tareas cognitivas. (Kuperberg and Heckers 2000) Particularmente prominentes son los déficits en memoria (especialmente la memoria verbal), en atención y en las funciones ejecutivas. Adicionalmente, se han descrito trastornos en las habilidades motoras, el lenguaje y la eficiencia cognitiva global o inteligencia. Los déficits neuropsicológicos antes mencionados pueden estar disociados de los síntomas psiquiátricos y se han asociados a la disfunción social de la EQZ (Addington and Addington 1999; Donohoe and Robertson 2003; O'Carroll 2000).

A continuación, detallaremos los diferentes trastornos neuropsicológicos descritos en la EQZ.

1. Trastornos de los movimientos voluntarios:

Los movimientos voluntarios e involuntarios anormales son frecuentes en la EQZ. Diversos estudios sugieren una función motora anormal independiente del efecto neuroléptico. Los pacientes tienden a ser más lentos en iniciar los movimientos, además cuando los pacientes realizan actos motores simples, tales como presionar un botón, este se ha caracterizado como anormalmente irregular. En tareas grafomotoras se han observado conductas motoras perseverativas. Hay evidencias electrofisiológicas que el procesamiento preparatorio voluntario, presente antes de la iniciación de un acto, está retardado en la EQZ.

Los trastornos motores han sido especialmente estudiados en el sistema oculomotor. Hace más de 80 años Difendorf y Dogde divulgaron que el seguimiento ocular estaba

deteriorado en la EQZ. Posteriormente esta observación se ha replicado numerosas veces. Los esquizofrénicos muestran varias anomalías cuando están concentrados en la acción de mirar un objeto, por ejemplo no pueden aparear bien su mirada con la velocidad del blanco. También muestran intrusión de movimientos sacádicos cuando deberían realizar un seguimiento visual homogéneamente. El seguimiento anormal se ha observado en EQZ crónica y de primer episodio y no está relacionado con el tratamiento neuroléptico. Varios grupos independientes han divulgado una frecuencia creciente del seguimiento visual anormal en los parientes de primer grado de EQZ, sugiriendo que las anomalías del movimiento ocular pueden ser un marcador de la vulnerabilidad a esta enfermedad. Además esta anomalía ha sido asociada con las pruebas neuropsicológicas frontales, sugiriendo que el déficit de los movimientos oculares puede ser otra manifestación de patología frontal en la EQZ (Goldberg and Gold 2000).

Finalmente, los pacientes con EQZ presentan rendimientos disminuidos en las formas más complejas de ejecución motora que implican un ajuste continuo para adaptarse a cambios del entorno (Fournier et al. 2001). Los EQZ tienen dificultades notables en supervisar sus propias acciones y fallan a menudo en corregir sus errores. Muchos de los temas que están bien desarrollados en la literatura de funciones cognitivas más complejas en EQZ se pueden detectar en el dominio motor. Por lo que se ha hipotetizado que muchas de las anomalías en la EQZ estarían situadas primariamente en la etapa de preparación, de ejecución y de supervisión de la respuesta motora (Donohoe and Robertson 2003; Fournier et al. 2002; Fournier et al. 2001).

2. Trastornos de las funciones ejecutivas

El déficit cognitivo más comúnmente observado en la EQZ son los observados en los tests neuropsicológicos de funciones ejecutivas. En efecto, estas pruebas miden la habilidad para planificar, organizar o para generar estrategias nuevas para resolver problemas, exigiendo que la información meta-relacionada se deba representar y actualizar apropiadamente.

Cada uno de aquellos diferentes procesos cognitivos depende de la función normal de la corteza prefrontal (CPF). Los EQZ muestran déficit en tareas que miden conceptualización, planificación, flexibilidad cognitiva, coordinación de tareas duales, capacidad para resolver problemas complejos y memoria de trabajo (MT). Los déficits en la MT visoespaciales, tales como las de respuesta retardada, y en MT verbal son un hallazgo prominente y fundamental en la EQZ. Los estudios en neuroimágenes funcionales muestran un compromiso en la CPF dorsolateral en tests de MT en EQZ (Callicott et al. 2003). Los EQZ presentan déficit en la flexibilidad cognitiva, evidenciados en tareas tales como el WCST y el Trail Making Test B. Los pacientes esquizofrénicos, al igual que los pacientes con lesiones frontales tienen dificultades para inhibir respuestas aprendidas previamente y como consecuencia ellos son

