



TESIS DOCTORAL

Silvia Rosa Marin Pradenas

2021



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (Ψ)
Facultat de Psicologia

Programa de Doctorado: Psicogereontología "Perspectiva del Ciclo Vital"

ESTUDIO SOBRE EL ESTADO DE MEMORIA EN PACIENTES
CON TRASTORNO MENTAL GRAVE Y APLICACIÓN -
COMPARACIÓN DE DOS TRATAMIENTOS EN
METACOGNICIÓN Y POSIBLES FACTORES INFLUYENTES

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
Silvia Rosa Marin Pradenas

Dirigida por:
Dra. Emilia Serra Desfilis
Dr. Emilio Pol Yanguas

Valencia, Junio 2021

Programa de Doctorado:

Psicogereontología “Perspectiva del Ciclo Vital”



**ESTUDIO SOBRE EL ESTADO DE MEMORIA EN PACIENTES
CON TRASTORNO MENTAL GRAVE Y APLICACIÓN -
COMPARACIÓN DE DOS TRATAMIENTOS
EN METACOGNICIÓN Y POSIBLES FACTORES INFLUYENTES**

TESIS DOCTORAL

**Presentada por:
Silvia Rosa Marín Pradenas**

Dirigida por:

**Dra. Emilia Serra Desfilis - Universidad de Valencia
Dr. Emilio Pol Yanguas - Universidad Miguel Hernández**

Valencia, junio 2021

Agradecimientos

Agradezco inmensamente al Centro Dr. Esquerdo de San Juan – Alicante y a todo su equipo multidisciplinar que realiza un gran papel en la atención de sus pacientes con Trastorno Mental Grave, otorgándoles un cuidado interdisciplinar y reintegrándolos en la vida social y laboral, todo ello gracias a la excelente calidad de profesionales que posee y que otorgó los recursos y herramientas necesarias para hacer esta investigación. También los agradecimientos se extienden a la excelentísima Diputación de Alicante por haber permitido llevar a cabo este estudio. Debo dar mis infinitas gracias al director del centro que avaló este proyecto, el Dr. José Luis Villar Malpica por apoyar al ámbito científico.

El trabajo realizado fue en colaboración con las psicólogas del centro Dña. Alicia Diez, Dña. Ana Belén Martínez, Dña. María Teresa Pérez Marín, Dña. Dolores van der Hofstadt coordinadora del CRIS, Dña. Concepción Moñino Martínez, Dña. Elena Carpio Rodríguez fueron las encargadas de aplicar 2 terapias cognitivas conductuales de corte metacognitivo, tomando en cuenta que los residente en su mayoría presentaron graves alteraciones cognitivas.

También, mis agradecimientos a la unidad de farmacia del Centro de Rehabilitación Dr. Esquerdo que dirigió el Dr. Emilio Pol Yanguas hasta septiembre del 2020 y a todo su equipo de apoyo de auxiliares y administrativos, al residente de farmacia Antonio Raymundo Piñero y al estudiante de postgrado de farmacia Roger Ortiz que hicieron su valiosa aportación en este trabajo.

Gracias al equipo multidisciplinar del centro de rehabilitación se pudo llevar a cabo este innovador proyecto que tuvo como objetivo principal determinar por un lado, la descripción del estado cognitivo en un grupo paciente residentes en el centro, y por otro comparar dos terapias psicológicas, tomando en cuenta que las enfermedades mentales son alteraciones del desarrollo cognitivo o trastornos de la conducta que pueden afectar seriamente a la autonomía personal y al desempeño cotidiano de las actividades diarias, estimando que en los próximos años, un 1% de la población nacional desarrollará alguna forma de esquizofrenia durante su vida y que es posible que estas cifras

aumenten. Por todo esto fue de imperiosa necesidad la realización de esta investigación que permitió afrontar este reto.

Debo agradecer de manera especial y sincera a la **Dra. Emilia Serra** por haber confiado en mí desde el minuto uno, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Por alentarme en seguir este duro y emocionante camino y por el apoyo brindado. Gracias por permitir que el Dr. Emilio Pol participara en este hermoso proyecto y que pudiera llevarse a cabo en Alicante.

Esta tesis no sólo me ha aportado conocimientos si no que ha incorporado más amores a mi vida: **Dr. Emilio Pol Yanguas**, nunca podré agradecerte lo suficiente, tu esfuerzo y calidez, en el duro pero apasionante camino de la investigación, del Saber. Tu generosidad infinita compartiendo conocimientos, tu capacidad para guiar mis ideas con rigurosidad ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigadora. Gracias, por escuchar mis dudas, por abrirme tu casa, por recibirme con los brazos abiertos sin importarte lo cansado que pudieras estar, sé que esta tesis ha sido un sobreesfuerzo grande para ti también, pero nunca has perdido la sonrisa. Durante estos años hemos desarrollado una tesis y una bonita amistad, y mientras nosotros revisábamos análisis y datos, nunca faltaba una limonada recién hecha, una infusión, unos bizcochitos, todo preparado por nuestra hacedora de avituallamiento tu mujer, **-Carmen Reguero-** que los abrazos y la sonrisa son sanadores, no me cabe duda alguna, no imaginas Carmencita lo que me han confortado los tuyos a lo largo de estos años. Los dos habéis sido luz y sostén en los momentos duros de este recorrido. El comienzo de una nueva revisión, un cambio, un empecemos de nuevo... esto se debe hacer así... o mejor de esta manera... pero siempre con fundamento, con rigor, con buen humor y pasión. Ahora la suerte está echada pero estoy segura que lo hemos conseguido. He aprendido de ti todo lo que mi cerebro me ha permitido, se me ha hecho corto el camino del conocimiento y siento que ahora es cuando toca recorrer el verdadero: ampliar y compartir mi conocimiento, mi pasión por este campo. Agradecida eternamente.

A **Eva Pol Yanguas**, la vida son causas y azares, ambas lo sabemos bien, entré en tu farmacia y tímidamente dejé mi tarjeta de presentación recién estrenada: neuropsicóloga. Gracias a esa tarjeta me llamaste, nos tomamos un café, te conté un

poco de mi historia y tú, abierta como eres, me contaste mucho de tu vida, gracias a ti conocí a tu hermano Emilio. Eres luchadora y una gran profesional, te deseo lo mejor del mundo nunca dudes que te lo mereces. Gracias por haber confiado en mí.

A la persona que amo con toda mi alma: **mi madre**, que tuvo la santa paciencia de enseñarme mis primeras letras antes de empezar la escuela. Siempre empeñada en que yo tenía que ser algo más que ella, que la vida era dura pero con perseverancia y tenacidad se conseguían las cosas. Mi mayor herencia, su legado de amor y cuidado.

A mí querida profesora **Ángela Bancho** que me enseñó a leer y escribir y logró inculcarme el gusto por la lectura y la ciencia, que pena que ya no estés, siempre te llevaré en mi corazón.

A mi **mami Petty** por el amor que le tengo por su apoyo y amor infinito e incondicional que me mostró el camino que debía recorrer, me hizo ganar esperanza y darle sentido a mi vida.

A mi querida amiga **Charo Pita Diaz** agradecerte por todo el apoyo que siempre me brindaste, fuiste mi motor para seguir adelante, me motivaste hasta el ultimo momento para llegar al final de este trabajo y seguir en este largo recorrido.

A mi gran amiga **Pilar Penades** agradecerte por ese apoyo infinito e incondicional, tambien me motivaste a seguir este duro camino, estuviste ahí cuando más lo necesité, en lo malo y en lo bueno, siempre me diste esperanza que podía conseguirlo.

A mi marido, **Rodrigo** - el amor de mi vida -fue el primero en alentarme y apoyarme en este largo camino en el que hubo altos y bajos pero siempre con la esperanza que lo conseguiría. Gracias por tu amor incondicional, por sostenerme en los momentos más difíciles, por hacerme reír y dejarme llorar cuando lo necesité. Sin ti esto no hubiera sido posible, simplemente no hubiera tenido ni un principio ni un fin. Te amo por siempre.

ÍNDICE

Índice de Tablas.....	1
Índice de Figuras	3
Lista de Abreviaturas.....	9
Resumen	13
Abstract.....	17
Introducción.....	21
1. El trastorno mental grave.....	23
1.1. Perfil neuropsicológico en TMG	25
1.2. Trastorno mental grave y cognición	27
Cuadro resumen:.....	33
1.3. Memoria y funciones Ejecutivas (FE) en TMG.....	34
1.3.1. Déficit en memoria en TMG.....	37
Cuadro resumen:.....	41
1.3.2. Déficit en funciones ejecutivas (FE) en TMG	41
Cuadro resumen:.....	44
1.4. Concepto y déficit en metacognición en TMG	44
Cuadro resumen:.....	49
1.5. Anomalías asimétricas neuroestructurales en TMG	49
Cuadro resumen:.....	58
1.6. Genética involucrada en el TMG	58
1.6.1. Etiopatogenia en el TMG	61
1.6.1.1. Hipótesis del neurodesarrollo	62
1.6.1.2. Hipótesis dopaminérgicas.....	63
1.6.1.3. Hipótesis serotoninérgica.....	64
1.6.1.4 Hipótesis glutamatérgica	66
2. Posible asociación entre declive cognitivo y demencia en el TMG	67
3. Institucionalización y sus consecuencias en el déficit cognitivo en personas con	69
TMG	69
4. Eficacia de los tratamientos cognitivos	71

4.1. Eficacia de la rehabilitación cognitiva conductual	71
4.2. Eficacia del entrenamiento metacognitivo (EMC)	76
5. Fármacos empleados en la enfermedad mental grave y función cognitiva	78
5.1. Neurolépticos	79
5.1.1. Antipsicóticos Típicos (AT).....	79
5.1.2. Antipsicóticos Atípicos (AA).....	81
5.1.3. ¿Eficacia o ineficacia de los antipsicóticos?	85
5.1.4. Litio	86
5.2. Antidepresivos	89
5.3. Benzodiazepinas	93
5.4. Anticonvulsivantes.....	97
5.5. Carga anticolinérgica de algunos psicofármacos y otros fármacos	100
5.6. Analgésicos opiáceos (N02) y otros medicamentos	103
Síntesis de la introducción	106
6. OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS	109
6.1. Objeto de estudio	109
6.1.1. Hipótesis:.....	109
6.1.2. Objetivos:	109
6.2. Metodología.....	110
6.2.1. Diseño de estudio	110
6.2.2. Participantes	111
6.2.2.1. Criterios de inclusión:.....	111
6.2.2.2. Criterios de exclusión:	112
6.2.3. Variables de estudio	112
6.2.3.1. Variables demográficas	112
6.2.3.2. Variables clínicas:.....	113
6.2.3.3. Variables psicométricas: Instrumentos.....	113
6.2.4. Intervención psicológica:	117
6.2.4.1. Grupo 1 (A)	117
6.2.4.2. Grupo 2 (B).....	118
6.2.5. Análisis estadístico.....	119
6.2.5.1. Tamaño de la muestra.....	120

7. RESULTADOS	121
7.1. Primer objetivo:	121
7.2. Segundo Objetivo:	136
7.3. Tercer Objetivo:	140
7.4. Cuarto Objetivo:	149
8. DISCUSIÓN.....	193
9. CONCLUSIONES	223
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	235
ANEXO I.....	323

Índice de Tablas

Tabla 1. Frecuencias de las variables demográficas del grupo de estudio	122
Tabla 2. Frecuencias de trastornos psiquiátricos y enfermedades somáticas diagnosticadas al grupo de estudio.	123
Tabla 3. Frecuencias de participantes que al inicio del estudio recibían medicamentos clasificados en los distintos Grupos de Medicamentos ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química).....	124
Tabla 4. Distribución de dosis media en DDD de los distintos subgrupos de medicamentos para el SNC (Grupo N) que recibían los participantes al inicio del estudio (línea basal).....	125
Tabla 5. Estadísticos descriptivos de las pruebas psicométricas BECK, RSE, BPRS, STAI, STROOP y SCIP correspondiente a la muestra de participantes en el pre-tratamiento.	126
Tabla 6. Estadísticos descriptivos de las variables psicométricas TAVEC en el pre-tratamiento.	128
Tabla 7. Estadísticos descriptivos en la edad, grupo de psicofármacos y variables psicométricas TAVEC respecto a los que abandonaron y los participantes que terminaron el estudio y su diferencia mediante la U de Mann-Whitney.	134
Tabla 8. Tabla de contingencia χ^2 de variables demográficas y su diferencia en los participantes que abandonaron y los que terminaron el estudio.	136
Tabla 9. Estadísticos descriptivos en las pruebas psicométricas STAI-AR, STROOP, SCIP.....	140
Tabla 10. Estadísticos descriptivos del cambio en las puntuaciones TAVEC y su comparación en ambos grupos A y B mediante la prueba de U de Mann Whitney en situación tras la terapia.	147
Tabla 11. Estadísticos descriptivos del cambio en puntuaciones TAVEC y su comparación en ambos grupos A y B mediante la prueba de U de Mann Whitney en situación tras la terapia.	148
Tabla 12. Estadísticos descriptivos del cambio en puntuaciones RSE (Autoestima) y su comparación en ambos grupos A y B mediante la prueba U de Mann Whitney.....	148
Tabla 13. Asociaciones estadísticamente significativas en las variables TAVEC y categóricas correspondiente al grupo de los 53 participantes que finalizaron el estudio en línea basal (antes del tratamiento).	188
Tabla 14. Asociaciones estadísticamente significativas entre las variables TAVEC y categóricas, correspondiente al grupo de los 53 participantes que finalizaron el estudio, en línea basal (antes del tratamiento).	189
Tabla 15. Asociaciones estadísticamente significativas entre las variables TAVEC y categóricas, correspondiente al grupo de los 53 participantes que finalizaron el estudio, correspondiente al cambio.	190

Tabla 16. Correlación bilateral r de Pearson entre variables TAVEC, edad, diagnósticas y terapéuticas en fase pre-tratamiento y la variación del pos-pre-tratamiento (cambio).	191
Tabla 17. Correlación bilateral r de Pearson entre las variables TAVEC y terapéuticas en el pre-tratamiento y el cambio.	192

Índice de Figuras

Figura 1. Edad de los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.....	129
Figura 2. Dosis en N04 (antiparkinsonianos) entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.	130
Figura 3. Dosis en N05C (hipnóticos y sedantes) entre participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.	130
Figura 4. Dosis en N06A (antidepresivos) entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.	131
Figura 5. Puntuación en media en RLCP del TAVEC entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.	131
Figura 6. Puntuación media en RLLP del TAVEC entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.	132
Figura 7. Puntuación media en Esem_RI del TAVEC entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.	132
Figura 8. Puntuación media en discriminación del TAVEC entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.	133
Figura 9. Niveles de estudios de los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.	135
Figura 10. Recursos económicos de los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.	135
Figura 11. Comparación entre el pre y pos-tratamiento en el STAI-AR.....	137
Figura 12. Comparación entre el pre-pos-tratamiento en STROOP-Índice Interferencia.	138
Figura 13. Comparación entre el pre-pos-tratamiento en el	138
Figura 14. Comparación en rendimiento entre el pre-pos tratamiento en MT (memoria de trabajo) del SCIP.	139
Figura 15. Comparación entre pre-pos tratamiento en LA-Reconoc. del TAVEC. ...	139
Figura 16. Rendimiento de ambos grupos A y B en Rc_Clave CP del TAVEC respecto al cambio.	142
Figura 17 Índice de Sesgo del TAVEC en cada grupo A y B respecto al cambio.	142
Figura 18. Índice 5 (Rc/Clave C/P frente al Rc/Clave L/P) del TAVEC en cada grupo A y B en el cambio.	143
Figura 19. Índice 7 (Rc/Clave L/P frente RLLP) del TAVEC en cada grupo A y B en el cambio.	143
Figura 20. Total Intrusiones en Rc/Clave RI, C/P y L/P del TAVEC en cada grupo A y B en el cambio.	144
Figura 21. Total de perseveraciones del TAVEC en cada grupo A y B respecto al cambio.	144
Figura 22. Índice de Recencia del TAVEC en cada grupo A y B respecto al cambio.	145
Figura 23. Efecto de primacía, media y recencia del TAVEC en cada grupo A y B respecto al cambio.	145

Figura 24. Comparación en RSE -Autoestima (Escala de Rosenberg) en ambos grupos A y B respecto al cambio.....	146
Figura 25. Comparación entre sexo femenino y masculino en el rendimiento Recuerdo Inmediato 1º ensayo del TAVEC - pre-tratamiento.	149
Figura 26. Comparación entre los niveles de estudios respecto al rendimiento en Recuerdo Inmediato 1º ensayo del TAVEC - pre-tratamiento.	150
Figura 27. Asociación negativa entre el Recuerdo inmediato 1º ensayo del TAVEC y puntuación STAI ansiedad-rasgo - pre-tratamiento.....	150
Figura 28. Asociación negativa entre el Recuerdo inmediato 1º ensayo del TAVEC y las dosis en DDD de fármacos anticonvulsivantes (N03) -Pre-tratamiento.	151
Figura 29. Comparación de participantes con diferentes niveles de estudios respecto al rendimiento en el recuerdo inmediato en el 5º ensayo del TAVEC - Pre-tratamiento.	152
Figura 30. Comparación de participantes que padecen y no padecen enfermedad aparato circulatorio respecto al rendimiento en el recuerdo inmediato en el 5º ensayo del TAVEC - Pre-tratamiento.....	152
Figura 31. Comparación de participantes que padecen y no padecen enfermedad del aparato genito urinario respecto al rendimiento en el recuerdo inmediato en el 5º ensayo del TAVEC- Pre-tratamiento.....	153
Figura 32. Comparación entre los participantes del sexo femenino y masculino respecto al rendimiento del recuerdo total de palabras de la lista A del TAVEC – Pre-tratamiento.	153
Figura 33. Comparación de participantes que padecen y no padecen trastorno de la personalidad y del comportamiento respecto al rendimiento en el uso de las estrategias seriales en recuerdo inmediato del TAVEC- Pre-tratamiento.	154
Figura 34. Comparación de participantes que padecen y no padecen enfermedad del aparato respiratorio respecto al rendimiento en el uso de las estrategias seriales en recuerdo inmediato del TAVEC- Pre-tratamiento.....	154
Figura 35. Comparación de participantes que padecen y no padecen trastorno del humor respecto al rendimiento en el recuerdo libre a largo plazo del TAVEC- Pre-tratamiento.	155
Figura 36. Asociación negativa entre el Recuerdo libre a largo plazo del TAVEC y puntuaciones de la BPRS en el pre-tratamiento.	156
Figura 37. Comparación de participantes con diferentes niveles de estudios respecto al uso de las estrategias seriales a corto plazo del TAVEC - Pre-tratamiento.	156
Figura 38. Comparación de participantes que padecen y no padecen trastorno enfermedad del SN de los órganos sensoriales en el uso de estrategias semánticas a corto plazo del TAVEC- Pre-tratamiento.....	157
Figura 39. Asociación positiva entre la edad (en años) y las estrategias semánticas a corto plazo del TAVEC – Pre-tratamiento.	157