incapaces para cambiar su atención a los estímulos relevantes, cometiendo errores de perseveración. Los pacientes también exhiben alteraciones en las tareas que miden capacidad de planificación, tal como La Torre de Londres. Finalmente, investigaciones recientes con paradigmas de tareas duales han proporcionado evidencias que los pacientes presentan rendimientos disminuidos cuando tienen que realizar dos tareas simultáneamente o alternar entre dos tareas diferentes (Goldberg and Gold 2000). Desde el punto de vista cognitivo, las lesiones del circuito orbitofrontal se han asociado con un deterioro en las tareas “responder-no responder” (*Go-NoGo*), indicando una incapacidad para suprimir una respuesta inapropiada, rendimientos disminuidos en tareas de toma de decisión (especialmente cuando están implicadas variables emocionales) y en tareas de autorregulación del comportamiento. Lesiones de este circuito también causan una disminución de la capacidad de identificar olores. Existen limitados estudios que exploren este circuito en la EQZ, aunque se ha demostrado en esta población cierto déficit en la identificación de olores. El estudio de la toma de decisiones ha arrojado resultados contradictorios: en un estudio con pocos pacientes, los rendimientos de los EQZ no diferían de los controles, pero en un otro más reciente, los pacientes presentaban rendimientos disminuidos (Ritter et al. 2004).

Tal como hemos revisados, los trastornos en las pruebas ejecutivas aplicadas a esquizofrénicos son consistentes con la evidencia derivada en neuroimágenes funcionales que han mostrado una hipofunción de la CPF durante la realización de dichas tareas. No obstante, tal como explicaremos a continuación no se puede afirmar que la disfunción en los tests ejecutivos es atribuible a una patología exclusiva de la CPF. Los trastornos en las funciones ejecutivas son considerado un elemento central de la clínica de la EQZ y se ha sugerido que los síntomas negativos se explicarían por esa disfunción ejecutiva (Donohoe and Robertson 2003).

44

3. Trastornos de la memoria

Trastornos de intensidad moderada a severa en el aprendizaje verbal y en la memoria son unos de los hallazgos más consistentes en la EQZ (Bowie and Harvey 2005). La memoria se divide en varios subsistemas:

- i) la memoria declarativa o explícita que contiene los hechos del mundo y los acontecimientos personales del pasado que es necesario recuperar de manera consciente para recordarlos. La memoria declarativa se divide, a su vez, en la memoria episódica declarativa, también llamada memoria contextualizada en el tiempo y espacio, que contiene la información relativa a sucesos acontecidos en un momento y lugar determinados y la memoria semántica, que contiene información que no está contextualizada en el tiempo y espacio como el significado de las palabras y/o capacidad de reconocer objetos y/o seres vivos y el uso o función de los objetos y/o seres vivos
- ii) la memoria implícita o procedural que corresponde al

aprendizaje y conservación de destrezas y habilidades, como peinarse o montar en bicicleta. Estos procedimientos se automatizan y no precisan de una ejecución consciente.

La memoria episódica explícita y el aprendizaje verbal se evalúa solicitándole al sujeto aprender nueva información, sea escuchando una historia breve (aprendizaje de un párrafo o prosa) o tratando de aprender una lista de palabras en varios ensayos sucesivos (aprendizaje en una serie de ensayos). El sujeto debe recordar los ítems previamente aprendido sea de manera espontánea (recuerdo diferido libre) o con la introducción de índices para facilitar la evocación de material previamente aprendida (recuerdo diferido con claves o facilitado) o se le solicita identificar las palabras previamente aprendidas dentro de una lista de palabras con distractores o palabras no aprendidas (reconocimiento diferido). Existe una importante variabilidad en las capacidades mnésicas de los pacientes con EQZ. En general se observan trastornos más severos en las capacidades mnésicas en comparación a otros dominios cognitivos. El patrón de trastorno se caracteriza por una disminución de las capacidades de aprendizaje y del recuerdo diferido y preservación del reconocimiento (Paulsen et al. 1995). En el aprendizaje se ha observado una aplicación deficiente de estrategias para memorizar información nueva.

Por ejemplo, muchas listas de palabras contienen palabras de una misma categoría semántica tal como prendas de vestir o frutas. El uso de esas categorías semánticas para codificar y recordar las palabras, en comparación a recordar las palabras según el orden de presentación en la lista a aprender, se traduce en una mayor eficiencia en el aprendizaje. Los EQZ no usan esas estrategias de aprendizaje de manera tan eficiente como controles sanos (Bowie and Harvey 2005). Otros procesos implicados en la capacidad de memorización tal como la tasa de olvido y la susceptibilidad a la interferencia parecen estar preservados (Kim et al. 2004). Además del trastorno en el aprendizaje de lista de palabras, los EQZ también presentan rendimientos disminuidos al recordar una prosa, tarea altamente dependiente del contexto, lo que se ha atribuido a una incapacidad de tratar el contexto y se ha relacionado con una disfunción frontal.

Los estudios sobre memoria visual se han limitado por el uso de tests visuales fácilmente verbalizados. Con el uso del aprendizaje de *aparear-asociado*, un test de memoria visual no verbalizable, en el cual se aparean patrones gráficos con localizaciones espaciales, se mostró que sólo los EQZ crónicos presentaban rendimientos disminuidos en relación a los controles. Este resultado sugiere la existencia de una disfunción hipocampal derecha en la EQZ, que se ha correlacionado con la existencia de una atrofia del hipocampo (Pantelis et al. 2002).