Figura 40. Comparación de participantes que proceden de los medios rurales y urbanos en el rendimiento del uso de estrategias seriales a largo plazo del TAVEC – Pre-tratamiento.	158
Figura 41. Comparación de participantes del sexo femenino y masculino respecto al rendimiento del uso de estrategias semánticas LP (largo plazo) del TAVEC (Pre-tratamiento).....	159
Figura 42. Asociación negativa entre las puntuaciones en el uso de las estrategias semánticas LP (largo plazo) del TAVEC y las puntuaciones de la BPRS en el pre-tratamiento.	159
Figura 43. Comparación de participantes que padecen y no padecen trastorno de la personalidad y del comportamiento respecto al rendimiento en el recuerdo con clave CP (corto plazo) del TAVEC- Pre-tratamiento.	160
Figura 44. Comparación de participantes que padecen y no padecen enfermedad de los órganos sensoriales respecto al rendimiento en el recuerdo con clave CP (corto plazo) del TAVEC- Pre-tratamiento.....	161
Figura 45. Comparación de participantes que padecen y no padecen enfermedad del aparato respiratorio respecto al rendimiento en el recuerdo con clave a corto plazo del TAVEC- Pre-tratamiento.....	161
Figura 46. Comparación entre participantes del sexo femenino y masculino respecto al rendimiento en el recuerdo con clave largo plazo del TAVEC – Pre-tratamiento.	162
Figura 47. Comparación de participantes con diferentes niveles de estudios respecto al rendimiento en el recuerdo con clave L/P (largo plazo) del TAVEC – pre-tratamiento.	162
Figura 48. Asociación negativa entre el recuerdo total de la lista A de acierto reconocimiento del TAVEC y dosis en DDD de medicamentos convulsivantes (N03) en el pre-tratamiento.	163
Figura 49. Asociación negativa entre la puntuación de discriminación del TAVEC y puntuación de la BPRS en el pre-tratamiento.....	164
Figura 50. Asociación negativa entre las puntuaciones de discriminación del TAVEC y dosis en DDD de medicamentos convulsivantes (N03) en el pre-tratamiento.	165
Figura 51. Asociación positiva entre el índice de sesgo del TAVEC y dosis en DDD de fármacos analgésicos (N02) en el pre-tratamiento.	166
Figura 52. Asociación positiva entre las puntuaciones de perseveraciones del TAVEC y las dosis en DDD de fármacos antidepresivos (N06A) – pre-tratamiento.	167
Figura 53. Asociación negativa entre recuerdo de posición media del TAVEC y dosis en DDD de medicamentos antiparkinsonianos (N04).	168
Figura 54. Asociación negativa entre el cambio en el recuerdo inmediato 1º ensayo del TAVEC y el cambio en dosis DDD de medicamentos hipnóticos (N05C).....	169
Figura 55. Asociación negativa entre el cambio en el recuerdo total lista A del TAVEC y el cambio en dosis DDD de medicamentos hipnóticos (N03).....	170

Figura 56. Asociación positiva entre el cambio en el recuerdo total lista A del TAVEC y el cambio en la dosis de benzodiazepinas expresadas como mg equivalentes de diazepam.....	171
Figura 57. Asociación negativa entre el cambio del recuerdo libre corto plazo del TAVEC con el cambio en dosis de anticonvulsivantes (N03) expresado en DDD.....	171
Figura 58. Asociación positiva entre el cambio del recuerdo libre largo plazo del TAVEC con el cambio en DDD de medicamentos ansiolíticos (N05B).....	172
Figura 59. Asociación positiva entre el cambio en el empleo de estrategias seriales recuerdo inmediato del TAVEC y el cambio en la puntuación STAI - Ansiedad-Estado.	173
Figura 60. Asociación positiva entre el cambio en el empleo de estrategias semánticas recuerdo inmediato del TAVEC y el cambio en la puntuación STAI - Ansiedad-Estado.	173
Figura 61. Asociación negativa entre el cambio del empleo de estrategias seriales CP (corto plazo) del TAVEC y el cambio en las dosis DDD de Antidepresivos (N06A).	174
Figura 62. Comparación de los participantes que padecen o no padecen trastorno del humor respecto al cambio en el rendimiento del empleo de estrategias semánticas a corto plazo del TAVEC.	175
Figura 63. Comparación de los participantes que proceden del entorno rural y urbano respecto al cambio en el empleo del empleo en estrategias seriales a largo plazo del TAVEC.....	176
Figura 64. Comparación entre los participantes del sexo femenino y masculino respecto al cambio en rendimiento en el uso de las estrategias semánticas a LP (largo plazo) del TAVEC.....	177
Figura 65. Asociación positiva entre el cambio del empleo de estrategias semánticas LP del TAVEC y el cambio en las dosis en DDD de fármacos antidepresivos (N06A). ..	177
Figura 66. Asociación negativa entre el cambio en el recuerdo con clave a corto plazo del TAVEC y el cambio en las puntuaciones STAI-Ansiedad Rasgo	178
Figura 67. Comparación de los participantes con diferentes niveles de estudios respecto al rendimiento en el cambio del recuerdo con clave a largo plazo del TAVEC.	179
Figura 68. Asociación negativa entre el cambio de las puntuaciones en la lista A de acierto del reconocimiento del TAVEC y la edad en años de los participantes.....	180
Figura 69. Asociación positiva entre el cambio en el índice de sesgo del TAVEC y el cambio en las dosis en DDD de medicamentos antiparkinsonianos (N04).....	181
Figura 70. Asociación negativa entre el cambio en el índice 5 del TAVEC y el cambio en la dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C).	182
Figura 71. Asociación positiva entre el cambio en el índice 7 del TAVEC y el cambio de las dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C).	183
Figura 72. Asociación positiva entre el cambio en la puntuación de las intrusiones en el recuerdo libre C/P y L/P del TAVEC y el cambio de las dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C).	183

Figura 73. Asociación negativa entre las puntuaciones de intrusiones del recuerdo con clave a corto y largo plazo y el cambio en las dosis de antidepresivos (N06A) expresada en DDD.....	184
Figura 74. Asociación positiva entre el cambio en las perseveraciones y el cambio en las dosis en DDD de medicamentos anticonvulsivantes (N03).	185
Figura 75. Asociación negativa entre el cambio en el recuerdo de posiciones medias del TAVEC y el cambio en las dosis de fármacos antiparkinsonianos (N04).....	186
Figura 76. Asociación negativa en el cambio del índice de recencia del TAVEC y el cambio en las dosis de analgésicos (N02).	187

Lista de Abreviaturas

A	Medicamentos Aparato digestivo y metabolismo
AA	Antipsicóticos atípicos
ACC	Área cortex cingulada
ADT	Antidepresivos tricíclicos
AOR	Cuociente de riesgo ajustado
AT	Antipsicóticos típicos
ATC	Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química
ATV	Área tegmental ventral
AVE	Agencia visuo-espacial
AVI	Aprendizaje verbal inmediato
AVD	Aprendizaje verbal diferido
B	Medicamentos sangre y órganos hematopoyéticos
BDI	Drug Burden Index (Índice de Carga en Droga)
BPRS	Escala de evaluación psiquiátrica
C	Medicamentos Aparato Cardio Vascular
CDR	Escala Clínica Dementia Rating
CET	Cognitive Enhancement Therapy
CP	Corto plazo
CPFDL	Cortex prefrontal dorsolateral
CRT	Terapia de Remediación Cognitiva
D	Medicamentos Dermatológico
DDD	Dosis diaria definida
Discrimin	Discriminación
DT	Desviación típica
DMN	Red neuronal en modo automático
EA	Enfermedad de Alzheimer
EC	Ejecutivo Central
EEG	Electroencefalograma
EMC	Entrenamiento Metacognitivo
EP	Enfermedad de Parkinson
Esem_CP	Estrategias semánticas corto plazo
Esem_LP	Estrategias semánticas largo plazo
Esem_RI	Estrategias semánticas recuerdo inmediato
Eser_CP	Estrategias seriales corto plazo
Eser_LP	Estrategias seriales largo plazo
Eser_RI	Estrategias seriales recuero inmediato
FE	Funciones ejecutivas
FV	Fluidez verbal

G	Medicamentos Genitourinario
GABA	Gamma-amino butírico
GWAS	Asociación del genoma completo
H	Medicamentos Hormonas, excepto sexuales e insulina
HVLT	Prueba de aprendizaje verbal Hopkins
Indice 5	Recuerdo con clave corto plazo frente al recuerdo con clave largo plazo
Indice 7	Recuerdo con clave largo plazo frente al recuerdo libre largo plazo
Intrusiones RL - RI, C/P y L/P	Intrusiones recuerdo libre en recuerdo inmediato, corto plazo y largo plazo
Intrusiones Rc/clave C/P y L/P	Intrusiones en recuerdo con clave corto plazo y largo plazo
IACE	Inhibidores de la acetilcolinesterasa
IPII	Psichiatry Illnes Interview
IPT	Terapia psicológica integrada
IRMF	Imágenes por resonancia magnética
ISRN	Inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
IRSN	Inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina
J	Medicamentos Antiinfecciosos
L	Medicamentos Antineoplásicos e inmunomoduladores
LA_Reconoc	Lista A de acierto reconocimiento
LD	Lado derecho
LF	Lóbulo frontal
LFDL	Lóbulo frontal dorsolateral
LSD	Ácido lisérgico
LP	Largo plazo
LT	Lóbulo temporal
MARS	Memory awareness rating scale
MAS	Escala del comportamiento metacognitivo
MCP	Memoria corto plazo
ME	Memoria episódica
MLP	Memoria largo plazo
M	Medicamentos Músculo Esquelético
MO	Memoria operativa
MS	Memoria semántica
MT	Memoria de trabajo
MTV	Memoria de trabajo verbal
MV	Memoria verbal
NMDA	Ácido N-Metil-D-aspartico
N02	Analgésicos

N03	Antiepilépticos
N04	Antiparkinsonianos
N05A	Antipsicóticos
N05B	Ansiolíticos
N05C	Hipnóticos y sedantes
N06A	Antidepresivos
N	Medicamentos Sistema Nervioso
R	Medicamentos Aparato Respiratorio
Rc/Clave_CP	Recuerdo con clave corto plazo
Rc/Clave_LP	Recuerdo con clave largo plazo
RI1°E	Recuerdo Inmediato primer ensayo
RI5°E	Recuerdo Inmediato quinto ensayo
RLCP	Recuerdo libre corto plazo
RLLP	Recuerdo libre largo plazo
RTL	Recuerdo total lista A
RM	Resonancia magnética
RSE	Escala Autoestima de Rosenberg
SCIP	Prueba de Screening Cognitivo
SNC	Sistema Nervioso Central
STAI-AE	Cuestionario Ansiedad Estado
STAI-AR	Cuestionario Ansiedad Rasgo
SUMD-MD	Scale to access unawareness of mental disorder
TAVEC	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense
TCC	Tratamiento cognitivo conductual
TEC	Terapia electroconvulsiva
TLP	Trastorno límite de la personalidad
TMG	Trastorno mental grave
TMT	Trail makin test
TOC	Trastorno obsesivo compulsivo
VP	Velocidad de procesamiento
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WBI	Inventario del comportamiento laboral
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

Resumen

Introducción: El trastorno mental grave (TMG) se considera de etiología multicausal, de carácter severo y persistente de síntomas psicóticos y engloba varios trastornos de entre los cuales el más estudiado es la esquizofrenia que manifiesta un deterioro cognitivo con inicio en fase premórbida. Según los estudios no existe síntoma patognomónico que la diferencia de otros trastornos. Sin embargo se ha podido comprobar que los déficits cognitivos que más se repiten dentro del trastorno son alteraciones de las funciones ejecutivas como la atención, inhibición, organización y planificación en la memoria de trabajo verbal (MTV), originando un deterioro en el nivel funcional del paciente. Aunque se repiten en otros trastornos como bipolar (TB), trastornos esquizotípico de la personalidad, depresión mayor etc. se diferencian en cantidad y gravedad dentro de un continuo dimensional. Por otra parte, las personas con TMG presentan un deterioro marcado en las tareas de memoria con un pobre uso de estrategias semánticas y dificultades en la posterior recuperación de información de la memoria a largo plazo (MLP), posiblemente por una deficiencia de los mecanismos cerebrales que la sustentan, cuya etiopatogenia podría tener origen en el neurodesarrollo, pero también verse afectadas por el curso lento y progresivo de la enfermedad y por la posible interferencia de la intervención farmacológica como posible causa de comorbilidades físicas y empeoramiento cognitivo.

Objetivo: Los objetivos fueron determinar las capacidades cognitivas, en concreto de memoria, de un colectivo de pacientes con trastorno mental grave, y su cambio tras la aplicación de un tratamiento de corte metacognitivo, así como comparar entre sí dos modalidades de este tratamiento y las posibles influencias de las características sociodemográficas y clínico-terapéuticas de los pacientes en estas y su cambio.

Método: Se llevó a cabo un estudio experimental prospectivo, mediante un ensayo clínico de grupos paralelos evaluados en ciego, con muestra de conveniencia, pero que una vez seleccionados los participantes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento. La memoria se evaluó con el TAVEC.

Los tratamientos de corte metacognitivos aplicados fueron:

Grupo A

a) Entrenamiento en habilidades sociales: La aplicación del entrenamiento en habilidades sociales en TMG tiene componentes clásicos sociales como instrucciones, modelado, ensayo conductual, feedback y tareas para casa.

b) Psicoeducación: En la intervención psicoeducativa se proporcionó información objetiva sobre la enfermedad mental para un mejor manejo del paciente y evitar la culpabilización de sus cuidadores fijando límites interpersonales otorgando apoyo a la familia y promoviendo la autonomía e independencia del paciente.

Grupo B

El programa Entrenamiento Metacognitivo (EMC): se compone de ocho módulos y el objetivo del programa es enseñar a los participantes a reflexionar sobre sus pensamientos y creencias de una forma crítica, a cambiar y a ampliar su actual repertorio de solución de problemas y sus habilidades cognitivas y sociales.

Resultados. Los resultados muestran que las capacidades cognitivas de los participantes estaban gravemente mermadas y que tras la intervención se observó mejoría en ambos grupos. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las intervenciones aplicadas. No obstante se encontró mayor índice de sesgo en el grupo B que el grupo A. En cuanto a las diferencias intrasujeto entre el antes y después del tratamiento, los resultados arrojados indicaron que en el pos-tratamiento hubo mejoría en LA_Reconoc (Lista A del Reconocimiento) del TAVEC. También hubo mayor puntuación en memoria de trabajo (MT), AVI (Aprendizaje Verbal inmediato) del SCIP (Screening Cognitivo). Sin embargo en el índice de interferencia Stroop se obtuvo una puntuación muy baja respecto al pre-tratamiento, con una diferencia post-pre estadísticamente significativa ($p=0,003$).

Por otro lado, los datos también indicaron algunas asociaciones importantes entre variables psicométricas del TAVEC, variables demográficas, clínicas y medicación psiquiátrica como N03 (anticonvulsivantes), N04 (antiparkinsonianos) N05B (ansiolíticos), N05C (hipnóticos y sedantes), N06A (antidepresivos), equivalencia en benzodiazepinas tanto en el pre-tratamiento como en el cambio.

Discusión: En el grupo de pacientes se encontraron en línea basal graves alteraciones neurocognitivas, sin embargo tras la intervención mostraron mejoría con los dos tratamientos A y B. Esto es importante ya que se debe tener en cuenta como medida y control que debería estar incluido entre las dianas terapéuticas en el TMG, ya que según estudios la integridad de las capacidades cognitivas es un recurso indispensable para el éxito de las terapias psicológicas. Por otro lado, el índice de sesgo fue mayor en el grupo B y nos indica peor discriminación comparada con el grupo A. Además en el cambio el Rc/Clave L/P (Recuerdo con clave largo plazo) se mostró inconsistente inferido a través de las elevadas desviaciones ya que ambos grupos evocaron más palabras de lo que realmente tiene la lista A de aprendizaje. Por otro lado, se encontró que los datos del índice de interferencia Stroop empeoraron en el pos-tratamiento, esto sugiere que los pacientes adolecen de un control inhibitorio que va íntimamente ligado al control atencional mediado por la atención selectiva.

Paralelamente, se observó en todos los pacientes que recibían más de una categoría de medicamentos, indicando una politerapia psiquiátrica. Además, las distintas asociaciones encontradas en este estudio entre la medicación y las variables psicométricas TAVEC, aunque no se puede hablar de causas del deterioro cognitivo pero sí de posibles influencias negativas sobre la cognición ya que según la literatura revisada se ha observado efectos adversos de los psicofármacos sobre la cognición. También se observó dosis altas y medias de antipsicóticos, carga anticolinérgica y dosis de benzodiazepinas expresada en mg equivalentes de diazepam que sobrepasa a las recomendadas por la agencia del medicamento y otros autores y que pueden estar interfiriendo negativamente en las capacidades cognitivas de los pacientes. Por otra parte, es necesario comentar que la ausencia de detección de efecto de los antipsicóticos, como se comentó en la discusión, de una parte, mejora los síntomas psicóticos positivos distractores, pero de otra aumenta los síntomas negativos y desmotivadores y depresivos. Como las dosis usadas son altas, esto último es muy probable. La ausencia de detección de efecto puede deberse a que prácticamente en la totalidad de los pacientes se emplean estos fármacos y a dosis altas.

Además, se halló que tras la intervención, en el cambio los participantes con estudios primarios se beneficiaron más que los que tenía niveles secundarios y superiores en el

desempeño en la capacidad del Rc/Clave_L/P (Recuerdo con Clave a Largo Plazo), estos último tuvieron un efecto techo.

Conclusión: el concepto MLP fue de gran utilidad a la hora de comprender el proceso de consolidación del aprendizaje en sus diferentes fases, con ello se sugiere que las alteraciones en el proceso de recuperación de MLP no se deberían a un mal funcionamiento del sistema del hipocampo encargado de la codificación y memoria episódica, sino que sería secundario a un déficit en la capacidad atencional selectiva del ejecutivo central (EC) en inhibir estímulos irrelevantes y controlar la actividad integradora de organizar y planificar la información en la MT. Lo que indicaría que las áreas concretas de los lóbulos frontales implicados en las funciones del aprendizaje estarían afectadas según la literatura revisada.

Abstract

Introduction: Severe Mental Illness (SMI) is a disorder with multicausal etiology that shows severe and persistent psychotic symptoms. Among the different disorders manifested, schizophrenia with cognitive impairment in premorbid phases has been the most studied one. According to different studies, there are no pathognomonic symptoms that differentiate it from other disorders. However, it has been proved that alterations in the executive functions, such as attention, inhibition, organization and planification of the verbal working memory (VWM), are the most repetitive cognitive impairments, which cause, at the same time, a decline in the patient's functional level. Although these are also shown in other types of disorders, such as bipolar, schizotypal disorder, depression, etc., there are differences in quantity and severity within a dimensional continuum. Besides, people with SMI also suffer from damage in memory tasks, with a poor use of semantic strategies and certain difficulties in recovering information in long-term memory. This may be possibly caused by a deficit in brain mechanisms that could be originated in the neurodevelopment. However, it could also be impaired by the slow and progressive development of the illness and pharmacological interferences, leading to potential physical comorbidities and cognitive impairment.

Aim: The purpose of this research is twofold: firstly, to establish changes in cognitive skills, especially memory ones, of a group of patients with severe mental illness who were undertaking metacognitive therapy. Secondly, to compare two modalities of such treatment, paying special attention to patient sociodemographic and clinical-therapeutic characteristics as possible influencers.

Method: A prospective, experimental study was carried out by a blind peer-review of parallel groups in a clinical trial. Once chosen, the participants were randomly allocated to each treatment group. Memory was measured and evaluated by means of the TAVEC test.

The metacognitive treatments were applied as follows:

Group A

a) Social skills training: social skills training in SMI has classic social components such as instructions, modelling, behavioural essay, feedback and homework.

B) Psychoeducation: objective information about the illness was provided to the patient to avoid blaming carers. In so doing, interpersonal limits were set, support was offered to families and the autonomy and independence of the patient was promoted.

Group B:

Metacognitive Training Programme (MCT): MCT is formed by eight modules and the aim is to show participants how to critically reflect on their thoughts and beliefs and to prompt them to change and expand upon their current repertoire of problem solving, as well as their cognitive and social skills.

Outcomes: The study shows that participants' cognitive skills were severely impaired, but an improvement was observed in both groups after the trial. Although no statistically significant difference was found between study groups, the index event bias was higher in group B than in group A. Regarding intra-subject differences before and after the treatment, results show that in the post-treatment there was improvement in the LA_Reconoc (Recognition List A) of the TAVEC. They also indicated an increase score in working memory (WM) and immediate verbal learning (IVL) of the cognitive screening SCIP. However, a very low score was obtained in the Stroop test, with a significant post-treatment difference ($p=0,003$).

On the other hand, the data obtained also shows certain important connections between TAVEC psychometric variables, demographic and clinical ones, and psychiatric medication such as N03 (anticonvulsants), N04 (management of Parkinson's disease), N05 (anxiolytics), N05C (hypnotics and sedatives), N06A (antidepressants), Benzodiazepines equivalent in both before and after the treatment.

Discussion: Although severe neurocognitive alterations in the basal laminal were found in all patients, they all show an improvement after both treatments A and B. This is significant as it should be considered as control and measure and included in the SMI therapeutical targets because according to different studies, the integrity of cognitive

skills is an essential resource in the success of psychological therapies. On the other hand, the response bias was higher in Group B, indicating major discrimination when compared to group A. Moreover, the long-term recall memory remained inconsistent because both groups articulated more words than those included in the list A. It was also found that the Stroop index data worsened after the treatment, showing that patients suffer from an inhibitory control, closely linked to the attentional control mediated by selective one.

Simultaneously, it was observed in all patients receiving more than one category of medication, indicating psychiatric polytherapy. In addition, the different associations found in this study between medication and TAVEC psychometric variables, although we cannot speak of causes of cognitive impairment but of possible negative influences on cognition since, according to the literature reviewed, adverse effects of psychotropic drugs on cognition have been observed.

High and medium doses of antipsychotics were also observed, as well as anticholinergics and doses of benzodiazepines in mg quantities equivalent to diazepam, which exceed those recommended by the medical agency and other researchers. These could be having a negative effect in the cognitive skills of the patients. On the other hand, it's also worth noting that absent of effect of antipsychotics, as previously discussed, improve the positive psychotic symptoms but it also increases the negative and depressive ones. Since the doses used were high, the latter is quite likely to happen. The absence of effect detection may well be due to the use of both this medicine and high doses in patients.

Finally, it was found that, in the long-term recall memory, those patients with primary education obtained higher benefits than those with secondary and higher studies.

Conclusion: The long-term memory concept was very useful in order to understand how the learning consolidation process works. It suggests that the alterations in this process are not due to a malfunctioning of the hippocampus system responsible for the codification and episodic memory, but to a deficit in the selective attentional capacity of the central executive when inhibiting irrelevant stimuli and controlling the organization and planification of information. This would imply that the specific areas of the front

lobes involved in learning functions would be affected according to the literature reviewed.

Introducción

En la actualidad, la sociedad se mueve en un contexto de creciente exigencia y complejidad, en que las personas que padecen trastorno mental grave (TMG) comparten las necesidades comunes con el resto de la población, pero, debido a las discapacidades que presentan surgen una serie de necesidades particulares que se consideran heterogéneas y complejas. Es así que sus limitaciones, producidas por el deterioro cognitivo que lleva aparejado la propia enfermedad, produce un déficit en el funcionamiento general a nivel biopsicosocial, empeorando el acceso al mundo laboral haciéndolo más complejo y provocando alta vulnerabilidad de padecer enfermedades físicas, prejuicios y estigmatización social.

Uno de los factores que ha tenido especial repercusión en este colectivo de personas ha sido la influencia de los psicofármacos, ya que, por un lado, ha permitido en los últimos años una mejor actuación de la familia entorno al cuidado del paciente, minimizando conductas y pensamientos alterados y, por otro, los efectos negativos de estos sobre la salud física y psicológica, provocando según diferentes estudios empeoramiento cognitivo y comorbilidades médicas. Así la presencia de estas enfermedades físicas como del deterioro cognitivo, contribuyen a ensombrecer el pronóstico y dificultan el tratamiento y recuperación, repercutiendo en la calidad de vida.

En este contexto, la motivación que llevó nuestro interés en investigar fue esta determinar si las terapias psicológicas de corte cognitivo aplicadas a personas con trastorno mental grave, eran capaces de beneficiarlos. Con esta finalidad, se describirán las diferentes variables demográficas, clínicas y terapéuticas de los participantes, así como las variables cognitivas basales (establecidas con la prueba TAVEC), y aplicaremos a cada participantes con trastorno mental grave, que cumpla determinados criterios, una de 2 modalidades de la terapias con componentes metacognitivos integradas dentro del modelo cognitivo conductual, asignadas al azar de forma ciega, y compararemos después las variables cognitivas de los grupos en el antes y después de la terapias psicológicas, así como los resultados de ambas terapias entre sí; por último exploraremos la posible influencia de las variables sociodemográficas y

médicofarmacéuticas y psicológicas sobre las variables cognitivas (TAVEC). Por ello y con la autorización de la Diputación Provincial de Alicante y del director médico D. Luis Villar del Centro Rehabilitación Dr. Esquerdo se llevará a cabo este proyecto, previa aprobación del comité ético de investigación clínica del Hospital General de San Juan. El Centro responde a un carácter socio asistencial y de intervención comunitaria. Hace especial hincapié en la intervención psicológica individual enfocada en favorecer la superación de las dificultades encontradas para la integración social. Para ello cuenta con un equipo multidisciplinar que realiza una labor encomiable con todos los pacientes que residen en el centro y en las diferentes unidades, en un ambiente de confianza, colaboración, escucha sensible, fomentando la participación que permite al afectado expresar sus miedos, preocupaciones. Además, los profesionales sanitarios y psicosociales diseñan planes individuales de rehabilitación para atender a los usuarios mediante programas específicos que mejoren su capacidad en las habilidades afectadas por la enfermedad, algunos de los programas son: Psicoeducación de adultos, terapia familiar, habilidades sociales, estimulación cognitiva, inestabilidad emocional, resolución de problemas, prevención de recaída en consumo de tóxicos, hábitos de vida saludable, ocio y tiempo libre, mejora de las competencias y habilidades, que les permitan recuperarse para la sociedad.

De esta forma, ha demostrado que las diferentes modalidades de intervención que utiliza el equipo del Centro de Rehabilitación Dr. Esquerdo de Alicante contribuye a la funcionalidad de los pacientes, lo que hace más viable la reinserción de los mismos en la comunidad y también orienta la rehabilitación de los pacientes a la adquisición de hábitos funcionales en la vida cotidiana, que los mantenga cognitivamente activos y les ayude en su interacción social.

En este sentido, creemos que es necesario explorar nuevas intervenciones como la que se ha propuesto en este estudio, el entrenamiento metacognitivo (EMC) ya que en distintas investigaciones se ha probado su eficacia, pero en España existe poco estudio al respecto. Y nos da la oportunidad enriquecedora de trabajar en el contexto real del centro, cara a cara con sus residentes que padecen TMG, en el que se evaluará a cada uno de ellos con las pruebas psicométricas respectivas que nos darán la idea de su

estado actual de salud psicológica y emocional con la posibilidad de su modificación con una intervención psicológica breve.

1. El trastorno mental grave

Los trastornos mentales se consideran de etiología multicausal, influyendo factores biológicos, psicológicos y sociales (Saiz Ruiz *et al.*, 2010; Stein *et al.*, 2020). Los denominados trastornos mentales graves (TMG) se caracterizan por el carácter severo y persistente de síntomas psicóticos (Vila Pillado *et al.*, 2007) y constituyen un especial problema dentro de estos, que junto a la cronicidad y la institucionalización que suelen conllevar, se asocian a una espiral de deterioro cognitivo, funcional y social de los afectados (Napal *et al.*, 2012).

En este contexto, el TMG es una de las categorías más complejas en Salud Mental, engloba varios trastornos incluidos dentro del DSM V y CIE-10 (2000) que además manifiestan síntomas de alta intensidad y falta de respuesta a los tratamientos y persistencia. Los trastornos más frecuentemente implicados son esquizofrenia, trastorno de personalidad, manía, ansiedad-depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno bipolar y trastorno esquizotípico, aunque puede estar incluido cualquiera, y frecuentemente en comorbilidad y asociado al consumo de sustancias. Sin embargo, el Grupo de Trabajo del Plan Estratégico de Salud Mental de Madrid (2018) considera que los TMG son trastornos menos frecuentes que los trastornos comunes pero con mayor complejidad y mayor riesgo de cronicidad. Dentro de este grupo el trastorno más prevalente y más estudiado en la bibliografía es la esquizofrenia.

Por otra parte, el 9% de la población española actual padece de algún tipo de patología mental y aproximadamente el 15% presentará un trastorno mental a lo largo del ciclo vital (Grupo de Trabajo de la Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud - Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007).

La prevalencia de la esquizofrenia se ha estimado entre el 0,7 y 1,5% a nivel mundial y es considerada como uno de los trastornos más invalidantes (Giner *et al.*, 2014; Roca *et al.*, 2009). En España la incidencia se ha situado en 0,8 casos por diez mil habitantes por año (Ayuso-Mateos *et al.*, 2006) y una prevalencia de 0,3% para varones

y 0,28% para mujeres, debutando principalmente durante la 3ª década de la vida, en la primera mitad de esta en varones y durante la 2ª mitad en mujeres. La tasa de mortalidad por suicidio entre personas que padecen esquizofrenia es 9 veces mayor que en la población general ajustada por edad y sexo, precedido de la depresión mayor en la que el riesgo de suicidio se multiplica por 21. Junto a la esquizofrenia presentan una probabilidad de muerte prematura entre el 40% y el 60% mayor que el resto de la población. La esperanza de vida se encuentra reducida en unos 20 años a pesar de los progresos en el tratamiento, debido fundamentalmente al suicidio y padecimiento de comorbilidades médicas y malas condiciones de vida. De lo anterior, también se deduce una alta mortalidad en un promedio de 10 años antes que la población en general, debido a graves problemas médicos (Saiz Ruiz *et al.*, 2008; Schneider *et al.*, 2019).

Se ha estimado que hasta un 40% de los trastornos psicóticos y el 9% del resto de trastornos mentales pueden considerarse trastornos mentales graves. Llevado a la población general, entre el 1,34 y el 2,55 por 1000 habitantes padece un trastorno psicótico grave y adicionalmente otro 0,98 por 1000 habitantes padece un trastorno mental no psicótico grave. En resumen, del 2,5 al 3,5 por cada 1000 habitantes padecen un trastorno mental grave (Ruggieri *et al.*, 2000).

También son frecuentes los diagnósticos de trastorno límite de la personalidad (TLP) y de trastorno bipolar (TB), cuyas prevalencias en la población general son aproximadamente el 2% y 2,4% respectivamente (Arza *et al.*, 2009; Martínez *et al.*, 2019).

Por otro lado, el informe emitido por el grupo de trabajo del observatorio de Salud y Medio Ambiente de Andalucía (2007) señala que existe diferencia en prevalencia con respecto a las zonas rurales y urbanas donde los desórdenes mentales comunes como la depresión son más frecuentes en estas últimas. De la misma forma, Kelly *et al.* (2010) y Susser y Martínez-Alés (2018) indicaron que los factores ambientales influyen negativamente en la psicosis habiendo más riesgo en zonas urbanas que rurales. Otro factor de riesgo para la psicosis sería la sordera en personas con esquizofrenia (Cooper *et al.*, 1976).

Según, Cuesta *et al.* (2015) indicaron que el funcionamiento académico premórbido podría influir negativamente o positivamente sobre la memoria de las personas que sufren esquizofrenia. En este sentido, Weiser *et al.* (2000) sugirió diferencias de género en personas con esquizofrenia en rendimiento cognitivo, aunque Goldstein *et al.* (1998) (como se citó en Usall, 2003) encontró controversia debido a un sesgo de muestra sin grupo de control.

En los últimos tiempos la mayoría de los países han sufrido crisis económicas que han repercutido en un empeoramiento en el ámbito de la salud mental, por aumento de la prevalencia de los trastornos mentales sin el correspondiente aumento de los recursos asistenciales (Gili *et al.*, 2014). Aun así, los trastornos del sistema nervioso central (SNC) suponen un gasto social considerable, así en España en 2010 este supuso un total de 84.000 millones de euros, de los cuales 46.000 millones (55%) se destinaron para la atención de personas con TMG y 38.000 millones a enfermedades neurológicas. El 67% fueron gastos directos, (37% gastos médicos y 30% otros gastos directos) y el 33% fueron gastos indirectos (Parés-Badell *et al.*, 2014).

1.1. Perfil neuropsicológico en TMG

La definición del trastorno mental severo viene asociado al concepto de *cronicidad* de la enfermedad, y su cuadro clínico lleva aparejado limitaciones en el funcionamiento y discapacidades en las habilidades para crear y mantenerse dentro de un círculo social (Mingote Adán *et al.*, 2010). Uno de los trastornos más complejos y sumergido en un gran compendio de alteraciones neuropsicológicas y psicopatológicas es la esquizofrenia, en el cual la prevalencia de deterioro cognitivo oscila entre el 50 y 80% (Cuesta *et al.*, 2000). Su fenomenología ha sido señalada por investigadores clínicos desde hace años, desde la descripción de la “*demencia precoz*” por Kraepelin, cuya finalidad fue darle un sentido taxonómico al conjunto de signos y síntomas como alteración del afecto, apatía, indiferencia, desorganización del pensamiento, entre otros. Y unos años después, Bleuler acuñó el término “*esquizofrenia*” y especificó como síntomas fundamentales los trastornos de las asociaciones, alteraciones en la afectividad, ambivalencia y autismo. En tanto, consideró que los

síntomas clínicos indicados por Kraepelin eran síntomas secundarios o de accesorios (Novella y Huertas, 2010). Desde entonces, se han llevado a cabo diferentes aproximaciones teóricas y prácticas para encontrar las causas de la esquizofrenia y explicar su sintomatología, así como también, la de los trastornos psicóticos relacionados, que cursan con alteraciones cognitivas y que originan ideas y percepciones anormales (Martínez Araujo y Yannarella, 2010). Si bien es cierto, la etiopatogenia en la esquizofrenia aún no está del todo esclarecida, además el trastorno difiere de unos pacientes a otros en sintomatología y evolución, basándose principalmente para su diagnóstico en criterios clínicos (Pull, 1999). Aunque, estudios actuales han permitido alcanzar un significativo consenso en el manejo del paciente, que han quedado plasmados en las diversas guías de práctica clínica tanto en España como fuera de ella (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, 2009; American Psychiatric Association (APA), 1997). Es así, que el cuadro clínico del paciente está determinado en un nivel biopsicosocial (Barrera, 2006; Miret *et al.*, 2016). En efecto, no todos los síntomas descritos en literatura están presentes en cada uno de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. El trastorno tampoco se caracteriza por presentar algún síntoma patognomónico, ya que estas características psicológicas y conductuales se asocian a diversos tipos de patologías, como el TB, trastornos neuropsiquiátricos como demencia fronto-temporal, la enfermedad de Huntington, daño frontal traumático y TLP, entre otros (Arza *et al.*, 2009). En tal caso, los más característicos son categorizados como síntomas positivos que correspondería a la esquizofrenia tipo paranoide, los síntomas negativos que corresponde al tipo residual y una tercera clase es la desorganizada que correspondería a la esquizofrenia hebefrénica (Ruiz-Ruiz *et al.*, 2006). Los tres tipos indicados anteriormente aparecen en la clasificación del CIE10. También, hay formas infantiles caracterizadas por psicosis asociada con posturas hipotónicas, estereotipias, alteraciones del lenguaje, dificultad de aprendizaje e incluso autismo (Fernández de Soto y Osorio, 2006; Pedreira-Massa, 2009). En cuanto a la evolución del trastorno, se ha indicado que puede caracterizarse por tres fases, aunque es difícil saber cuál es su comienzo y final de cada una, ya que no se ajustan a unos límites bien definidos: A) fase aguda, los pacientes presentan síntomas psicóticos graves, como delirios y/o alucinaciones, y un pensamiento desorganizado

con síntomas negativos intensos; afectando el sentido de autocuidado, pudiendo ser resistente al tratamiento farmacológico, B) fase de estabilización, los síntomas psicóticos agudos tienden a ser menos intensos, después de un episodio el curso de esta etapa puede ser de 6 meses o más y C) fase estable, los síntomas son relativamente estables, y si presentara algún síntoma residual casi siempre son menos graves que en la fase aguda, pasando a una fase de remisión parcial, pues la remisión completa de los síntomas no es lo habitual sino la excepción (Barnes, 2011; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, 2009; Leon y Leon, 1996). Esto indica una variabilidad del trastorno, en la mayoría de los pacientes se producen exacerbaciones y remisiones, y en unos pocos persiste un estado psicótico grave de forma crónica (González Pando *et al.*, 2016). No obstante, cabe la posibilidad que las personas no presenten síntomas psicóticos, pero pueden exhibir importantes alteraciones cognitivas, pérdida de interacciones sociales, familiares, así como también, manifestar tensión, insomnio, ansiedad (rasgo - estado) y depresión, esta última definida como afecto negativo asociado a valoraciones y procesos cognitivos distorsionados que llevan a percibir los eventos de manera más estresante causando una pobre adaptación (Krabbendam y van Os, 2005; Ries *et al.*, 2011; Ruiz-Iriondo *et al.*, 2013). En este sentido, según Kaneda *et al.* (2003); Rodríguez Biglieri y Vetere (2010) y So (2015) la depresión y la ansiedad en sus dos dimensiones, estado que se da en un momento determinado y se relaciona con una emoción intensa y el rasgo como una característica relativamente estable, son comorbilidades comunes en la esquizofrenia. Además, hay estudios que han encontrado asociaciones entre ansiedad estado-rasgo del inventario STAI y memoria en adultos jóvenes con esquizofrenia (Klasik *et al.*, 2006). Otros consideran que el retardo psicomotor se considera un componente del síndrome negativo de la esquizofrenia (Ortega-Soto, *et al.*, 1994).