Diversos estudios han mostrado la existencia de un trastorno de la memoria semántica demencia (ver sección sobre trastornos del lenguaje en la EQZ). El grado de trastorno de la memoria semántica en algunos pacientes iguala a los trastornos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (McKay et al. 1996).

Tal como mencionábamos, otro componente fundamental de la memoria es la memoria implícita que interviene en el aprendizaje no conciente, por ejemplo la capacidad de aprendizaje, ítem específico al realizar tareas en las cuales los estímulos se han mostrado previamente de manera encubierta. Los EQZ exhiben una memoria implícita normal en tareas que implican la identificación de material perceptualmente degradado y en tareas semánticas (Goldberg and Gold 2000).

La memoria procedural, o capacidad de aprender destrezas y actos motores, está preservado o mínimamente alterado (Sharma and Antonova 2003). No está claro si el trastorno observado en la memoria procedural es secundario a la enfermedad o es un efecto adverso al tratamiento con neuroléptico (Sharma and Antonova 2003).

4. Trastornos del lenguaje

Los pacientes con EQZ tienen rendimientos disminuidos en test de fluencia verbal, en los cuales deben decir palabras que empiezan con una letra específica (fluencia fonológica) o pertenecen a una misma categoría semántica, por ejemplo nombres de animales o frutas (fluencia semántica). Los rendimientos disminuidos en los tests de fluencia verbal pueden explicarse por un defecto de almacenamiento o dificultad de acceso a la información verbal. En la EQZ, existen dificultades en recuperar las palabras de manera eficiente, incluso en ausencia de un trastorno de almacenamiento de la información, lo que se ha atribuido a una disminución de la capacidad de acceder a la memoria semántica (Joyce et al. 1996). La desorganización del sistema semántico permite entender porque en la EQZ, a diferencia de otras patologías con una disfunción frontal, no se observan rendimientos mejores en los tests de fluencia fonológica comparado a los tests de fluencia semántica (Gourovitch et al. 1996). Otras habilidades lingüísticas, tal como la capacidad de denominación, suelen estar preservada incluso en pacientes con trastornos cognitivos severos en otros dominios.

5. Trastornos de la atención

Las alteraciones en la atención se han observado en la EQZ desde sus descripciones más tempranas (Kraepelin, 1919). Desde los escritos de Bleuler (1911), los trastornos atencionales son considerados por diversos autores, por ejemplo Callaway y Naghdi (1982) y Braff (1993), como una manifestación básica del proceso de la enfermedad. La atención no es un sistema unitario, sino un conjunto de procesos integrados que intervienen en el procesamiento cognitivo en todos los niveles, desde la entrada sensitiva hasta la salida motora (Colmenero et al. 2001; Gitelman 2003). Posner ha propuesto que estos diferentes procesos dependen de tres redes neuronales diferentes pero íntimamente relacionadas: **i)** vigilancia y alerta, que subtiende la capacidad de lograr y mantener un estado de vigilia y alerta;

ii) orientación a los eventos sensoriales, que subtiende la capacidad de seleccionar información desde las entradas sensoriales, es decir la atención selectiva; y **iii)** control ejecutivo de los pensamientos y los sentimientos, es decir la atención ejecutiva (Posner and Fan in press). Los datos disponibles sugieren que la mayoría, sino todos, los procesos atencionales estarían alterados en algún grado.

Sin embargo, se puede postular que la atención ejecutiva es la red más disfuncional en la esquizofrenia.

La red de la atención ejecutiva se ha estudiado principalmente con el test de Stroop, en el cual el sujeto debe leer nombres de colores o nombrar el color en el cual están escritos los nombres de color. Esta prueba permite evaluar la atención ejecutiva, puesto que, en una de las condiciones de la prueba, condición de conflicto o de interferencia, se le solicita al sujeto nombrar el color de la tinta de una serie de palabras, que no corresponden literalmente al color de impresión. Así, la palabra “rojo” estará impresa en tinta verde, por tanto el sujeto debe nombrar “verde” (por el color de la tinta) y no leer la palabra “rojo” que está escrita. Por lo tanto, el sujeto debe inhibir el mecanismo de lectura, dando paso a la denominación, una tarea menos automatizada. (Slachevsky et al. 2005) La prueba de Stroop se aplica con el uso de tarjetas impresas o en una versión informatizada. En la versión en tarjetas del Stroop, los pacientes con EQZ exhiben, en la condición de conflicto, tiempos de reacción más lentos y una tasa de error mayor en comparación a los controles. Por ende, los EQZ presentan un aumento de la sensibilidad a la interferencia, lo que sugiere un trastorno de la atención ejecutiva. (Perlstein et al. 1998). Los estudios con la versión informatizada del Stroop han mostrado que los EQZ, en comparación con controles sanos, presentan un incremento en la tasa de errores desde la condición neutral a la condición incongruente o de conflicto (Perlstein et al. 1998).