1.2. Trastorno mental grave y cognición

En una revisión realizada por Krynicki *et al.* (2018) comprobaron que los síntomas que más se relacionaron con la depresión fueron el bajo estado de ánimo, la ideación suicida y el pesimismo, y respecto a los síntomas negativos se asociaron con la alogia y el embotamiento afectivo. No obstante, los síntomas comunes entre ambos fueron la anhedonia, anergia y abolición. Además, se han indicado asociaciones

entre la neurocognición y depresión, según Brébion, Smith *et al.* (1997) la memoria correlacionó negativamente con la gravedad de los síntomas depresivos, considerando el trastorno depresivo como una entidad independiente de la esquizofrenia, en cambio esta asociación no se dio con los síntomas negativos, siendo importante la detección a tiempo del trastorno depresivo en la esquizofrenia ya que dificulta la aplicación psicoterapéutica (Apiquian *et al.*, 2001).

En general, existe consenso en que hay factores emocionales comunes en la mayoría de los trastornos mentales, caracterizándose por una insuficiencia de autorregulación emocional y que estaría estrechamente relacionado con la cognición social, esto asociado con la dificultad en percibir emociones y la asimilación del propio estado emocional (Jayaro *et al.*, 2008; Mayer *et al.*, 2000). Pues, en un estudio en pacientes con esquizofrenia, se observaron correlaciones significativas con el procesamiento emocional y la memoria a corto plazo (MCP), memoria a largo plazo (MLP), funciones ejecutivas (FE) y flexibilidad cognitiva. Con estos datos se concluyó que estos procesos cognitivos son necesarios para un funcionamiento comunitario y la única variable del procesamiento emocional que tuvo una asociación significativa fue la identificación de emociones faciales, que solo correlacionó de forma positiva con la comunicación y contacto social (Jaramillo *et al.*, 2011). Previamente, estos resultados ya se había observado que la cognición social estaría estrechamente relacionada con la neurocognición, tales como la atención (Toomey *et al.*, 1999), la memoria verbal (MV) (Corrigan, 1997) y la memoria de trabajo (MT) (Carlson *et al.*, 1999). De la misma manera, estudios realizados sobre funcionamiento en el TB, también se han señalado que los déficits neurocognitivos tienen un impacto en la cognición social (Konstantakopoulos *et al.*, 2016; Samamé *et al.*, 2015; Temmerman *et al.*, 2015).

Paralelamente, investigaciones realizadas hasta el momento han avanzado hacia una mayor comprensión del nivel cognitivo y neurológico estableciendo funciones específicas entre ambos procesos. En este sentido, las distintas aportaciones en líneas de estudios llevadas a cabo por la psicología y la psiquiatría, ambas disciplinas inmersas en la neurociencia han permitido identificar cada proceso cognitivo y sus mecanismos implicados con la ayuda inminente de la neuropsicología

(Cuesta *et al.*, 2000). Según Díaz-Mandado (2018) la divulgación en diferentes estudios sobre perfiles neuropsicológicos en pacientes con trastornos mentales, concretamente en la esquizofrenia y TB no han podido extrapolarse al resto de trastornos clasificados dentro de la categoría TMG, ya que no todos los procesos resultan igualmente alterados y como es el caso de la memoria verbal, en el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se mantiene inalterada. Y en otros, como en el TLP se han advertido serios problemas en dominios cognitivos específicamente en memoria y atención provocados en parte por una fuerte carga emocional (O'Leary *et al.*, 1991). Por otra parte, Arza *et al.* (2009) han planteado que el riesgo de suicidio en personas que padecen TLP podría estar relacionado con los déficits neurocognitivos y no con un estado depresivo. Además, los problemas neurocognitivos explicarían de forma relativa los problemas de conducta.

Simultáneamente, en el trastorno bipolar se ha observado un deterioro cognitivo más pronunciado y con mayor gravedad aquellas personas con síntomas psicóticos en comparación con el trastorno bipolar crónico sin características psicóticas, aunque otros estudios no han encontrado diferencias entre ambos (Ancín *et al.*, 2013; Bora, 2017; Frydecka *et al.*, 2014; Levy y Weiss, 2010; Savitz *et al.*, 2009; Simonsen *et al.*, 2011). En tal sentido, los dominios más afectados son la memoria verbal y funciones ejecutivas (Levy y Weiss, 2010). También se ha visto un inicio más temprano del trastorno bipolar con psicosis y que podría representar un subtipo de esta nosología (Simonsen *et al.*, 2011). De la misma forma, se ha señalado que tales alteraciones son independientes del estado clínico y, que persisten durante la fase de normalidad (eutimia) situada entre episodios de manía y depresión (Martínez-Arán, Vieta, Reinas *et al.*, 2004; Robinson y Ferrier, 2006). También, los déficits se presentan durante los episodios afectivos, afectando la funcionalidad del paciente (Martínez-Arán, Vieta, Colom *et al.*, 2004). Así, por ejemplo, se constata déficits en pruebas de trabajo visual de memoria operativa (MO) durante las fases agudas de la enfermedad y, otros estudios muestran que esta alteración permanece en periodos sin síntomas de manía ni depresión (Balanzá-Martínez *et al.*, 2008; Bonnin *et al.*, 2010; Rodríguez *et al.*, 2012). Por tanto, según Burdick, Goldberg *et al.* (2010) el deterioro cognitivo es un factor que puede diferenciarse de los síntomas depresivos persistentes o

residuales observados en los pacientes con trastorno bipolar. También se ha observado que los pacientes con trastornos afectivos tienen peor rendimiento cognitivo que la población normal, pero mejor que los pacientes con trastornos esquizofrénicos (Huang *et al.*, 2020).

Por otra parte, y en líneas generales, las disfunciones cognitivas se pueden encontrar hasta en el 98% en personas con esquizofrenia (Galderisi, 2008) y pueden considerarse como una dimensión central de este trastorno como las alucinaciones y los delirios (Keefe, 2008), pero presentan una alta heterogeneidad, razón por la que no se incluyeron entre sus criterios diagnósticos en el DSM-V (Rus-Calafell y Lemos-Giráldez, 2014). Autores como Barrera (2006); Green *et al.* (2000); Liberman y Green (1992); Nuechterlein y Dawson (1984) y Nuechterlein *et al.* (2014) señalaron que el declive cognitivo se manifiesta antes que se produzcan los síntomas psicóticos, además continúa presente durante períodos de remisión de dichos síntomas, por lo que su relativa estabilidad temporal debería tomarse en cuenta como un aspecto nuclear en la esquizofrenia, caracterizándose por un deterioro marcado en las actividades sociales. También se ha observado relación entre alta puntuación en sintomatología negativa y déficit memoria del reconocimiento (Thoma *et al.*, 2006).

Según estudios (Haas *et al.*, 2001, como se citó en Albus *et al.*, 2006: p.442; Paz-Alonso *et al.*, 2013; Tandon *et al.*, 2009) en la esquizofrenia se da una mezcla de signos y síntomas afectando a diversos procesos neuropsicológicos como la abstracción, FE, memoria, reconocimiento diferido, procesamiento psicomotor, atención y velocidad perceptual-motora, ideación, comprobación de la realidad (delirios), procesos de pensamiento (asociaciones débiles), concentración, motivación y juicio, percepción (alucinaciones). Según Heinrichs y Zakzanis (1998) y Galderisi (2009) observaron que participantes con esquizofrenia tenían una ejecución de 1 y 2 desviaciones típicas (DT) por debajo de los controles sanos en rendimiento de atención, MV y FE. De igual forma, el declive en rendimiento cognitivo dependería de los años de evolución de la enfermedad y, con una propensión a permanecer estable, mientras más prolongado en el tiempo sea el trastorno (Ginarte Arias *et al.*, 2005). Es así, que las áreas más afectadas son memoria, atención y funciones ejecutivas (Rund y Borg, 1999).

De esta manera, se ha sugerido que los déficits cognitivos no serían tanto una consecuencia de la esquizofrenia, sino más bien independientes de la misma (Barrera, 2006) y que podrían ser causadas por una alteración del neurodesarrollo (Lyda *et al.*, 2009), originando deterioro funcional y desprotección, que impide la utilización de las estrategias de afrontamiento en la adquisición de nuevos aprendizajes (Brenner *et al.*, 1992; Servat *et al.*, 2005). A su vez reducen la capacidad de introspección y el autocontrol afectando a la toma de decisiones y el procesamiento de información (Mingote Adán *et al.*, 2010). Otros estudios, confirman según Green (1996); Harvey *et al.*, (2010); Martínez-Arán, Vieta, Colom *et al.* (2004); McGurk y Metlzer (2000); Orellana y Slachevsky (2006) y Velligan *et al.* (2000) que las disfunciones cognitivas en personas con esquizofrenia y trastorno bipolar pueden predecir tanto el estado clínico de la enfermedad como pronosticar el rendimiento personal y la eficacia de las distintas intervenciones terapéuticas. También, estudios longitudinales en pacientes con síntomas psicóticos muestran un denominador común los déficits cognitivos que forman parte del espectro psicótico o afectivo a causa de un fallo en la percepción, memoria episódica (ME), memoria de trabajo verbal (MTV), pobre rendimiento en general en FE (planificación, inhibición y flexibilidad cognitiva), atención selectiva, atención sostenida y cognición social. Además, Milev *et al.* (2005) también encontraron que el bajo rendimiento laboral se explicaba por la gravedad de los síntomas negativos y problemas en el proceso atencional.

En consecuencia, se ha observado que en la esquizofrenia, las alteraciones de los procesos cognitivos serían importantes marcadores en predecir la actuación de la persona. Así, de forma específica a largo plazo, los desórdenes cognitivos se han visto como buen predictor en el pronóstico en las relaciones sociales y, estas últimas en las recaídas de los pacientes (Bausela Herreras, 2009; Goldberg y Green, 2002; Green *et al.*, 2013; Kopald *et al.*, 2012; Orellana y Slachevsky, 2006; Serrano Cartón *et al.*, 2012). En este contexto, Green (1996) analizó en personas con esquizofrenia, procesos que se encuentran de forma recurrente alterados como la vigilancia (atención) que está relacionada con la solución de problemas sociales y la adquisición de habilidades, las FE están estrechamente asociadas al funcionamiento en la comunidad y, la MTV encargada del procesamiento de la información y que juega un rol fundamental en todos los tipos de rendimiento psicosocial, cuyo déficit perjudicaba de

manera importante a las actividades lúdicas de la vida del individuo, posiblemente porque también está vinculada estrechamente con el aspecto semántico del lenguaje (Mitchell y Crow, 2005). Posteriormente, Addington y Addington (1997), investigadores de National Institute of Mental Health (2017) y Selma Sánchez (2008) reafirman la conclusión de Green (1996) que la atención, FE y la MV serían predictores cognitivos en la esquizofrenia. Aunque, se ha visto que el rendimiento en estas variables es similar entre personas que padecen trastornos esquizofrénicos, esquizoafectivo y trastorno bipolar (Simonsen, 2011). Idea que coincide con un estudio previo realizado por Morice (1990) en que no encontró casi diferencias en el desempeño de FE cuando los grupos de participantes que padecían esquizofrenia y trastorno bipolar fueron evaluados con el Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Sin embargo, en otros estudios se ha sugerido que las personas con estos trastornos difieren a lo largo de un continuo, en diferentes grados cuantitativos entre uno y otro trastorno (Mingote Adán *et al.*, 2010).

Cuadro resumen:

CUADRO RESUMEN	AUTOR
TMG viene asociado al concepto de <i>cronicidad</i> de la enfermedad, y su cuadro clínico presenta limitaciones en el funcionamiento a nivel biopsicosocial.	Mingote Adán <i>et al.</i> (2010).
El deterioro cognitivo en la esquizofrenia oscila entre el 50% y 80%.	Cuesta <i>et al.</i> (2000).
Los pacientes con esquizofrenia difieren en sintomatología y evolución, basándose principalmente para su diagnóstico en criterios clínicos.	Pull (1999).
En la esquizofrenia y trastornos relacionados el cuadro clínico del paciente está determinado en un nivel biopsicosocial.	Barrera (2006) y Miret <i>et al.</i> (2016).
El trastorno de esquizofrenia tampoco se caracteriza por presentar algún síntoma patognomónico, ya que también se presentan en el TB, trastornos neurosiquiátricos y TLP, entre otros.	Arza <i>et al.</i> (2009).
En la esquizofrenia los síntomas positivos que corresponderían a la esquizofrenia tipo paranoide, los síntomas negativos que corresponde al tipo residual y una tercera clase es la <i>desorganizada</i> que correspondería a la esquizofrenia hebefrénica.	Ruiz-Ruiz <i>et al.</i> (2006).
Las fases que caracterizan al trastorno esquizofrénico: a) fase aguda, síntomas psicóticos graves, delirios y/o alucinaciones, pensamiento desorganizado, síntomas negativos intensos; resistencia al tratamiento farmacológico, b) fase de estabilización, los síntomas psicóticos agudos tienden a ser menos intensos, después de un episodio el curso de esta etapa puede ser de 6 meses o más y c) fase estable, los síntomas son relativamente estables, con algún síntoma residual menos graves y puede pasar a fase de remisión parcial, pues la remisión completa de los síntomas no es lo habitual sino la excepción. Esto demuestra la variabilidad del trastorno.	Barnes (2011) y Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente (2009). González Pando <i>et al.</i> (2016).
La depresión se considera una entidad independiente de la esquizofrenia, siendo necesario detectarla a tiempo.	Apiquian <i>et al.</i> (2001).
La cognición social estaría estrechamente relacionada con la neurocognición, tales como la atención, la MV y la MT.	Toomey <i>et al.</i> (1999); Corrigan (1997); Carlson <i>et al.</i> (1999).
Se han señalado que los déficits neurocognitivos en el TB tienen un impacto en la cognición social. Además, son independientes del estado clínico y, que persisten durante la fase de normalidad (eutimia) situada entre episodios de manía y depresión, con mayor gravedad el que presenta trastornos psicóticos.	Konstantakopoulos <i>et al.</i> (2016) y Samamé <i>et al.</i> (2015). Martínez-Arán, Vieta E., Reinas <i>et al.</i> (2004); Ancín <i>et al.</i> (2013); Bora (2017); Frydecka <i>et al.</i> (2014).
En el TLP se han advertido serios problemas en dominios cognitivos específicamente en memoria y atención provocados en parte por una fuerte carga emocional. Además, el riesgo de suicidio estaría más relacionado con los déficits neurocognitivos que con un estado depresivo.	O'Leary <i>et al.</i> (1991). Arza <i>et al.</i> (2009).
En la esquizofrenia, las disfunciones cognitivas pueden considerarse como una dimensión central de este trastorno pero con alta heterogeneidad razón por la que no se incluyeron entre sus criterios diagnósticos en el DSM-V. Además, se manifiestan antes que se produzcan los síntomas psicóticos, y continúan presente durante períodos de remisión de dichos síntomas, por lo que su relativa estabilidad temporal debería tomarse en cuenta como un aspecto nuclear. También, se da una mezcla de signos y síntomas afectando a diversos procesos : la abstracción, FE, memoria, reconocimiento diferido, procesamiento psicomotor, atención y velocidad perceptual-motora, percepción (alucinaciones), ideación, comprobación de la realidad (delirios), procesos de pensamiento (asociaciones débiles), concentración, motivación y juicio. Cuyo funcionamiento estaría 1 y 2 DT por debajo de la población normal en atención, MV y FE.	Keefe (2008); Rus-Calafell y Lemos-Giráldez (2014). Barrera (2006) y Green <i>et al.</i> (2000); Liberman y Green (1992); Nuechterlein y Dawson (1984) y Nuechterlein <i>et al.</i> (2014). Haas <i>et al.</i> 2001, (como se citó en Albus <i>et al.</i> 2006: p.442); Paz-Alonso <i>et al.</i> (2013); Tandon <i>et al.</i> (2009). Heinrichs y Zakzanis (1998); Galderisi (2009).
Las disfunciones cognitivas en personas con esquizofrenia y trastorno bipolar pueden predecir tanto el estado clínico de la enfermedad, tanto en el pronóstico como la eficacia de las distintas intervenciones terapéuticas. Los pacientes con síntomas psicóticos muestran un denominador común los déficits cognitivos que forman parte del espectro psicótico o afectivo a causa de un fallo en la percepción, memoria episódica (ME), memoria de trabajo verbal (MTV), pobre rendimiento en general en FE (planificación, inhibición y flexibilidad cognitiva).	Green (1996); Harvey <i>et al.</i> (2010); Martínez-Arán, Vieta, Colom <i>et al.</i> (2004); McGurk y Metlzer (2000); Orellana y Slachevsky (2006) y Velligan <i>et al.</i> (2000).

1.3. Memoria y funciones Ejecutivas (FE) en TMG

La memoria es un sistema dinámico y psicológico va íntimamente ligada al proceso de aprendizaje, permite recordar hechos, ideas, sensaciones, relaciones entre conceptos y puede funcionar a nivel inconsciente como consciente de forma intencional, en este sentido los nuevos conocimientos son transformados e integrados a la MLP. (Aguado-Aguilar, 2001; Álvarez Alcázar, 2009; Carrillo-Mora, 2010; Villanueva Gutiérrez y López López, 2019). En tal sentido, la MLP es la capacidad y duración ilimitada en el que la información es activada cuando es requerida por los procesos cognitivos es decir se reincorpora a la MCP. Además, se clasifica como memoria declarativa o explícita que según Cardoner y Urretavizcaya (2006) y Pérez Moreno *et al.* (2016) contiene los hechos del mundo y circunstancias personales, la obtención de la información es consciente e intencional y a su vez se divide en ME y memoria semántica (MS). La ME necesita un espacio y tiempo para recordar sucesos acaecidos en un momento y lugar determinado, dando lugar a dos procesos distintos y alterados en la esquizofrenia, por un lado está la familiaridad se refiere al juicio de un acontecimiento anterior, mientras que el recuerdo va acompañado de información contextual o asociativa, relacionada con el estímulo (Battal Merlet *et al.*, 2018). La MS es el conocimiento del mundo sin un contexto determinado.

De misma manera, el concepto de MT fue desarrollado en el modelo de Baddeley y Hitch (1974) y se refiere a un sistema que proporciona almacenamiento temporal y manipulación de la información necesaria para tareas cognitivas complejas como la comprensión, aprendizaje y razonamiento del lenguaje. Baddeley (1992) indicó que la MT estaba compuesta de tres subprocesos: el Ejecutivo Central (EC) que se activa en tareas novedosas no rutinarias, cumple un rol activo y trascendental dentro del sistema cognitivo, se encarga de los aspectos atencionales y estratégicos en que controla, coordina, planifica y supervisa los procesos mentales en donde interviene la MT, por tanto es necesario para llevar a cabo nuevos aprendizajes. Además el EC organiza, regula y coordina el Lazo Fonológico (LF) y a la Agenda Viso-Espacial (AVE). El primero permite el mantenimiento activo de información verbal mediante el repaso articulatorio y el segundo se encarga del registro visual-espacial, donde mantiene y manipula imágenes visuales (Barreyro *et al.*, 2017; Fitzgerald y Gaviria,

2013). Más tarde Baddeley (2000) para poder explicar mejor su modelo en cuanto al proceso de almacenamiento, incluyó un nuevo componente a su modelo de MT denominado búfer episódico (BE) que mantiene de forma temporal la información, de capacidad limitada y que es capaz de integrar información de una variedad de fuentes. Se supone que está controlado por el ejecutivo central, y puede recuperar la información de la MLP en forma consciente y puede a la vez manipularla y modificarla, en su caso actuaría como un nexo entre la MT y la MLP. Otros autores definen la MT según el tipo de información (ubicación, acción y objeto), en modalidad verbal versus visual-espacial y a la vez definida como un sistema dinámico responsable del procesamiento simultáneo de información, imprescindible para el desempeño de actividades cognitivas complejas, permitiendo discernir e interpretar mentalmente tanto el medio físico como psicológico, almacenando información sobre experiencias pasadas inmediatas, facilitando la adquisición del conocimiento y solución de problemas (Bowie y Harvey, 2005; Escudero Cabarcas *et al.*, 2017; Injoke-Ricle y Burin, 2011; Piserra Bolaños, 2003).

Por otra parte la memoria desde el procesamiento de la información se divide en tres fases, la primera de ellas es de fijación o codificación es el proceso de transformación de los estímulos sensoriales en información significativa. Así, la concentración, la atención y la motivación juegan un papel fundamental en el sujeto. En este sentido la información penetra en el sistema nervioso, son primeramente registradas por un sistema perceptivo específico donde se mantienen bajo la forma de trazos sensoriales durante un periodo que no excede probablemente de un segundo. Luego alcanzan al sistema de retención denominada MCP es decir memoria inmediata transitoria (Garzón y Seoane, 1982), la cual permite la mantención de la información con una duración muy breve no más de 30-40 segundos, en esta fase si la tarea requerida exige de procesos como el razonamiento, comprensión, estrategias aprendizaje etc, entra en juego la MT. Los sistemas de MCP y MT se pudieron diferenciar mediante un paradigma de amplitud de dígitos y una tarea concurrente de razonamiento gramatical, las variables dependientes fueron el tiempo de razonamiento y los errores cometidos en la tarea gramatical, los resultados fueron que el tiempo de razonamiento se incrementaba a medida aumentaba el número de dígitos, aunque los

autores indicaron que no fue significativo, y que los errores incurridos fueron independiente del aumento de los dígitos, concluyendo que existían dos sistemas de memoria, la MCP que almacena por muy poco tiempo la información repitiéndola subvocalmente y otra MT que mantiene y manipula la información (Tirapu-Ustárroz y Grandi, 2016).

La segunda fase es el almacenamiento o retención (consolidación), la información codificada tiene que ser retenida para que esté disponible cuando sea requerida, en este caso, toma importancia las estrategias utilizadas para almacenar la información. Sin embargo, se debe señalar que existe un factor que afecta necesariamente esta fase, el olvido atenúa el recuerdo de forma gradual, perdiendo intensidad y nitidez hasta llegar a borrarse por completo. La tercera fase es la recuperación o evocación, y permite acceder y utilizar la información almacenada en las etapas anteriores (Escudero Cabarcas y Pineda Alhucema, 2017; Garzón y Seoane, 1982).

En un contexto normal, la atención selectiva posibilita un análisis exhaustivo de la información permitiendo procesar los estímulos relevantes y suprimir los irrelevantes, la focalizada centra la atención rápidamente en un estímulo objetivo, y la atención sostenida se refiere a la vigilancia y mantiene la atención durante un tiempo determinado (Bausela Herreras, 2014; Ramos-Galarza *et al.*, 2016). Es así como control inhibitorio cobra especial sentido ya que es la capacidad de inhibir o controlar respuestas impulsivas o automáticas y generar respuestas mediadas por la atención y el razonamiento, pues vendría siendo una de las funciones complejas que realiza el EC de Baddeley (1996). Un componente es el autocontrol como la autorregulación de conductas y emociones (Diamond, 2013; Montgomery Urday, 2008), a nivel cognitivo se suprimen los estímulos irrelevantes para la tarea o innecesaria para la MT (Miyake *et al.*, 2000) mediados por la atención selectiva y sostenida y dejando libre el camino a la MT para un procesamiento eficiente de la información y focalizándose en los estímulos requeridos (Diamond, 2013). Para Benedet y Alejandre (2014) estas funciones son parte de las FE que estarían intensamente asociados con la flexibilidad cognitiva, capacidad que tiene el cerebro para adaptarse a los continuos cambios del

medio y que influye en la toma de decisiones, adopción de puntos de vista adaptados a las situaciones del momento (Pardos Véglia y González Ruiz, 2018), y a esto se une la capacidad de vigilar y controlar los propios procesos cognoscitivos, denominada metacognición (Flores Lázaro y Ostroksy-Solís, 2008). Baddeley y Hitch (1974) inicialmente consideraron al EC un sistema atencional general con funciones de alto nivel cognitivo pero después el mismo autor le confirió cuatro funciones separadas: coordinación de tareas simultáneas y cambio de una tarea a otra, control de las estrategias de codificación y recuperación de la información almacenada temporalmente, selectividad de la atención y procesos inhibitorios (Baddeley, 1996). Posteriormente, un estudio realizado Miyake *et al.* (2000) en un experimento controlado diseñaron un modelo en que subdividieron el funcionamiento del EC de Baddeley, y hallaron que este sistema se encarga del cambio atencional entre múltiples tareas, inhibición de respuestas dominantes, monitorización y actualización de la información de la MT, pese a que son independientes entre ellas, se relacionan entre sí. Además indicaron que las pruebas psicológicas como WCST miden el funcionamiento general pero no funciones específicas. No se encontraron similitudes en las diferencias individuales en la capacidad inhibitoria, entre cada una de la amplia variedad de tareas parecidas a las de Stroop. Además, indicaron que hay pruebas suficientes que los lóbulos frontales pueden desempeñar un papel importante en el control ejecutivo de la conducta, activándose áreas específicas según la tarea realizada, demostrado en los distintos estudios realizados mediante RM (Nee *et al.*, 2007).

1.3.1. Déficits en memoria en TMG

Soriano Peña *et al.* (2004) indicaron que hay una importante alteración en la MT en pacientes psicóticos, sin relación alguna con la sintomatología que presentan y del momento de su enfermedad. También, para Leiderman y Strejilevich (2004) la alteración en la esquizofrenia es más precisa en el AVE aunque no se encontró alteración en el procesamiento automático como en la memoria procedural o implícita, siendo más fácil el rendimiento en tareas que casi no requieren recursos atencionales (Koh y Peterson, 1978). En esta línea, un meta análisis realizado por Lee y Park (2005) se observó en pacientes con esquizofrenia un problema de amplitud de captura, es decir cuántos ítems o palabras pueden retener en la MT comparados con control sanos.

De igual forma, Twamley *et al.* (2008) indicaron que el déficit de MTV forma un “*deterioro selectivo*” que podría ser más grave que en otros cuadros neuropsicológicos. Bowie y Harvey (2005) comparten la idea que la MT se encuentra seriamente dañada en su condición verbal en el trastorno de esquizofrenia, viéndose también, esta alteración en el TB y TLP (Arza *et al.*, 2009; Balanzá-Martínez *et al.*, 2008).

Por otra parte, Orellana y Slachevsky (2006) y Tamlyn *et al.* (1992) indicaron que en la esquizofrenia hay una importante alteración en los procesos de ME y MS. Alteración que también se ha visto en personas con trastorno esquizotípico de la personalidad con alto riesgo en padecer esquizofrenia (Martinena Palacio *et al.*, 2006). Según Gjerde (1983) el problema se manifiesta cuando el material a aprender es de alto contenido semántico. También, Brébion, Amador *et al.* (1997) observaron que el rendimiento en la memoria dependía del uso de estrategias de codificación profundas. Por otra parte, la alteración del recuerdo en estos pacientes no sería debida a un olvido rápido en el problema de mantenimiento de la información o a los mecanismos subyacentes que sustentan la memoria, sino causada por trastornos en la codificación y recuperación de los recuerdos ya que el registro de la información y como traer el recuerdo a la conciencia se ven alterados (Gershber y Shimamura, 1995; Sharma y Antonova, 2003). Es posible, como sugirió posteriormente Lyda *et al.* (2009) que la MS en el trastorno esquizofrénico esté claramente alterada. A este respecto, también se ha hallado limitaciones en el TB en los procesos de codificación y recuperación en la modalidad tanto de recuerdo libre como con clave (Rodríguez *et al.*, 2012). Así mismo, Bowie y Harvey (2005) apuntaron que en pacientes con esquizofrenia se presenta una gravedad moderada a severa en el aprendizaje verbal y memoria a largo plazo. Incluso observaron deterioro en el recuerdo episódico cuando se utilizaron claves o categorías de una lista de palabras, aunque el reconocimiento se mantuvo intacto a lo largo de la vida, pero en algunos pacientes se evidenció una disminución en esta área, sugiriendo que podría ser predictivo del empeoramiento del sistema cognitivo global. Según Boyer *et al.* (2007) estos déficits se han asociado con la dificultad del empleo espontáneo de claves contextuales, causados por una desorganización sináptica en la estructura hipocampal. Por su parte Muñoz Marrón *et al.* (2012) indicaron que el

recuerdo consciente ligado al contexto está relacionado estrechamente con la ME, así como también, asociado a la estructura del hipocampo, y su anomalía afectaría directamente al proceso de codificación, consolidación de la nueva información impidiendo la posibilidad de la transferencia de lo aprendido desde la memoria a corto plazo al almacén a largo plazo.

También, Baldo y Shimamura (2002); Nitzburg *et al.* (2018) y Saykin *et al.* (1991) indicaron que las personas con TB y esquizofrenia muestran dificultad en aplicar estrategias semánticas y organizacionales en tareas de memoria. Estos déficits pueden verse obstaculizados por un proceso atencional alterado en el trastorno de esquizofrenia (Culver *et al.*, 1986; Gjerde, 1983). Y estos hallazgos son similares en personas que padecen enfermedad de Alzheimer (EA) (McKay *et al.*, 1996).

Por otro lado, estudios realizados en patologías neurodegenerativas demuestran que el rendimiento en enfermos de Parkinson (EP) se igualaría al grupo de control, es decir, su recuerdo en una tarea se ve facilitado por el recuerdo con clave. Aunque no así en personas que padecen EA, de lo que se infiere que ambas enfermedades tienen daños cerebrales en diferentes estructuras (Muñiz Casado y Rodríguez Fernández, 2007). Es así que se contemplan diferencias, en la EP los síntomas clínicos se deben a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra y en el área tegmental ventral (ATV), que se encuentran localizadas en la porción superior del mesencéfalo (Martínez-Fernández *et al.*, 2016), por el contrario, en la EA se encuentran afectadas las vías colinérgicas tanto las corticales de los lóbulos temporo-parietales como las del hipocampo (Guimerà *et al.*, 2002). En este contexto, Moustafa *et al.* (2010) investigaron en 3 grupos de pacientes que padecían diferentes patologías: EP, EA y esquizofrenia y encontraron similitud en rendimiento entre estos dos últimos grupos de participantes. En concreto, observaron un deterioro en transferencia y generalización de lo aprendido, sugiriendo una disfunción del hipocampo en ambos grupos. De la misma forma, cuando se compararon los rendimientos en grupos de esquizotipia y esquizofrenia, los autores Kim *et al.* (2005) y Ragland *et al.* (2001) indicaron que la falta de uso de estrategias semánticas sería debido a déficits en interacción entre mecanismos del lóbulo frontal (LF) y el lóbulo temporal (LT), este

último encargado del proceso de codificación de la información, siendo de vital importancia también, el papel que juega el lóbulo frontal dorsolateral (LFDL) en la memoria, atención y planificación. Saavedra-Arroyo *et al.* (2009) indicó que esta afectación, también se encuentra en personas mayores con deterioro cognitivo leve (DCL) con alteración principalmente en la MT.

En definitiva, existe una vulnerabilidad cognitiva premórbida en pacientes con TMG, que afecta al procesamiento controlado de la información y perjudica la adaptación y solución de problemas (Gabaldón *et al.*, 2010; Nuechterlein y Dawson, 1984).

Cuadro resumen:

CUADRO RESUMEN	AUTORES
La memoria es un sistema dinámico y psicológico ligada al proceso de aprendizaje, los nuevos conocimientos son transformados e integrados a la MLP. Además, se clasifica como memoria declarativa o explícita que contiene los hechos del mundo y circunstancias personales, la obtención de la información es consciente e intencional y a su vez se divide en ME y MS.	Aguado-Aguilar (2001); Álvarez Alcázar (2009); Carrillo-Mora (2010) y Villanueva Gutiérrez y López López (2019). Cardoner y Urretavizcaya (2006) y Pérez Moreno <i>et al.</i> (2016).
La MT fue desarrollado en el modelo de Baddeley y Hitch (1974) y se refiere a un sistema que proporciona almacenamiento temporal y manipulación de la información en tareas cognitivas complejas como la comprensión, aprendizaje y razonamiento del lenguaje. Se compone de tres subprocesos: el Ejecutivo Central (EC) que se activa en tareas novedosas no rutinarias, se encarga de los aspectos atencionales y estratégicos en que controla, coordina, planifica y supervisa los procesos mentales en donde interviene la MT. Además el EC organiza, regula y coordina el Lazo Fonológico (LF) y a la Agenda Viso-Espacial (AVE). El primero permite el mantenimiento activo de información verbal el segundo se encarga del registro visual-espacial, Baddeley (2000) para poder explicar mejor su modelo en cuanto al proceso de almacenamiento, incluyó un nuevo componente a su modelo de MT denominado búfer episódico (BE) que mantiene de forma temporal la información, de capacidad limitada y que es capaz de integrar información de una variedad de fuentes.	Baddeley y Hitch (1974). Baddeley (1992); Barreyro <i>et al.</i> (2017) y Fitzgerald y Gaviria (2013).
La memoria desde el procesamiento de la información se divide en tres fases, la primera de ellas es de fijación o codificación es el proceso de transformación de los estímulos sensoriales en información significativa. La segunda fase es el almacenamiento o retención (consolidación), La tercera fase es la recuperación o evocación, y permite acceder y utilizar la información almacenada en las etapas anteriores.	Garzón y Seoane (1982); Escudero Cabarcas y Pineda Alhucema (2017); Garzón y Seoane (1982).
la atención selectiva permite procesar los estímulos relevantes y suprimir los irrelevantes, la focalizada centra la atención rápidamente en un estímulo objetivo, y la atención sostenida se refiere a la vigilancia y mantiene la atención durante un tiempo determinado. El control inhibitorio cobra especial sentido ya que es la capacidad de inhibir o controlar respuestas impulsivas o automáticas y generar respuestas mediadas por la atención y el razonamiento, pues vendría siendo una de las funciones complejas que realiza el EC de Baddeley (1996).	Bausela Herreras (2014) y Ramos-Galarza <i>et al.</i> (2016).
Hay una importante alteración en la MT en pacientes psicóticos, sin relación alguna con la sintomatología que presentan y del momento de su enfermedad. En la condición verbal podría ser más grave, aunque también se encuentran alteraciones en el TB y TLP. También se ha hallado en la esquizofrenia alteración en la ME y MS, esta alteración también se ha encontrado en el trastorno esquizotípico de la personalidad.	Soriano Peña <i>et al.</i> (2004). Twamley <i>et al.</i> (2008); Bowie y Harvey (2005); Arza <i>et al.</i> (2009); Balanzá-Martínez <i>et al.</i> (2008). Orellana y Slachevsky (2006); Tamlyn <i>et al.</i> (1992) y Martinena Palacio <i>et al.</i> (2006).

1.3.2. Déficits en funciones ejecutivas (FE) en TMG

Los pacientes con esquizofrenia tienden a distraerse con facilidad durante la realización de una tarea cognitiva (Green *et al.*, 2000) obteniendo bajo rendimiento en tareas que implican procesos ejecutivos como el control inhibitorio que estaría ligado a la memoria de trabajo pero no al resto de memorias, cuya área rectora es el área

prefrontal pero más específicamente el cortex orbital y que podría verse perjudicado por experiencias traumáticas en la infancia y por el uso prolongado de benzodiazepinas (Fuentes, 2001; Giménez-Donoso *et al.*, 2018; Van der Sluiszen *et al.*, 2019; Vayas Abascal y Carrera Romero, 2012). En este ámbito, los pacientes con daño frontal también presentan déficits atencionales (David, 1992). Así mismo, Breton *et al.* (2011); Fuentes *et al.* (2000) y García-Ogueta (2001) encontraron déficits en procesos inhibitorios atencionales implicados en la red ejecutiva en personas que sufren esquizofrenia, EP, esclerosis múltiple y EA.

Eich *et al.* (2014) realizó un estudio con resonancia magnética y aplicado a un grupo control sano y a un grupo experimental con esquizofrenia, en que se requirió control inhibitorio, observaron cómo las respuestas irrelevantes influyen negativamente sobre la tarea requerida, originándose interferencia y reduciéndose significativamente el rendimiento en el grupo experimental. Los autores explicaron que cuando se trató de mantener la información en la MT, ambos grupos rindieron de forma similar, activándose el área del córtex prefrontal ventrolateral posterior, pero cuando se les pidió que inhibieran elementos distractores para la tarea, en esta misma área se redujo la activación en el grupo control, pero no en el experimental, sugiriendo un fallo en los mecanismos encargados de los proceso de inhibición en los participantes con esquizofrenia.

Durante varios años, se viene utilizando un modelo cognitivo para medir las funciones ejecutivas en personas que padecen esquizofrenia y con afectación prefrontal, específicamente para ello se ha utilizado el WCST observando que su rendimiento es inferior comparado con grupo controles sanos (Goldberg *et al.*, 1987). En esta línea, Green *et al.* (1992) en su estudio investigaron que si variando el procedimiento de entrenamiento en cuatro condiciones en refuerzo monetario e instrucciones en pacientes con esquizofrenia y otras patologías mentales podrían obtenerse cambios positivos en su rendimiento en el WCST. Para ello emplearon una muestra compuesta por 46 pacientes esquizofrénicos crónicos y 20 participantes control que padecían otros trastornos. Observaron que el refuerzo monetario prácticamente no ayudó en el rendimiento del test. Sin embargo, las instrucciones dadas de forma precisa dieron pie a una mejoría importante en las puntuaciones de ambos grupos, resaltando la motivación junto a las

instrucciones para implicar al paciente en la resolución de problemas. Posteriormente, estos mismos resultados fueron replicados en otros estudios de Delahunty *et al.* (1993) y Young y Freyslinger (1995) y observaron mejorías en el rendimiento del test WCST cuando se aplicó refuerzo positivo a las respuestas correctas y se posibilitó el uso de auto-instrucciones y guías internas. Posteriormente, Bozikas *et al.* (2006) sugirió un deterioro generalizado en diversos procesos ejecutivos. Pues, el grupo de pacientes con esquizofrenia rindieron pobremente y presentaron una hipoactivación en el cortex prefrontal dorsolateral (CPFDL), frente al grupo de control, cuando se evaluaron con el test de Wisconsin y se les indujo a razonamiento abstracto y solución de problemas (Berman *et al.* 1988). En este sentido, se ha encontrado en la esquizofrenia y el TB un deterioro muy marcado en FE (Johnson-Selfridge y Zalewski, 2001; Selvaraj *et al.*, 2012), que compromete la autonomía de la persona para llevar una vida socialmente productiva (Green, 1996; Muñoz-Céspedes y Tirapu-Ustarróz, 2004). También, Vargas (2004) indicó que el control atencional que es la habilidad para mantener el procesamiento de información en el tiempo con la presencia de distractores manteniendo la conducta dirigida a metas. La actividad puede ser detenida temporalmente y luego retomada, habiendo otras actividades paralelas para llevarse a cabo y estaría estrechamente relacionado con la “*memoria activa*” o MO, la cual permitiría *representaciones coherentes entre sí*, siendo responsables de este proceso las áreas parieto temporal y límbica, siendo la zona directora de esta función la prefrontal. Pues un fallo en la migración de neuronas de la “*subplaca cortical*” provocaría conexiones anormales en las áreas asociativas frontales y temporales. Esta estructura se forma hacia las 30 semanas de gestación lo que dirige y fortalece señales nerviosas durante las primeras fases del desarrollo para formar la corteza y tálamo, y sus axones actúan como guía de axones ascendentes y descendentes hacia la corteza cerebral y estructuras subcorticales respectivamente (García-Alix y Quero, 2012, p.559). Así, la falta de activación simultánea entre las distintas zonas origina una falta de conciencia de una vivencia como propia denominada “*conciencia autooética*”, y de ser consciente de la información que se recupera y que se presentó en un espacio y tiempo determinado en el pasado, la denominada ME. Este déficit daría lugar al “*síndrome disejecutivo en la esquizofrenia*, que según Vargas (2004) se caracterizaría de abulia y distracción.