Los estudios con el test de Stroop han mostrado un trastorno en la atención ejecutiva (Braver et al. 1999).

El trastorno de la atención ejecutiva se ha explicado por una disfunción de la corteza singular. En estudios neuropatológicos, se ha mostrado anomalías sutiles del cíngulo anterior, específicamente a nivel de la capa II sugiriendo un trastorno de la regulación de la dopamina (Benes 1999; Benes et al. 2001) Se ha mostrado in vivo con tomografía de emisión de positrones, una reducción extensa del flujo sanguíneo y del metabolismo celular el cíngulo anterior.

Por último, en estudios con resonancia nuclear magnética funcional, los trastornos en tareas de atención ejecutiva se han relacionado al grado de activación de la corteza cíngula. De manera interesante se ha observado que con tratamientos con neurolépticos, la destreza comportamental y el flujo cerebral en la corteza cíngula alcanzan niveles parecidos a sujetos normales (DiGirólamo and Posner 1996) Finalmente, los trastornos de la red de la atención ejecutiva se han asociado a los trastornos de empatía de la EQZ. En efecto, los rostros

tristes activan la amígdala, pero con mayor grado de tristeza, se produce una activación suplementaria del cíngulo anterior.

El cíngulo anterior intervendría en la capacidad de atender a la afectividad de otras personas y su disfunción en la EQZ podría explicar el déficit importante en la empatía presente en la EQZ (Posner and Fan in press).

En relación a la red de orientación y la atención selectiva, se ha demostrado, en la EQZ, la existencia de un déficit espacial caracterizado por una dificultad en cambiar la atención al campo visual derecho, sin alteración del cambio de la atención hacia el campo visual izquierdo. Este déficit se presenta solamente en EQZ que exhiben síntomas positivos, tales como alucinaciones auditivas. Aún más, Maruff demostró que las asimetrías en el campo visual aparecen en pacientes agudos y no medicados y se resuelve con la medicación, lo cual al parecer no sucede con la de tipo ejecutiva (DiGirólamo and Posner 1996; Maruff et al. 1995).

Finalmente, en la EQZ existe un trastorno de la atención sostenida, subtendida por la red de la vigilancia y alerta. Esta función ha sido estudiada con el Continuous Performance Test (CPT) en el cual los sujetos deben responder a números del 0 al 9 que son presentados al azar en una pantalla y sólo omitir responder al dígito 3. Los estímulos tienen una alta tasa de aparición, presentándose a intervalos de 1 por segundo, por lo que el sujeto rápidamente se automatiza, llegando a aumentar la probabilidad de reaccionar también ante el número 3 (Slachevsky et al. en prensa). El déficit en la ejecución en el CPT se ha detectado en pacientes EQZ crónicos, pero también en pacientes adolescentes y adultos en las etapas tempranas de la enfermedad, en parientes no sicóticos de los pacientes y en la descendencia en riesgo de enfermar de padres EQZ. El conjunto de estos estudios sugiere que el déficit en la atención sostenida, medida con el CPT es estable en el curso de la enfermedad, no mejora con el tratamiento antipsicótico y tiene un alto componente genético. Los rendimientos disminuidos en el CPT se han asociado a una hipoactivación del cortex prefrontal, en comparación con controles sanos, durante la realización de la tarea. Volz, encontró, en resonancia nuclear magnética funcional, que los EQZ exhibían, durante la realización del CPT una activación disminuida en la corteza prefrontal medial derecha, en el cíngulo derecho y en el tálamo izquierdo comparado a los controles (Volz et al. 1999). Barch demostró una disfunción en la corteza prefrontal dorsolateral en pacientes sin medicación y con un primer episodio de EQZ. (Barch et al. 2001) Estos resultados sugieren que el trastorno de la atención sostenida podría atribuirse a una disfunción de la corteza prefrontal. Sin embargo, en un estudio con PET, Katz propuso un circuito tálamo-cortical disfuncional para explicar los déficit en el PCE (Katz et al. 1996; Salgado-Pineda et al. 2004) En conclusión, podríamos conceptualizar la EQZ, principalmente como un desorden de la atención ejecutiva. Los déficits en CPT déficit en el PCE-IP parecen ser específicos de la EQZ, no encontrándose en depresión y en los adolescentes en riesgo para enfermedades afectivas (Salgado-Pineda et al. 2004)

Si bien, los estudios anteriormente citados sugieren que las tres redes atencionales están disfuncionales en la EQZ. Es posible postular, considerando la importancia del compromiso de las regiones prefrontales y del cíngulo en la EQZ que existe un mayor compromiso de la red de atención ejecutiva. A nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan comparado el grado de compromiso de las tres redes en un mismo grupo de pacientes con EQZ. Actualmente, nuestro grupo esta estudiando esas tres redes en pacientes con un primer brote de EQZ usando el Attention Network Test, test de cronometría mental que permite evaluar las tres redes atencionales anteriormente expuestas y entrega una medida de la eficacia de cada una de las redes: (Fan et al. 2002).

6. Trastornos en el procesamiento visual

La ejecución de los EQZ en pruebas de procesamiento visual, por ejemplo tests de localización o reconocimiento de objetos, se han encontrado a menudo intactas. Estos resultados implican que algunas zonas corticales posteriores pueden estar relativamente no comprometidas en la EQZ (Goldberg and Gold 2000).

Los estudios anteriormente expuestos muestran que en la EQZ existe un compromiso cognitivo que atañe principalmente la atención, la memoria y las funciones ejecutivas con relativa preservación de funciones tales como la capacidad de denominación y el procesamiento visual. Tal como mencionábamos, no todos los pacientes con EQZ presentan trastornos cognitivos. 15 a 25% de los pacientes no presentarían trastornos neuropsicológicos (Allen et al. 2003). No obstante, Palmer y colaboradores mostraron que si bien 27% de una muestra de 171 pacientes con EQZ podían ser clasificados como normales desde el punto de vista neuropsicológico, al considerar todas las áreas cognitivas, 64% de los EQZ presentaban alteraciones en al menos un dominio cognitivo (contra 35% del grupo control). Por ende, el término de EQZ con un alto nivel de funcionamiento sería un término más apropiado para ese grupo de pacientes que el de EQZ sin trastornos cognitivos, en otros términos un subgrupo de pacientes con EQZ tendrían rendimientos significativamente superiores que otros pacientes con EQZ, pero sin indemnidad de las funciones cognitivas (Allen et al. 2003; Palmer et al. 1997).

El déficit cognitivo sería relativamente estable en el curso de la enfermedad y esta presente en adolescentes en riesgo de desarrollar la enfermedad y en pacientes con un primer brote con EQZ (Kuperberg and Heckers 2000) Estudios recientes neuropsicológicos y electrofisiológicos que investigan la fisiopatología del primer-episodio de la EQZ, muestran déficit en una amplia gama de funciones cognitivas. Específicamente, en pacientes con un primer episodio de EQZ se han descritos más signos neurológicos blandos que en los controles; deterioros leves a moderados en los tests de inteligencia verbal, de lenguaje, de organización espacial, atención, funciones ejecutivas, de memoria verbal y de memoria visual (Flashman

2002) Adicionalmente, varias investigaciones longitudinales han mostrado que el deterioro cognitivo no es progresivo durante la fase crónica de la enfermedad. (Kuperberg and Heckers 2000) Concordando con esos resultados, los estudios seriados con neuroimágenes han mostrado que no hay progresión en la dilatación ventricular ni cambios glióticos indicativos de atrofia en la EQZ (Goldberg and Gold 2000). No obstante, estudios recientes sugieren que un subgrupo de pacientes presentaría una evolución más dinámica. Se ha descrito en un cierto número de EQZ envejecidos un deterioro cognitivo tan severo como en las demencias, que compromete sobre todo las funciones ejecutivas. El perfil evolutivo y la clínica de esos pacientes no son característicos de la enfermedad de Alzheimer. Aún más, el estudio neuropatológico del cerebro de esos pacientes no ha mostrado cambios compatibles con el diagnóstico neuropatológico de enfermedad de Alzheimer, demencia vascular o otras demencias no Alzheimer. El deterioro cognitivo se presentaría especialmente en pacientes EQZ con psicosis resistente al tratamiento.

Una línea de investigación interesante ha sido determinar la relevancia de los trastornos cognitivos en el deterioro funcional de la EQZ, es decir la capacidad de vivir de manera independiente, de mantener interacciones sociales normales y de rendir bien en el trabajo o estudios. Con el uso de neurolepticos, se ha logrado un buen control de los síntomas psicóticos en muchos pacientes, que no se ha traducido en una mejoría de la funcionalidad. Por lo que se ha estudiado si los trastornos de la funcionalidad pudieran explicarse por los trastornos cognitivos que no mejoran con los neurolepticos actualmente en uso. Los estudios se han centrado en determinar si es el el trastorno cognitivo global o el trastorno en ciertas áreas cognitivas que se asocian a los trastornos de la funcionalidad de los pacientes con EQZ. La información actualmente disponible sugiere que la asociación no se explica en términos de deterioro cognitivo global y que ciertos déficits cognitivos no se traducen en un deterioro de la funcionalidad. Por el contrario, existiría una asociación muy importante entre el grado de disfunción de la memoria episódica, la memoria de trabajo y de las funciones ejecutivas y la capacidad de ser independiente. (Sharma and Antonova 2003).