Cuadro resumen:

CUADRO RESUMEN	AUTORES
En el trastorno de esquizofrenia, hay bajo rendimiento en tareas que implican procesos ejecutivos como el control inhibitorio que estaría ligado a la memoria de trabajo pero no al resto de memorias, cuya área rectora es el área prefrontal pero más específicamente el cortex orbital.	Giménez-Donoso <i>et al.</i> (2018); Vayas Abascal y Carrera Romero (2012).
Los déficits en procesos inhibitorios atencionales implicados en la red ejecutiva se encuentran en personas que sufren esquizofrenia, EP, esclerosis múltiple y EA.	Breton <i>et al.</i> (2011); Fuentes <i>et al.</i> (2000) y García-Ogueta (2001).
Los pacientes con esquizofrenia que rinden pobremente en procesos ejecutivos presentan una hipoactivación en el cortex prefrontal dorsolateral (CPFDL).	Bozikas <i>et al.</i> (2006).
En la esquizofrenia se adolece de un “síndrome disejecutivo en la esquizofrenia, que según se caracterizaría de abulia y distracción. y que compromete al control atencional, MT y ME.	Vargas (2004).

1.4. Concepto y déficit en metacognición en TMG

En el momento actual, los déficits en metacognición en personas con TMG y psicosis han cobrado relevancia por la grave dificultad en la capacidad de darse cuenta de los propios estados mentales y de los demás (Garay Arostegui *et al.*, 2014; Lysaker *et al.*, 2014). Pues, el concepto en metacognición fue definido por primera vez por Flavell (1979) como una autoreflexión sobre el propio pensamiento, además, Allueva (2007) y Flórez Ochoa (2000) también hicieron referencia a una autorregulación del propio razonamiento o de los propios procesos cognitivos, que permite modificar la ejecución de una tarea y predecir la propia conducta en un ambiente, proceso que finalmente ayuda a reducir la incertidumbre en diferentes situaciones y contextos. De manera semejante, la metamemoria como habilidad de la metacognición es el grado de conocimiento y conciencia que tiene el individuo sobre su propia memoria (Dunlosky y Bjork 2017). En este contexto, Borkowski *et al.* (1983) hallaron que, la metamemoria actúa como un componente conciliador entre el uso de estrategias de aprendizaje y la transferencia del conocimiento.

Son varias las correlaciones que se han encontrado entre metacognición y déficits en dominios neurocognitivos. En tal sentido, en un estudio experimental de Lysaker *et al.* (2005) sobre la metacognición y función cognitiva en pacientes con esquizofrenia, hallaron que mayor capacidad de autorreflexividad, mejor comprensión

de la mente de los demás y mayor nivel de estudios se relacionó positivamente con mayor memoria verbal, en cambio la memoria visual, la velocidad de procesamiento y el nivel de inteligencia premórbida solo se asoció con la conciencia de la propia mente.

Según Fridberg *et al.* (2010) los déficits de memoria verbal comúnmente observados entre pacientes con esquizofrenia incluyen la tendencia a cometer errores de intrusión, originado por un material irrelevante que provoca un recuerdo incorrecto. Estos datos se han relacionado con deficiencias en el autocontrol, aumento de los síntomas positivos y desorganizados y un funcionamiento ejecutivo deficiente, aunque según los autores existe una inconsistencia en estas asociaciones. Es así, que después de controlar el rendimiento general de la memoria verbal, el grupo con intrusión exhibió menos autorreflexión, síntomas más desorganizados y tuvo un pobre desempeño en las medidas neurocognitivas sensibles a la disfunción ejecutiva, en relación con el grupo sin intrusión. Estos datos sugieren que las intrusiones de la memoria verbal están relacionadas con menor autorreflexividad, pensamiento desorganizado y pobre funcionamiento ejecutivo, que es propio en personas que sufren esquizofrenia.

Otra investigación llevada a cabo por Vohs *et al.* (2014) sobre metacognición en esquizofrenia y grupo control que presentaban trastorno consumo sustancias pero sin psicosis, encontraron menores niveles de autorreflexividad, comprensión de la mente de otros y menor descentración (capacidad de ver el mundo como coexistiendo con otros) en pacientes con primer episodio psicótico y esquizofrenia con psicosis prolongada comparado con un grupo control no psicótico. También, hallaron que el grupo con primer episodio de psicosis presentaba niveles más bajos en comprensión de la mente de otros y menor descentración que los que padecían esquizofrenia con psicosis prolongada. En la misma línea, Tas *et al.* (2014) encontraron menores niveles de autorreflexividad en pacientes con esquizofrenia comparados con pacientes con diagnóstico de TB. Además, solo en el grupo de esquizofrenia correlacionaron la autorreflexividad y comprensión de la mente de otros con déficits en memoria verbal y función ejecutiva.

Previamente, Lysaker *et al.* (2010) hicieron una revisión de 4 estudios y analizaron las relaciones entre las variables cognitivas, metacognitivas y

funcionalidad en muestras de pacientes adultos con trastornos del espectro de esquizofrenia. El primer estudio contó con 61 participantes del sexo masculino, en fase no aguda de la enfermedad, a los participantes se les administró la entrevista semiestructurada “Indiana Psychiatry Illness Interview” (IPII), batería neurocognitiva que incluía la prueba de WCST, la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins (HVLT), prueba auditiva de memoria verbal; la subprueba de vocabulario de Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS III), y la prueba de función intelectual verbal, subtest de símbolos y dígitos del WAIS III que evalúa la velocidad de procesamiento y el subtest de reproducción visual (sub test de la escala de memoria del WMS III), los resultados indicaron que la autoreflexión está asociada de forma significativa con mejor rendimiento con las pruebas del HVLT, WAIS III, WMS III, de la misma manera los participantes que tuvieron más conciencia de los pensamientos de los demás, tuvieron asociación con la prueba HVLT.

En el segundo estudio, la muestra contó con 69 participantes. Así mismo los pacientes se encontraban en la misma fase que el estudio anterior y con un tratamiento ambulatorio, las pruebas aplicadas fueron también las mismas que el estudio anterior más el test de diseño en bloques correspondiente a la escala de ejecución, test de dígitos que mide la MT del WAIS III. En este estudio los autores definieron la autorreflexión básica como la capacidad de reconocer las propias emociones, el concepto de descentración la capacidad de ver como los demás tienen relaciones personales con los demás. Las personas con menor autoreflexión elemental sin descentración presentaron mejor rendimiento en el WCST y el WAIS III subtest aritmético. De la misma forma, los sujetos con una autoreflexión básica y con descentración tuvieron mejor rendimiento en la reproducción visual de la subprueba WMS III (subprueba de Wechsler III, que mide los déficits de la MV y visual). Con estos resultados, los autores concluyeron que los déficits cognitivos son predictores del funcionamiento social.

El tercer estudio constó de 56 participantes encontrándose en la post fase aguda de la enfermedad, insertos en un programa de trabajo con el objetivo de inclusión laboral, cada quincena eran evaluados con el inventario de comportamiento laboral (WBI). Además, la clasificación de grupos se hizo mediante la Escala del

Comportamiento Metacognitivo (MAS), en alta autoreflexión (consciente de las emociones y la subjetividad de las creencias), media autoreflexión (consciente de las emociones pero no de la subjetividad de las creencias, que es básicamente percepciones, argumentos y creencias desde el punto de vista de la persona pero sin dejar de lado el punto de vista de los demás), y baja autorreflexión (sin conciencia de las emociones de nadie o de la subjetividad de las creencias). En efecto como era de esperar, los resultados arrojados fueron que los sujetos con alta autoreflexividad tuvieron mejor desempeño en el trabajo en comparación con los otros dos grupos.

En el último estudio se hipotetizó si la metacognición medía el impacto de la neurocognición en índices de calidad y cantidad de relaciones sociales. Para ello se utilizó una muestra total de 102 participantes, evaluando la calidad de sus relaciones sociales mediante las dos subescalas de la calidad de la escala de calidad de vida: relaciones interpersonales y fundamentos intrapsíquicos, además, las pruebas cognitivas utilizadas fueron WCST, HVLIT, WAIS III Vocabulary, Subprueba de símbolo de dígitos y reproducción visual WMS III, realizando un “*measured-variable path analysis*” cuyo resultado coincidió con su hipótesis, en que la habilidad metacognitiva media entre la capacidad cognitiva y las relaciones sociales. Así mismo, indicaron que los déficits en FE pueden interferir con la formación y mantención de representaciones del propio estado interno de uno mismo, así como los estados internos de los demás, lo que está relacionado estrechamente con la teoría de la mente (Gómez Echeverry, 2010). En suma, los autores concluyeron que un mejor rendimiento cognitivo se asoció con un mejor rendimiento en metacognición.

Igualmente, McDonald-Miszczak *et al.* (1999) indicaron que las auto-creencias en alta capacidad de memoria y una baja ansiedad pronosticaría en el sujeto una buena memoria prospectiva como por ejemplo recordarse de iniciar una acción 20 minutos después bajo una determinada circunstancia. De igual manera, el estudio transversal de Gilleen *et al.* (2014) con pacientes EA, esquizofrenia y daño cerebral, evaluados con la Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD-MD), que es una escala de la conciencia de la enfermedad, y la Memory Awareness Rating Scale (MARS), que es una escala de la conciencia del funcionamiento de la memoria. Los resultados indicaron que cada grupo predijo un pobre funcionamiento de la memoria.

Cuando el participante presentó un peor desempeño memorístico, tuvo una baja puntuación en metamemoria. En este sentido, indica una relación entre el rendimiento de la memoria y la autoconciencia de su funcionamiento. Sin embargo, la memoria no se asoció con la conciencia de la enfermedad. No obstante, otros autores como Keshavan *et al.* (2004) no han encontrado relaciones entre el déficit en esta habilidad metacognitiva y alteraciones de memoria. Por otro lado, otro estudio llevado a cabo recientemente por Shakeel *et al.* (2019) sobre predictores neurocognitivos en la metacognición en pacientes con alto riesgo de psicosis no se encontró que las funciones cognitivas pudieran predecir los déficits metacognitivos. Concluyendo que aunque mejoren las funciones cognitivas no aseguran la recuperación de las habilidades metacognitivas. Aunque se ha sugerido la posibilidad de que se necesite un cierto nivel de neurocognición para pensar acerca de pensar de forma compleja, a la vez que estaría muy vinculada a la forma de trabajar y con las relaciones sociales (García García, 1994).

Cuadro resumen:

CUADRO RESUMEN	AUTORES
<p>En el TMG y psicosis presentan grave dificultad en la capacidad de darse cuenta de los propios estados mentales y de los demás.</p> <p>La metacognición fue definida por primera vez por Flavell (1979) como una autoreflexión sobre el propio pensamiento y metamemoria como habilidad de la metacognición es el grado de conocimiento y conciencia que tiene el individuo sobre su propia memoria.</p> <p>La metamemoria actúa como un componente conciliador entre el uso de estrategias de aprendizaje y la transferencia del conocimiento.</p>	<p>Garay Arostegui <i>et al.</i> (2014); Lysaker <i>et al.</i> (2014).</p> <p>Flavell (1979).</p> <p>Dunlosky y Bjork (2017) Borkowski <i>et al.</i> (1983).</p>
<p>En la esquizofrenia se halló que a mayor capacidad de autorreflexividad, mejor comprensión de la mente de los demás y mayor nivel de estudios se relacionó positivamente con mayor memoria verbal, en cambio la memoria visual, la velocidad de procesamiento y el nivel de inteligencia premórbida solo se asociaron con la conciencia de la propia mente.</p>	<p>Lysaker <i>et al.</i> (2005).</p>
<p>Según los déficits de memoria verbal comúnmente observados entre pacientes con esquizofrenia incluyen la tendencia a cometer errores de intrusión, originado por un material irrelevante que provoca un recuerdo incorrecto. Estaría relacionado con deficiencias en el autocontrol, aumento de los síntomas positivos y desorganizados y un funcionamiento ejecutivo deficiente, aunque según los autores existe una inconsistencia en estas asociaciones.</p>	<p>Fridberg <i>et al.</i> (2010).</p>
<p>En un estudio, la metacognición en esquizofrenia y grupo control que presentaban trastorno consumo sustancias pero sin psicosis, encontraron menores niveles de autorreflexividad, comprensión de la mente de otros y menor descentración (capacidad de ver el mundo como coexistiendo con otros) en pacientes con primer episodio psicótico y esquizofrenia con psicosis prolongada comparado con un grupo control no psicótico.</p> <p>En la misma línea, encontraron menores niveles de autorreflexividad en pacientes con esquizofrenia comparados con pacientes con diagnóstico de TB. Además, solo en el grupo de esquizofrenia correlacionaron la autorreflexividad y comprensión de la mente de otros con déficits en memoria verbal y función ejecutiva.</p>	<p>Vohs <i>et al.</i> (2014).</p> <p>Tas <i>et al.</i> (2014).</p>
<p>Es posible que se necesite un cierto nivel de neurocognición para pensar acerca de pensar de forma compleja, a la vez que estaría muy vinculada a la forma de trabajar y con las relaciones sociales.</p>	<p>García García (1994).</p>
<p>Se observó en pacientes con esquizofrenia un mejor rendimiento cognitivo se asoció con un mejor rendimiento en metacognición.</p>	<p>Lysaker <i>et al.</i> (2010).</p>

1.5. Anomalías asimétricas neuroestructurales en TMG

En la actualidad, gracias a las aportaciones procedentes de la neurociencia, neuropsicología, la neuroimagen funcional y otras técnicas, se ha avanzado de manera significativa en el conocimiento de las diferencias interhemisféricas en el ser humano (Cabral Paffen, 2015). Los estudios con imágenes estructurales del sistema nervioso

central (SNC) han confirmado algunos de los hallazgos neuroanatómicos realizados anteriormente en el área de neuropatología de la esquizofrenia así como también, en el TB y TLP. En el primero, existe un mayor tamaño de los ventrículos cerebrales y un menor tamaño del tejido cerebral global (Wright *et al.*, 2000), además se ha hipotetizado un fallo en los procesos de especialización hemisférica que se relacionan con la lateralidad manual y la asimetría anatómica entre hemisferios cerebrales (Sommer *et al.*, 2001). En el caso del TB existe alteración entre la conexión del área prefrontal ventral y la amígdala (Chepenik *et al.*, 2010), y en el TLP, también se ha observado serias alteraciones en los circuitos frontales y sistema límbico (Tajima Pozo, Díaz-Marsá, *et al.*, 2009).

En un contexto normal, la asimetría cerebral, según Durán Ogalla *et al.* (2005) sería más un proceso dinámico, donde hay desigualdades estructurales y funcionales y, para Cantú Cervantes *et al.* (2017); Karolis *et al.* (2019) y Muñoz González *et al.* (2012) dotan de un valor más específico al ser humano, aspectos que no se encuentran en otras especies como el razonamiento. Por tanto se expresan únicamente en las áreas asociativas del cerebro. De manera que, el lado izquierdo del lóbulo frontal se encargaría de los procesos de planificación, organización, planes, memoria de trabajo referida a aquello que representa solo el contenido verbal, flexibilidad cognitiva, estrategias de aprendizaje, instauración de hábitos llevados a cabo como conductas repetitivas y fluidez verbal (FV). Además, se relaciona con la toma de decisiones desde un punto de vista lógico. Aunque según Karolis *et al.* (2019) en su reciente investigación, en la toma de decisiones estaría implicado también el lóbulo frontal derecho, y para Muñoz González *et al.* (2012) esta función sería intuitiva. Así mismo, el lado derecho cerebral estaría más asociado con una MT que procesaría un contenido visual, autopercepción, motivación, sociabilidad, situaciones novedosas que cuando se repiten un tiempo se transforman en rutinas y pasan a ser procesadas al LF izquierdo y la realización de diseños de objetos y figuras. También, el lado derecho asume los procesos paralingüísticos del lenguaje y su comprensión, la risa, el llanto, los gestos, elementos pragmáticos del contexto que influye en el mensaje transmitido dando un significado al proceso comunicativo. En este sentido, pacientes con daños prefrontales sufren déficits funcionales y tienen serios problemas a la hora entender y comprender

las intenciones comunicativas del otro, así como el sarcasmo, la ironía, prosodia emocional, humor etc. (Saban-Bezalel y Mashal, 2017; Sánchez-Navarro y Román, 2004; Varga *et al.*, 2019). Siguiendo con lo anterior, Mitchell y Crow (2005) apuntaron que en la esquizofrenia se encuentra un importante daño en la lateralización funcional, pues, tienen problemas en la intención e interacción comunicativa, así como en el lenguaje, funciones que corresponden al lado derecho e izquierdo respectivamente, del cual, se derivan los problemas de sintaxis, cualidad semántica, discurso desorganizado y comprensión.

De esta manera, en la revisión de Saiz Ruiz *et al.* (2010) y Selma Sánchez (2010) analizaron resultados de electroencefalograma (EEG) y sugirieron que mientras más se prologue en el tiempo la enfermedad de esquizofrenia con presencia de síntomas negativos, más asimétricos serán sus hemisferios cerebrales. Además, en un estudio llevado a cabo por Núñez *et al.* (2018) con imágenes T1 de alta resolución para comparar la asimetría cerebral en 24 pacientes con esquizofrenia y 26 controles sanos, sobre la materia gris global de la corteza cerebral y materia blanca subcortical, observaron una asimetría más acentuada en materia gris del grupo de pacientes con esquizofrenia que en el grupo de control, pero esta diferencia no se vio en la materia blanca de los dos grupos. Por ello indicaron que esta característica en materia gris del grupo de pacientes correlacionaba con el síntoma amotivacional como principal factor de los síntomas negativos manifestados.