En síntesis, los estudios antes mencionados ilustran la existencia de trastornos cognitivos que comprometen selectivamente ciertas áreas cognitivas. En la mayoría de los pacientes, estos déficits serían estables en el curso de la enfermedad. Déficits en ciertas áreas cognitivas estarían asociados a los trastornos de la funcionalidad de los pacientes con EQZ.

¿Los trastornos cognitivos son una consecuencia de la enfermedad o son secundarios al uso de neurolepticos?

Los medicamentos psicotrpicos pueden, en teoría, causar una mejoría o deterioro de las capacidades cognitivas en la EQZ, por lo que se ha estudiado el rol de los neurolepticos en la génesis de los trastornos cognitivos. (Kuperberg and Heckers 2000). Tal como mencionábamos previamente, los pacientes

con EQZ de primer-brote presentan trastornos cognitivos que no difieren de manera significativa con los trastornos de los EQZ crónicos. Los individuos con EQZ que nunca se han tratado con antipsicóticos tienen un rendimiento notablemente semejante en las pruebas neuropsicológicas en comparación con pacientes que han sido tratados por periodos de tiempo variables. Mas aún, los neurolepticos mejoran parcialmente ciertas habilidades cognitivas, por ejemplo los rendimientos en el test de atención sostenida, Continuous Performance Test. En resumen, la existencia de trastornos cognitivos en pacientes EQZ no tratados sugiere que los trastornos neuropsicológicos son una manifestación de la EQZ, que reflejan el disfuncionamiento de determinadas redes neuronales, y no pueden ser atribuidos a medicamentos psicotrpicos.

III. Modelos cognitivos en la EQZ.

La diversidad de los trastornos cognitivos y de las manifestaciones clínicas podría sugerir que son múltiples los procesos cognitivos disfuncionales y regiones cerebrales están que implicados en la génesis de la sintomatología esquizofrénica. No obstante, se han propuestos modelos que podrían explicar la diversidad de síntomas por la disfunción de determinadas redes cerebrales. Presentaremos los principales modelos que intentan explicar los trastornos de la EQZ por la disfunción de determinados circuitos neuronales, Presentaremos dos modelos que explican los síntomas de la EQZ por la disfunción de determinadas regiones y circuitos cerebrales.

1. Trastornos de la conectividad neuronal y modelo de Andreasen.

Andreasen y colaboradores ha postulado que los síntomas de la EQZ se explicarían por un trastorno de conectividad neuronal que comprometería un circuito córtico-cerebelo-tálamo-cortical, (Andreasen et al. 1996; Ho et al. 2004).

El cerebelo es considerado una estructura muy importante en este circuito neuronal y en los pacientes con EQZ existiría una disfunción del cerebelo caracterizada por una atrofia del vermis cerebeloso y una hipoperfusión del cerebelo. (Ho et al. 2004). La disfunción de este circuito, y específicamente del cerebelo, ha sido atribuida a un defecto del neurodesarrollo. La disfunción de este circuito daría cuenta del déficit cognitivo central en la EQZ, la dismetría cognitiva. La dismetría cognitiva es definida como una interrupción de la comunicación y coordinación fluida de los procesos cognitivos que permiten la normalidad de los procesos perceptivos, de las acciones y del pensamiento en general.

Otros autores han propuesto que el trastorno de la conectividad neuronal implicaría otros circuitos,

existiría una disfunción de las redes cognitivas de las cortezas de asociación heteromodales, es decir la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), la temporal superior y la parietales inferior (Pantelis et al. 2002). Dichas regiones cerebrales están interconectadas y tienen conexiones extensas con estructuras límbicas y subcorticales. Una disfunción de esas conexiones subyacería a parte importante de las manifestaciones clínica de la EQZ.

2. Modelo de Cohen.

El modelo de Cohen considera como elemento central para entender la EQZ el concepto de contexto, definido como cualquier información relevante para una tarea y que es internamente representada de tal forma que influye en el procesamiento en las vías implicadas en la ejecución de una tarea. Las representaciones del contexto se mantienen en línea para influenciar el procesamiento de la información. El contexto es un componente de la MT y mantener activamente la información del contexto es crítico para el control cognitivo. La dopamina ejerce una función de compuerta dentro de la CPF, regulando el acceso de las representaciones del contexto a la memoria activa e interviniendo en el control cognitivo.

El déficit del comportamiento sufrido por los pacientes con EQZ en una amplia gama de dominios cognitivos puede entenderse como un trastorno en el control cognitivo, secundariamente a una capacidad deteriorada para representar, mantener y actualizar la información del contexto (Braver et al. 1999).

48 El modelo de Cohen ha proporcionado un puente conceptual entre los procesos psicológicos que se deterioran en la EQZ y su neurobiología. Específicamente, se presume que en la EQZ existe un ruido creciente en la actividad del sistema de la dopamina, conduciendo a una función de entrada anormal de la información dentro de la corteza prefrontal. Esta variabilidad creciente conduce a los disturbios en la actualización y en el mantenimiento de la información del contexto dentro de la memoria de trabajo. Los trastornos de la atención, de la memoria y de las funciones ejecutivas en la EQZ serían secundarios a un deterioro en la representación interna y en el uso de información de contexto para ejercer control sobre el comportamiento.

Esta teoría postula que los diferentes trastornos de la EQZ se explicarían por déficit en las interacciones entre el sistema del neurotransmisor de la dopamina y la corteza prefrontal.

IV. Conclusión

En los últimos años, ha existido un aumento importante de los estudios sobre cognición y esquizofrenia, reflejando el interés de entender la EQZ desde una perspectiva neurocognitiva. La mayoría de los pacientes EQZ presentan trastornos en áreas cognitivas específicas y se han asociados a disfunciones en determinadas áreas y circuitos cerebrales.

Estos déficits cognitivos son propios de la EQZ y no son una consecuencia del uso de psicotrópicos. Los trastornos cognitivos tienen una pobre respuesta al tratamiento farmacológico y son un predictor directo de la disminución de la funcionalidad. Existen aún múltiples interrogantes no resueltas sobre los trastornos cognitivos en la EQZ: ¿Los distintos patrones de disfunción cognitiva corresponden a un patrón específico de disfunción neuroanatómica? ¿Los distintos tipos clínicos de la EQZ y síntomas clínicos se asocian con disfunciones cognitivas específicas? ¿Como tratar las disfunciones cognitivas, con fármacos y/o rehabilitación cognitiva? ¿Y por último, si se logra tratar adecuadamente los síntomas cognitivos, existiría una disminución de los trastornos de la funcionalidad de la EQZ? (Kuperberg and Heckers 2000).

V. Referencias

- Addington J. and D. Addington.** "Neurocognitive and social functioning in schizophrenia." *Schizophr Bull* 25(1): 173-82,1999.
- Allen D. N., G. Goldstein and E. Warnick.** "A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia." *J Int Neuropsychol Soc* 9(1): 56-63,2003.
- Andreasen N. C.** "Schizophrenia: the fundamental questions." *Brain Res Brain Res Rev* 31(2-3): 106-12,2000.
- Andreasen N. C., D. S. O'Leary, T. Cizadlo, S. Arndt, K. Rezai, L. L. Ponto, G. L. Watkins and R. D. Hichwa.** "Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(18): 9985-90,1996.
- Barch D. M., C. S. Carter, T. S. Braver, F. W. Sabb, A. MacDonald, 3rd, D. C. Noll and J. D. Cohen.** "Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 58(3): 280-8,2001.
- Benes F. M.** "Alterations of neural circuitry within layer II of anterior cingulate cortex in schizophrenia." *J Psychiatr Res* 33(6): 511-2,1999.
- Benes F. M., S. L. Vincent and M. Todtenkopf.** "The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects." *Biol Psychiatry* 50(6): 395-406,2001.
- Bowie C. and P. Harvey.** "Cognition in Schizophrenia: Impairments, Determinants, and Functional Importance." *Psychiatr Clin N Am* 28: 613-633,2005.
- Braver T. S., D. M. Barch and J. D. Cohen.** "Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function." *Biol Psychiatry* 46(3): 312-28,1999.
- Callicott J. H., V. S. Mattay, B. A. Verchinski, S. Marenco, M. F. Egan and D. R. Weinberger.** "Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down." *Am J Psychiatry* 160(12): 2209-15,2003.