Así mismo, un novedoso estudio realizado por Douaud *et al.* (2014) demostró una asociación cerebral entre el desarrollo y envejecimiento y la implicación en los procesos cognitivos en los trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos. El estudio se centró en la estructura y funciones de una muestra de 484 personas sanas entre 8 y 65 años. Observaron que varias conexiones que se desarrollan durante los últimos años de la adolescencia entre diferentes áreas del cerebro son las que más tempranamente se deterioran en el envejecimiento. También observaron una disminución de la materia gris y una pérdida de conectividad entre diferentes áreas corticales relacionadas simétricamente, asociada a la edad en forma de U invertida que alcanza su máximo alrededor de los 40 años. Este estudio demostró una relación entre el desarrollo tardío

de redes cerebrales y una degeneración temprana de las mismas, presentando un patrón de cambio con la edad entre el desarrollo y el envejecimiento. Señalan que anomalías similares se observan específicamente en la EA y en la esquizofrenia. Esto apoya la idea, que tanto en la EA como en la esquizofrenia son sensibles a estas áreas cerebrales, donde la primera sigue un patrón inverso a cómo se desarrolla el cerebro es decir, se da un proceso de retrogeneses descrito por Reisberg *et al.* (2002) y la segunda tiene un problema en el desarrollo neurológico. Esta última afirmación, reflejaría que en el trastorno de esquizofrenia se da una asimetría cerebral morfológica y funcional, que se ha venido estudiando desde hace años cuyos datos se han reportados en estudios como el de Ferrero Rodríguez *et al.* (2004) también, existiría una asimetría cerebral en el área del lenguaje que vendría dada por una predisposición genética (Selma Sánchez, 2008).

Por otro lado, los autores Crespo-Farroco *et al.* (2009) aseveraron que existen alteraciones cerebrales propias y específicas en personas que padecen esquizofrenia, y que junto a los pacientes con trastorno esquizofreniforme mostraron una disminución significativa del tejido cerebral en su totalidad. Además, varios estudios coinciden en una hipoactivación cerebral en la esquizofrenia, dependiendo de la función cognitiva involucrada en la tarea (Buhusi y Meck, 2005; Ortuño *et al.*, 2011; Rodríguez Soza y Touriño González, 2010). También, estudios de pacientes con TLP los comportamientos disruptivos se asociaron a lesiones estructurales en áreas prefrontales, pero más en la zona orbitofrontal (Soloff, 2003). De acuerdo a Orellana *et al.* (2006) y Lopera Restrepo (2008) la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada y la corteza frontal dorsolateral estarían relacionadas en la esquizofrenia con alteraciones de la conducta desinhibida y problemas en el recuerdo, afectando de forma generalizada sus procesos cognitivos. Además, la zona orbitofrontal se encarga de la regulación de la toma de decisiones basada en estados afectivos y motivacionales del sujeto (Damasio, 1998), zona que también se considera importante para las FE relacionada con el monitoreo, control, planificación, organización, flexibilidad cognitiva, y MT (Lozano Gutiérrez y Ostrosky, 2011). En este sentido se han encontrado una importante afectación en la esquizofrenia en cada una de estas áreas (Napal *et al.*, 2012).

De nuevo, Matsui *et al.* (2004) observaron que áreas frontotemporales estarían relacionadas con déficits cognitivos de forma similar en pacientes con esquizofrenia y trastorno de la personalidad esquizotípica. Pues, concluyeron que estas alteraciones parecen ser específicas del trastorno del espectro de esquizofrenia. Posteriormente, Flores Lázaro y Ostrosky-Solís (2008) y Tirapu-Ustárrroz y Muñoz-Céspedes (2005) señalaron que los lóbulos frontales son estructuras complejas que llevan a cabo la dirección de diversos aspectos de la programación y ejecución de actividades convirtiéndose en funciones de alto standing funcional, conductual y emocional, que solo pueden ser llevadas a cabo por seres humanos mediante conductas eficientes y equilibradas en un tiempo y espacio determinado, y que requieren de la conciencia para realizar dichas tareas. En este sentido, se le ha concedido importancia a la ubicación estructural del EC de Baddeley (1986) (como se citó en Injoque-Ricle y Burin, 2011), según López (2011) estaría ubicado en los lóbulos frontales y otros autores confluyen en la idea de una asociación del EC con áreas específicas como las zonas prefrontal, dorsolateral y medial, así como zonas parietales (Nyberg *et al.*, 2002; Smith y Jonides, 1999). Para Tirapu-Ustárrroz *et al.* (2002) el EC de Baddeley es más un “Sistema Atencional de Trabajo” donde se realizan procesos complejos de manipulación de la información, el cual interviene la MT y, que suele estar alterado en el trastorno esquizofrénico. En este contexto hay estudios como el de García-Molina *et al.* (2009) que apuntan una relación entre el desarrollo de las FE y el proceso de maduración de la corteza prefrontal. También, en niños de 5 años ya se han desarrollado parcialmente la MT, la inhibición y la flexibilidad cognitiva, los cuales vendrían siendo componentes principales de las FE, procesos que están alterados en la esquizofrenia (Slachevsky *et al.*, 2005).

Por otro lado, el hipocampo es una estructura muy sensible en la mantención de recuerdos asociativos específicamente contextuales y espaciales, por tanto juegan un papel fundamental en el aprendizaje de objetos y su contexto espacial (Olivares Fernández *et al.*, 2016). Pues, para Carboni Román (2007) es una estructura subcortical que forma parte del sistema límbico, estaría encargado de la memoria asociativa configurada entre la MS y ME. En tal sentido, la memoria humana se basa principalmente en las asociaciones; cuando intentamos recuperar una información, una

cosa nos recuerda otra, que nos recuerda todavía a otro hecho o circunstancia, así sucesivamente procesaría la información almacenada automáticamente, no necesita del componente atencional para su función. Sobre la base de esta afirmación, un estudio llevado a cabo por Wannan *et al.* (2018) en personas con trastorno de esquizofrenia, hallaron subcampos específicos del hipocampo, incluidas las capas del estrato del hipocampo y la circunvolución dentada que parecen estar relacionadas con la capacidad de memoria asociativa visuoespacial en personas con psicosis tanto crónica como primer episodio. En otro estudio reciente de Oertel *et al.* (2019) aplicaron tareas de memoria asociativa en 37 pacientes con esquizofrenia, 23 familiares de primer grado y 27 participantes de control sano, aplicaron IRMF (Imágenes por Resonancia Magnética), observaron menor precisión de respuesta y mayor tiempo de reacción durante la recuperación de pares de nombres de caras en el grupo de pacientes con esquizofrenia comparados con el grupo control y grupo familiares, estos últimos tuvieron menor rendimiento que el grupo control. Además, en el grupo de esquizofrenia se encontró una activación anormal en la DMN (Red Neuronal en modo automático por defecto) cuando realizaron la tarea, las áreas cerebrales relacionadas con este proceso fueron parte del giro frontal medial, lóbulo parietal inferior del cortex parietal medial y la percepción visual se asoció al lóbulo occipital en regiones del cuneus, giro occipital inferior y giro fusiforme. De esta forma, los autores llegaron a la conclusión que los pacientes con esquizofrenia sufren deterioro en la codificación y recuperación en este tipo de tareas. Añadiendo además, que este déficit se asoció a una deficiencia en el uso de estrategias de aprendizaje.

Relacionado con lo anterior, Busquets-García *et al.* (2018) descubrieron un mecanismo de receptores cannabinoideos CB1 en hipocampo implicados en la memoria asociativa y que están presentes al mismo nivel que el gamma-amino butírico (GABA), neurotransmisor ampliamente distribuido en las neuronas del cortex cerebral y que podría contribuir a una mejor comprensión en las alteraciones de memoria de las personas que padecen trastornos psiquiátricos.

Como se ha afirmado antes, la atrofia en el LT medial y el hipocampo en personas con esquizofrenia, afecta principalmente a la MT (Seidman *et al.*, 2014). Sin

embargo para que el recuerdo sea lo suficientemente eficaz es necesario el proceso se lleve a cabo correctamente en esta estructura y sus conexiones con los lóbulos frontales (Tirapu-Ustárroz y Muñoz-Céspedes, 2005). Previamente, Incisa della Rocchetta y Milner (1993) realizaron un estudio con una muestra 12 controles sanos y 77 pacientes que padecían epilepsia que fueron sometidos a escisión cortical unilateral. A un grupo se le practicó cirugía en el LF, el corte de tejido en el lado izquierdo fue menor que en el derecho por tratarse de la zona de Broca del lenguaje y el otro grupo fue intervenido en el LT comprometiendo solo una parte del hipocampo y del gyrus parahipocampal situándose entre el surco colateral y el surco del hipocampo. Además, en este último grupo se conservó el área temporal posterior del habla. Ninguno de los pacientes respondió al tratamiento farmacológico antes de ser operados y fueron evaluados con una lista de palabras categorizadas. Los autores descubrieron que si se utilizaba como clave de recuperación de una lista de palabras, una parte de esa misma lista, los pacientes con daño frontal experimentaban una gran interferencia y tenían mayor impedimento a la hora de recordar el material presentado, además observaron que eran más vulnerables a la interferencia que los pacientes con daño en los lóbulos temporales, pero cuando se les proporcionaba un contexto bien organizado y sin señales de interferencia eran capaces de obtener un buen recuerdo. Otros autores como Eslinger y Grattan (1993) y Ruiz González *et al.* (2001) indicaron que los pacientes frontales son susceptibles a la interferencia proactiva en pruebas de memoria, es decir, el material aprendido con anterioridad interfiere negativamente en el aprendizaje del nuevo material. En resumen, Incisa della Rocchetta y Milner (1993) sugirieron que es fundamental la totalidad de los lóbulos frontales para un funcionamiento óptimo del recuerdo, además, concluyeron que los pacientes con daño en el LT izquierdo tuvieron peor recuerdo que el grupo con daño en el lóbulo temporal derecho. Estos datos, podrían relacionarse con un metaanálisis efectuado por Montoya *et al.* (2005), la revisión se llevó a cabo con 45 estudios que habían aplicado IRM en pacientes con esquizofrenia con un primer episodio psicótico, y los resultados del metaanálisis arrojaron una disminución del lóbulo temporal en su totalidad y también con un menor volumen del hipocampo izquierdo, en cambio el LT derecho fue ligeramente de mayor tamaño. Igualmente, indicaron que estos datos podrían respaldar la hipótesis que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo.

Por otro lado, estas afirmaciones también apoya la idea que estos pacientes tienen problemas en memoria verbal, codificación, abstracción y categorización (Selma Sánchez, 2008).

De manera similar, Matsui *et al.* (2008) llevaron a cabo una investigación con pacientes que padecían esquizofrenia, esquizotipia y un grupo control sano, evaluados mediante Test Verbal Japonés Prueba de Aprendizaje (JVLT) y la técnica IRM de alta resolución. Hallaron que las personas con esquizofrenia un menor volumen de sustancia gris orbitofrontal izquierda, lo que se relacionó con tasas de agrupamiento semántico más bajas, y volúmenes menores de materia gris del LF inferior izquierdo se relacionó con mayor agrupamiento subjetivo de palabras, (es decir agrupación de palabras que no se relacionan semánticamente y que tampoco se presentan juntas, pero el sujeto las recuerda en el mismo orden en diversos ensayos sucesivos). Sin embargo, en pacientes esquizotípicos, se halló que la estrategia serial y semántica respectivamente correlacionaron de forma positiva y negativa con el volumen de la sustancia blanca frontal inferior izquierda. Además, en este grupo de pacientes no se encontró relación entre el volumen de materia gris orbitofrontal y estrategia semántica. Los autores concluyen que el uso de estrategias seriales en pacientes con esquizotipia es un mecanismo de compensación del aprendizaje. Además, cuando se compara los grupos de esquizofrenia y esquizotipia con el grupo de control sano en rendimiento y uso de estrategias de aprendizaje, se observó activación del volumen de materia gris del LF inferior izquierdo y mayor activación del volumen de materia gris del giro recto, ubicado en la cara orbitaria del lóbulo frontal, entre la cisura olfativa y el borde medio, es decir en la zona orbitofrontal, (Jaldo y Marino, 2015) asociándose con altas tasas de categorías semánticas y una menor activación del volumen del LF inferior izquierdo con estrategias en serie, ambas estrategias medidas con el JVLT indicaría un correcto aprendizaje. Previamente Baldó y Shimamura (2002) habían observado que los pacientes frontales tenían tendencia a organización en serie, es decir recordar en el mismo orden que fueron presentadas las palabras, basada en la estructura superficial del orden de los ítems. Manschreck *et al.* (1991) indicaron que los pacientes con esquizofrenia con sintomatología del pensamiento desorganizado y más específicamente repetición del habla (perseveraciones) tienen un efecto muy reducido de primacía y

posición intermedia del recuerdo de una lista de palabras. Pero, las últimas palabras de una lista son recordadas de la misma forma que lo hacen los controles sanos. Stephane y Pellizzer (2007) también encontraron un déficit de posición de primacía en la esquizofrenia, pero no encontraron asociación con síntomas psicopatológicos, pero si advirtieron una alteración en la MT de estos pacientes, además también indicaron que la posición de primacía y de recencia de una lista de palabras podría servir como puntos de anclaje para la codificación de las posiciones intermedias.

Como se ha visto en este apartado el trastorno de la esquizofrenia es una enfermedad generalmente asociada a una reducción generalizada en el volumen del tejido cerebral. No obstante, un estudio llevado a cabo por Guo *et al.* (2016) demostraron que el cerebro de los pacientes con esquizofrenia clínicamente estables tienen la capacidad de reorganizarse y combatir la enfermedad. Los datos fueron extraídos de imágenes cerebrales demostrando que el cerebro puede tener la capacidad para revertir los efectos de este trastorno. Al mismo tiempo se encontró que se produce un sutil aumento en el tejido de ciertas regiones del cerebro, las cuales ponen de manifiesto que a pesar de la gravedad del daño en los tejidos, el cerebro de los pacientes está constantemente tratando de reorganizarse. Así mismo, Faget-Agius *et al.* (2013) no encontraron diferencias en el desempeño de la memoria de trabajo en los dos grupos pacientes con esquizofrenia, el primer grupo con una duración de la enfermedad menor a 60 meses y el segundo grupo con 60 - 120 meses, sugiriendo que hubo una reorganización funcional compensatoria de reserva cognitiva en el grupo de mayor duración de la enfermedad.

Cuadro resumen:

CUADRO RESUMEN	AUTORES
En la esquizofrenia existe un mayor tamaño de los ventrículos cerebrales y un menor tamaño del tejido cerebral global.	Wright <i>et al.</i> (2000).
Se hipotetizó un fallo en los procesos de especialización hemisférica que se relacionan con la lateralidad manual y la asimetría anatómica entre hemisferios cerebrales.	Sommer <i>et al.</i> (2001).
En el TB existe alteración entre la conexión del área prefrontal ventral y la amígdala.	Chepenik <i>et al.</i> (2010).
En el TLP se ha observado serias alteraciones en los circuitos frontales y sistema límbico.	Tajima Pozo, Díaz-Marsá, <i>et al.</i> (2009).
En la esquizofrenia se presentan daño en la lateralización funcional, con problemas en la intención e interacción comunicativa, así como en el lenguaje, funciones que corresponden al lado derecho e izquierdo respectivamente, del cual, se derivan los problemas de sintaxis, cualidad semántica, discurso desorganizado y comprensión.	Mitchell y Crow (2005).
Mayor asimetría de materia gris en la esquizofrenia que en grupo control, es la responsable del síntoma amotivacional como principal factor de los síntomas negativos manifestados.	Núñez <i>et al.</i> (2018).
Los comportamientos disruptivos en el TLP se asocian a lesiones estructurales en áreas prefrontales, pero más en la zona orbitofrontal.	Soloff (2003).
En la esquizofrenia existe alteración en: la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada y la corteza frontal dorsolateral estarían relacionadas con la conducta desinhibida y problemas en el recuerdo, afectando de forma generalizada sus procesos cognitivos, además, en la zona orbitofrontal encargada de las FE: monitoreo, control, planificación, organización, flexibilidad cognitiva, y MT.	Orellana <i>et al.</i> (2006); Lopera Restrepo (2008). Lozano Gutiérrez y Ostrosky, (2011) y (Napal <i>et al.</i> , 2012).
En la esquizofrenia, existe disminución del LT medial y menor volumen del hipocampo izquierdo, en cambio el LT derecho fue ligeramente de mayor tamaño. Datos que apoyan la hipótesis que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo.	Montoya <i>et al.</i> (2005). Seidman <i>et al.</i> (2014).
Alteraciones que producen déficits en MTV, codificación, abstracción y categorización.	Selma Sánchez (2008).

1.6. Genética involucrada en el TMG

De acuerdo al Brainstorm Consortium y grupo de trabajo (2018) gran parte de los trastornos mentales presentan una comorbilidad importante y a menudo comparten síntomas, lo que significa que tienen un origen genético en común, mientras que los trastornos neurológicos son más distintos entre sí. En este sentido, una investigación realizada por un equipo de científicos del Consorcio de Genómica Psiquiátrica (Cross-

Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019) indicaron que los trastornos psiquiátricos alteran la capacidad cognitiva, las emociones afectando a la conducta y las relaciones sociales. En su investigación indicaron una base genética compartida de ocho patologías psiquiátricas genéticamente relacionadas y clasificada en tres grupos a) trastornos del estado de ánimo y psicóticos que corresponde al TB, depresión mayor y esquizofrenia, b) comportamientos compulsivos que corresponderían a la anorexia nerviosa, TOC y en menor medida síndrome de Tourette, y el tercer grupo c) trastornos de desarrollo neurológico de inicio temprano que incluiría el trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención (TDAH) y síndrome de Tourette, de esta forma estos grupos tienen tendencia a compartir más factores genéticos de riesgo entre ellos que con los otros grupos, y estas agrupaciones basadas en criterios genéticos coincidirían con la clínica de cada trastorno.

Gottesman (1991) sugirió que hay estudios consistentes que permiten afirmar con seguridad que la esquizofrenia tiene una base genética. Sin embargo, se piensa que existen múltiples genes que contribuyen en grado de pequeño a moderado al riesgo de padecer esquizofrenia, además habría que considerar su relación en mayor o menor medida con factores ambientales, ello unido a la dificultad de establecer un diagnóstico fiable de esquizofrenia dada la variabilidad fenotípica (Mowry y Nancarrow, 2001). En este sentido, Farraone *et al.* (2002) apuntaron que el esfuerzo en llegar a un consenso sobre las causas genéticas de la esquizofrenia, se está consiguiendo con mayores estudios y con metodologías aplicadas de forma rigurosa. De esta forma, Pacheco y Raventós (2004) señalaron que el riesgo de padecer el trastorno en familiares de primer grado de un paciente, está incrementado entre 5 y 10 veces respecto a la población general. Así mismo, también señalaron que la concordancia entre gemelos homocigóticos es de un 46-53% y entre los gemelos dicigóticos de un 10-15%. Además, los estudios de adopciones también muestran que el riesgo de padecer esquizofrenia no solo se da en ambientes compartidos (Kendler *et al.*, 1981).