- Colmenero J. M., A. Catena and L. J. Fuentes.** "Atención visual: Una revisión sobre las redes atencionales del cerebro." *Anales de psicología* 17(1): 45-67,2001.
- Dickerson F., J. J. Boronow, N. Ringel and F. Parente.** "Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up." *Schizophr Res* 37(1): 13-20,1999.
- DiGirolamo G. and M. Posner.** "Attention and schizophrenia: a view from cognitive neuroscience." *Cognitive neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1(2): 95-102,1996.
- Donohoe G. and I. H. Robertson.** "Can specific deficits in executive functioning explain the negative symptoms of schizophrenia? A review." *Neurocase* 9(2): 97-108,2003.
- Fan J., B. D. McCandliss, T. Sommer, A. Raz and M. I. Posner.** "Testing the efficiency and independence of attentional networks." *J Cogn Neurosci* 14(3): 340-7,2002.
- Flashman L. A.** "Disorders of awareness in neuropsychiatric syndromes: an update." *Curr Psychiatry Rep* 4(5): 346-53,2002.
- Fournier P., F. de Vignemont, N. Franck, A. Slachevsky, B. Dubois and M. Jeannerod.** "Perception of self generated movement in schizophrenia." *Cognitive Neuropsychiatry* 7(2): 139-156,2002.
- Fournier P., N. Franck, A. Slachevsky and M. Jeannerod.** "Self-monitoring in schizophrenia revisited." *Neuroreport* 12(6): 1203-8,2001.
- Gitelman D. R.** "Attention and its disorders." *Br Med Bull* 65: 21-34,2003.
- Goldberg T. and J. Gold.** "Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia".en: Bloom F. E. and Kupfer D. J.; eds; *Neuropsychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York, Raven; 2000.
- Gourovitch M., T. Goldberg and D. Weinberger.** "Verbal fluency deficits in patients with schizophrenia: semantic fluency is differentially impaired as compared to phonological fluency." *Neuropsychology* 6: 573-7,1996.
- Heinrichs R. W. and K. K. Zakzanis.** "Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence." *Neuropsychology* 12(3): 426-45,1998.
- Ho B. C., C. Mola and N. C. Andreasen.** "Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs." *Biol Psychiatry* 55(12): 1146-53,2004.
- Joyce E. M., S. L. Collinson and P. Crichton.** "Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alolia." *Psychol Med* 26(1): 39-49,1996.
- Katz M., M. S. Buchsbaum, B. V. Siegel, Jr., J. Wu, R. J. Haier and W. E. Bunney, Jr.** "Correlational patterns of cerebral glucose metabolism in never-medicated schizophrenics." *Neuropsychobiology* 33(1): 1-11,1996.
- Kim M., T. Ha and J. Kwon.** "Neurological abnormalities in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder." *Current Opinion in Psychiatry* 17(3): 215-220,2004.
- Kuperberg G. and S. Heckers.** "Schizophrenia and cognitive function." *Curr Opin Neurobiol* 10(2): 205-10,2000.
- Lezak M. D.** *Neuropsychological Assessment*. New York, Oxford University Press,1995.
- Maruff P., D. Hay, V. Malone and J. Currie.** "Asymmetries in the covert orienting of visual spatial attention in schizophrenia." *Neuropsychologia* 33(10): 1205-23,1995.
- McKay A. P., P. J. McKenna, P. Bentham, A. M. Mortimer, A. Holbery and J. R. Hodges.** "Semantic memory is impaired in schizophrenia." *Biol Psychiatry* 39(11): 929-37,1996.
- O'Carroll R.** "Cognitive impairment in schizophrenia. ." *Advances in Psychiatric Treatment* 6: 161- 168,2000.
- Palmer B., R. Heaton and J. Paulsen.** "Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?". *Neuropsychology* 11: 437-46,1997.
- Pantelis C., J. W. Stephen and P. Maruff.** "Schizophrenia".en: Harrison J. E. and Owen A. M.; eds; *Cognitive deficits in brain disorders*. London, Martin Dunitz; 2002: 217-248.
- Paulsen J., R. Heaton and J. Sadek.** "The nature of learning and memory impairments in schizophrenia." *J Int Neuropsychol Soc* 1(1): 88-99,1995.
- Perlstein W. M., C. S. Carter, D. M. Barch and J. W. Baird.** "The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies." *Neuropsychology* 12(3): 414-25,1998.
- Posner M. and J. Fan.** "Attention as an organ system" en: Pomerantz J.; eds; *Neurobiology of perception and communication: From Synapse to Society the IVth De Lange Conference*. Cambridge, Cambridge University Press; in press.
- Posner M. I. and J. Fan.** "Attention as an organ system".en: Pomerantz J.; eds; *Neurobiology of perception and communication: From Synapse to Society the IVth De Lange Conference*. Cambridge, Cambridge University Press; in press.
- Ritter L. M., J. H. Meador-Woodruff and G. W. Dalack.** "Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia." *Schizophr Res* 68(1): 65-73,2004.
- Rossler W., H. J. Salize, J. van Os and A. Riecher-Rossler.** "Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders." *Eur Neuropsychopharmacol* 15(4): 399-409,2005.
- Salgado-Pineda P., C. Junque, P. Vendrell, I. Baeza, N. Bargallo, C. Falcon and M. Bernardo.** "Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients." *Neuroimage* 21(3): 840-7,2004.
- Sharma T. and L. Antonova.** "Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences and future treatment." *Psychiatr Clin N Am* 26: 25-40,2003.
- Slachevsky A., C. Perez and M. Peña.** "Neuropsicología de la atención: Atención y Funcionamiento Ejecutivo".en: Böehme V., Förster J., García R., López I., Mesa T. and Troncoso L.; eds; *Síndrome de déficit atencional* nda edición. Editores: . Santiago; en prensa.
- Slachevsky A., C. Pérez, J. Silva, G. Orellana, M. L. Prenafeta, P. Alegria and M. Peña.** "Cortex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación " *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría* 43: 109-121,2005.
- Volz H., C. Gaser, F. Hager, R. Rzanny, J. Ponisch, H. Mentzel, W. A. Kaiser and H. Sauer.** "Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the continuous performance test--a functional magnetic resonance imaging study." *Eur Psychiatry* 14(1): 17-24,1999.