Sin duda, la esquizofrenia es un desorden neuropsiquiátrico complejo en cuyo desarrollo interviene un fuerte componente hereditario, en que, el riesgo genético de manifestarla implica a diferentes variantes genéticas, algunas de las cuales han sido

identificadas en los últimos años (Sekar *et al.* 2016), gracias a los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) (Hirschhorn y Daly, 2005). En concreto, este método se analiza genomas de muchas personas diferentes y se buscan marcadores genéticos que se pueden utilizar para predecir la presencia de esta enfermedad y muchas más (Pérez-Rubio *et al.*, 2009). Sin embargo, establecer asociaciones entre un polimorfismo genético y la propia enfermedad, ha derivado en un gran reto a superar en el ámbito científico (Aguirre-Samudio y Nicolini, 2005). Precisamente, una revisión efectuada por Valiente *et al.* (2013) indicaron que durante el proceso de tareas cognitivas en dos grupos de personas uno de 188 controles sanos y otro de 191 personas con esquizofrenia, mediante el método GWAS se observó una relación significativa entre el proto-oncogen MET (epithelial-mesenchymal transition) y la susceptibilidad a padecer esquizofrenia. Este proto-oncogen EMT (gen) según Burdick, DeRosse *et al.* (2010), es activado en una variedad de tumores malignos y estaría muy relacionado con la esquizofrenia y la neurocognición.

Por otro lado, Abdolmaleky *et al.* (2018) investigaron en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, el proceso de **metilación** en el cual se incluyen grupos de metilo al ADN (metilo es una molécula pequeña compuesta por un átomo de carbono y tres átomos). Los grupos de metilos se agregan a las proteínas o los ácidos nucleicos, o se extraen de estos y, pueden cambiar la forma en que estos actúan en el cuerpo, por tanto, juegan un papel fundamental en el desarrollo normal del individuo, así como también en la regulación en el proceso epigenético, este último establece la relación existente entre los genes y el medio ambiente que dan lugar al fenotipo. Como consecuencia, la pérdida de lateralidad en la esquizofrenia y TB según los autores sería una regulación anormal epigenética del TGFB2 (Factor de Crecimiento Transformante Beta) y cambios de señalización de TGF β un tipo de proteína que actúa en los procesos celulares como en la **hematopoyesis** (es el proceso de formación, desarrollo, maduración de los leucocitos, eritrocitos, y plaquetas), **proliferación celular**, **angiogénesis** (proceso en la formación de vasos sanguíneos a partir de los preexistentes), **diferenciación celular** (las células de un tipo específico es modificada en su expresión genética para diferenciarse del resto como en su función y forma), **inmigración celular** (proceso importante en el desarrollo y el mantenimiento de los organismos pluricelulares como en la formación de tejido durante el desarrollo

embrionario, la cicatrización, los fallos en este proceso conducen a serias consecuencias provocando retraso mental, enfermedades cardiovasculares, tumores y metástasis) y por último la **apoptosis** (muerte celular programada proceso programado que se lleva a cabo para eliminar a la célula) con ello se controla el crecimiento de un tejido y su desarrollo (Gonzalo-Gil y Galindo-Izquierdo, 2014; García-Molina *et al.*, 2009). Por otra parte, O'Donovan *et al.* (2018) formaron grupos con esquizofrenia y control sano (ambos separados por sexo) y, fueron evaluados con la escala Clinical Dementia Rating (CDR). En el grupo experimental femenino se encontró niveles más bajos de expresión de la proteína DEK (Drosophila Eph kinasa, proteína implicada en la prolongación y fasciculación de los axones neuronales, así como en las interacciones axónicas, Xu *et al.*, 2000), y rindieron con puntuaciones más altas en CDR indicando un deterioro cognitivo más grave. Por otro lado, el grupo experimental masculino, obtuvieron niveles más altos de expresión de la proteína DEK y su puntuación en la CDR se relacionó con la acentuación de la gravedad de los déficits cognitivos. No encontrándose estas diferencias en los grupos control. En tal sentido, en el estudio se concluyó la falta de similitud de los dos grupos experimentales era específica para la esquizofrenia. A este respecto, observaron que el deterioro cognitivo en la esquizofrenia estaría asociado con una disminución de la expresión de DEK en el corte cingulado anterior (ACC), fenómeno que podría dar lugar a una demencia.

1.6.1. Etiopatogenia en el TMG

En la actualidad la etiología de TMG se considera multifactorial implicando una integración dimensional biopsicosocial (Saiz Ruiz *et al.*, 2010; Stein *et al.*, 2020). En este contexto, los posibles mecanismos y causas del déficit cognitivo en la esquizofrenia aún no están del todo claro. Desde este punto de vista, los resultados de la mayoría de las investigaciones encuentran muchos factores que se relacionan entre ellos, pero ninguno actúa como única causa, sino que se establece que su origen involucra varias interacciones a nivel genético y ambiental, incluyendo el riesgo de las drogas y factores socioculturales que podrían dar lugar a la enfermedad (Van Os *et al.*, 2005), y que posiblemente desde las etapas más tempranas del bebe estos factores van repercutiendo en el desarrollo temprano a nivel motor, emocional y cognitivo (Jones *et*

al., 1994) . Por otra parte, Oliván Roldán (2016) y Güell y Bernácer (2015) coinciden en que, no se hereda el síndrome esquizofrénico sino más bien, una predisposición de vulnerabilidad, bajo un ambiente que desencadena la sintomatología.

1.6.1.1. Hipótesis del neurodesarrollo

Las primeras investigaciones que arrojaron datos sobre el origen de la teoría del neurodesarrollo en personas vulnerables a desarrollar esquizofrenia, por un lado fue el estudio de Bender (1947), que consideró un retraso madurativo en niños, que podía dar lugar a la esquizofrenia infantil, con ello en este estudio analizó algunas dimensiones afectadas en esta patología: función homeostática, crecimiento, sistema vaso vegetativo, movilidad y desarrollo motor, percepción, pensamiento, lenguaje, formación de símbolos y problemas psicológicos. Y por otro, Watt (1978) estudió el comportamiento en chicos y chicas en edad escolar de 15 hasta los 34 años, y concluyo que los varones tienen peor ajuste premórbido y un inicio más temprano de esquizofrenia.

De esta forma, la hipótesis del neurodesarrollo sobre la etiopatogenia de la esquizofrenia describe perturbaciones en el desarrollo cerebral, durante los primeros eventos biológicos implicados en el origen y desarrollo prenatal del sistema nervioso humano, además, de otros procesos patológicos como alteraciones autoinmunes o enfermedades de la madre que puedan afectar al feto como infecciones víricas entre otras (Pino, *et al.*, 2014). Así mismo, De Frutos y Sanjuán (2005) (como se citó en Oliván Roldán, 2016 p.14) indicaron que no cabe duda sobre los hallazgos de los componentes genéticos y el papel que juegan junto al ambiente sobre la persona vulnerable en riesgo de padecer esquizofrenia.

De modo que los modelos etiológicos actuales proponen efectos aditivos y/o interactivos entre múltiples genes y factores ambientales (Fatemi y Folsom, 2009; Rapoport *et al.*, 2012). En efecto, muchos de estos agentes se han asociado con el peligro de desarrollar la enfermedad y con alteración de los procesos tempranos del neurodesarrollo. Por esta razón, la hipótesis, se centra principalmente en que la persona nace con unos determinados factores genéticos, que se relacionan e interaccionan con

circunstancias del entorno produciendo alteraciones en el desarrollo normal del cerebro dando origen a la enfermedad y generando lesiones en el SNC que permanecen estables causando los síntomas. Esta hipótesis está basada en una serie de hallazgos en pacientes con esquizofrenia 1) alta frecuencia de historia de exposición tanto factores internos como externos durante el desarrollo embrionario o de complicaciones perinatales, 2) frecuencia de signos neurológicos y anomalías físicas tanto en las personas que manifiestan el trastorno como la población de alto riesgo, 3) atrofas estructurales y disfunciones metabólicas cerebrales de pacientes con primer episodio de esquizofrenia y sus familiares no psicóticos, 4) pobre rendimiento cognitivo y funcionamiento socio laboral y académico, y 5) observaciones neuropatológicas post mortem cuyo origen apunta al neurodesarrollo (Espert *et al.*, 1998; Murray y Lewis, 1987; Weinberger, 1987; Murray *et al.*, 2017).

Relacionado con lo anterior, varias investigaciones realizadas sobre la estructura cerebral de personas con esquizofrenia, apoyan la existencia de importantes cambios cerebrales, que podrían reflejar el efecto degenerativo, que tiene esta patología sobre el tejido neural. En efecto, uno de los hallazgos más significativos es la reducción del lóbulo temporal tal como ya se comentó anteriormente, se evidencia en investigaciones llevadas a cabo en que coinciden en este descubrimiento (Lawrie *et al.*, 2002; Montoya *et al.*, 2005; Guo *et al.*, 2013). De la misma forma, se ha evidenciado una reducción del volumen del lóbulo frontal concretamente en el área prefrontal, hipocampo, tálamo, ganglios basales y cerebelo, una disminución e hipoactivación en personas con esquizofrenia comparado con controles sanos (Orellana *et al.*, 2006).

1.6.1.2. Hipótesis dopaminérgicas

Según Obiols y Carulla (1998) una de las teorías con mayor relevancia y que más sobresalen por su aceptabilidad, como posible hipótesis explicativa de la patogenia de la esquizofrenia es la hipótesis dopaminérgica, la cual se basa en la efectividad clínica observada de los antipsicóticos para bloquear los receptores D2 de la dopamina. Pues, se ha propuesto la existencia de una pobre actividad tónica de las neuronas dopaminérgicas del córtex que, secundariamente, causan una hiperactividad en los núcleos dopaminérgicos subcortical. En este sentido, el incremento de la DA se

relaciona con los síntomas positivos (alucinaciones y delirios) de la esquizofrenia. Esta hiperactividad podría explicarse por excesiva producción de DA en la unión sináptica por alteraciones en su metabolismo, recaptación y una actividad intensa de las neuronas. Este hecho se basó principalmente en dos sucesos: por un lado, la eficacia de los neurolépticos (bloqueadores de los receptores dopaminérgicos) y por otro, la exacerbación de los síntomas psicóticos por las anfetaminas u otras sustancias liberadoras de dopamina (agonistas dopaminérgicos) (Davis *et al.*, 1991; Goetz y Klawans, 1984).

Sin embargo, a pesar de que la hipótesis de la dopamina es la más aceptada, se han observado tres tipos de situaciones clínicas que han obligado a su reformulación, por un lado, no se ha advertido mejoría total del trastorno con los agentes antipsicóticos, además, la eficacia de los antipsicóticos se demuestra en cualquier tipo de psicosis y, por último, tienen cierta ventaja en estabilizar los síntomas positivos, que también aparecen en otras psicosis. Sin embargo, en los síntomas negativos no produce ningún beneficio (Mackay, 1980). No obstante, aún no existe consenso sobre cuál es el papel de DA en la esquizofrenia (Keshavan *et al.*, 2008).

1.6.1.3. Hipótesis serotoninérgica

Paralelamente, otras investigaciones también revelaron la acción de otros neurotransmisores en el origen de la esquizofrenia como es el caso de la serotonina, que se encuentra implicada en su papel trófico en el neurodesarrollo, su interacción con el sistema dopaminérgico y los efectos de la serotonina en la corteza prefrontal a través de sus receptores 5HT_{2A} (Kapur y Remington, 1996). Pues los primeros en formular la hipótesis de la serotonina fueron Woolley y Shaw (1954) el interés sobre la asociación entre el trastorno de la esquizofrenia y la serotonina se formuló cuando se observaron sustancias simpaticomiméticas como el ácido lisérgico con estructura indólica y con afinidad por los receptores serotoninérgicos que están distribuidos en regiones cerebrales con importantes funciones comportamentales. Estas regiones incluyen el córtex frontal, en el cual informaron sobre una reducción de concentraciones del principal metabolito de la 5-HT, el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) en pacientes

con esquizofrenia (Ashcroft *et al.*, 1966; Bowers *et al.*, 1969).

Aunque posteriormente estos datos no fueron confirmados en muestra de pacientes con esquizofrenia y grupo control sano, cuando fueron sometidos a RM (resonancia magnética) y análisis del líquido cefalorraquídeo (Potkin *et al.*, 1983). Investigaciones más actuales han sugerido que la sintomatología negativa de la esquizofrenia manifestaría en parte, una hipo-función dopaminérgica en la corteza prefrontal causada por el efecto inhibitorio de la serotonina (Davis *et al.*, 1991; Weinberger y Berman, 1988; Weinberger y Lipska, 1995). Así, los medicamentos inhibidores de la función serotoninérgica favorecerían la transmisión dopaminérgica en el córtex prefrontal atenuando los síntomas negativos (Álvarez Garma, 2016; Kapur y Remington, 1996).

Por otro lado, un reciente estudio aleatorizado con doble ciego, llevado a cabo por Preller *et al.* (2019) en una muestra de 25 participantes sanos se les administró manitol (edulcorante laxante y diurético) Aerosil® (sílice que se usa en laboratorios farmacéuticos para cubrir comprimidos) como placebo, la droga psicodélica semisintética dietilamida de ácido lisérgico (LSD) agonista de los receptores de serotonina, y ketanserina que es un antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂. Para su análisis, los participantes fueron expuestos a una tarea interactiva de seguimiento ocular y los cambios cerebrales fueron observados mediante RMF. Los datos arrojados sugirieron que el LSD produce una desregulación en la comunicación entre las zonas cerebrales concretamente en la conectividad dentro del circuito cortico-estriato-talamocortical que son responsables en la planificación, la toma de decisiones, funciones sensoriales y el control del movimiento, alterando el estado de ánimo, comportamiento y la manera en como la persona se relaciona con el mundo produciendo alucinaciones, sinestesia una mezcla de sentidos, distorsión la percepción, la conciencia y de los sentimientos. Estos efectos fueron bloqueados cuando se administró ketanserina antagonista del receptor serotoninérgico 2A (5-HT_{2A}R). Los autores observaron que los efectos producidos por el LSD son muy similares a los cambios en la percepción y el pensamiento que se presentan los trastornos psicóticos como la esquizofrenia. Hallazgo que podría tener un gran

impacto en el tratamiento de este trastorno, ya que algunos pacientes tratados con antipsicóticos antidopaminérgicos son refractarios a ellos y podrían mejorar con nuevos antipsicóticos que bloquearan algunos receptores serotoninérgico.

1.6.1.4 Hipótesis glutamatérgica

Otra de las teorías con relevancia está relacionada con la neurotoxicidad que produce el glutamato en la esquizofrenia y su interacción con la dopamina (Coyle *et al.*, 2003). El glutamato es un neurotransmisor excitatorio que actúa sobre cualquier neurona cerebral, ya que se encuentra en todo el encéfalo y tiene actividad a través de las vías cortico-tronco-encefálicas, que se proyectan a los centros de neurotransmisión del tronco del encéfalo, comprendiendo desde las neuronas piramidales del cortex prefrontal a centros del tronco encéfalo que conecta con los núcleos del rafe. Estos últimos, tienen un rol fundamental en la síntesis de la serotonina. Además, conectan con el locus coeruleus que se encarga de la neurotransmisión noradrenérgica y con la sustancia negra que se ocupa de neurotransmisión dopaminérgica (Medina Marín y Escobar Betancourth, 2002). La proyección glutamatérgica cortico-tronco-encefálica es clave en la regulación de la liberación de neurotransmisores actuando como un freno en la vía dopaminérgica mesolímbica. Lo hace mediando la conexión con las neuronas dopaminérgicas a través de interneuronas inhibitorias GABAérgicas en el área tegmental ventral. El resultado habitual es una inhibición tónica de la liberación de dopamina en la vía mesolímbica. Pues bien, la hipótesis glutamatérgica en la esquizofrenia fue formulada por Kim *et al.* (1980) y refiere a una hipofunción del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) producido por una desregulación en las interneuronas de GABA desinhibiendo la salida del glutamato en las células piramidales. En un contexto biológico normal, cuando el glutamato es liberado por las vesículas sinápticas activa diferentes vías como las descritas anteriormente, pero el GABA actúa desactivándolas previniendo que haya una hiperactivación y, por lo tanto, evita un exceso de glutamato impidiendo muerte neuronal. En la esquizofrenia, este sistema se ve alterado y, el mecanismo de hipofunción del glutamato da pie a una mejor comprensión que otras hipótesis de algunos déficits cognitivos observados en este trastorno, así como las alteraciones dopaminérgicas y el efecto terapéutico de los antipsicóticos. De manera que, al producirse una disminución de la función normal de este neurotransmisor en la región

cortical cerebral se genera un aumento de la dopamina provocando una hiperactividad de este neurotransmisor en la vía mesolímbica dando lugar a la hipótesis dopaminérgica, de esta manera, estos dos caminos hipotéticos podrían complementarse. En efecto esta hipoactividad del glutamato cortico-tronco-encefálico en los receptores NMDA conllevarían síntomas negativos, afectivos y cognitivos (Coyle *et al.*, 2003; Gaspar *et al.*, 2009).

2. Posible asociación entre declive cognitivo y demencia en el TMG

Campo y Morales (2004) realizaron un estudio con participantes sin patologías de un rango de edad entre 18 y 59 años observaron que existe un declive cognitivo ligado a la edad, existiendo una relación inversa entre rendimiento en pruebas de memoria y la edad. Cuando analizaron el nivel educativo y rendimiento en memoria, este tuvo un peso significativo en varios índices de la prueba, las personas con nivel universitario tuvieron un rendimiento más alto que los que tenían solo educación primaria y secundaria. Sin embargo, Palomo *et al.* (2012) no encontraron relación entre edad y memoria (excepto la visoespacial), pero sí de esta con nivel educativo, pero las personas que estudiaron no alcanzaron los 50 años. De acuerdo a estos hallazgos, el nivel educativo se considera factor protector de la demencia (Arosio *et al.*, 2017). Por otra parte, Labos *et al.* (2008) señalaron que a partir de la edad de 60 años comienza un descenso en la capacidad de aprendizaje en estímulos verbales, pero a los 70 es cuando realmente comienza un declive cognitivo. En este sentido existe diferencia entre deterioro cognitivo no patológico y el que da lugar a una demencia (Custodio *et al.*, 2012).

También se ha estudiado la asociación entre la edad y el rendimiento cognitivo en la esquizofrenia y no se ha dado tal relación, aunque se observó una asociación significativa entre la memoria visual y más años de estudios, así como también el desempeño en tareas en FE concentración y memoria se relacionaron inversamente con los síntomas negativos (Cavieres y Valdebenito, 2005). En este sentido, a mayores alteraciones cognitivas se detecta una mayor afectación del trastorno esquizofrénico (Penadés *et al.*, 2001; Silverstein *et al.*, 1994). En este último punto, esta población tiene mayor riesgo de padecer demencia antes de los 65 años que la

población normal (De Vries *et al.*, 2001). Más aún, en un reciente estudio, Cuevas-Esteban *et al.* (2010) indicaron que la esquizofrenia podría evolucionar a una demencia fronto temporal dada las semejanzas clínicas tanto en aspectos neuropsicológicos como estructurales que hay entre las dos patologías. Otras investigaciones más recientes han demostrado que en los trastornos afectivos como la depresión también existe riesgo potencial de demencia, ya que las personas que la padecen sufren deterioro funcional y de atención que no se limitan a los episodios agudos del trastorno (da Silva *et al.*, 2013). También, otro estudio previo hallaron que personas en ambos sexos con TB tienen riesgo de padecer demencia a mediana edad (Wu *et al.*, 2013). Además, se ha sugerido que existe un riesgo poligénico en la esquizofrenia y que está asociado con la EA. Esto se ve apoyado por el hecho de que los antipsicóticos que se utilizan en la esquizofrenia también, son utilizados en la EA sugiriendo que podrían compartir los mismos mecanismos de acción, aunque hacen falta más estudios para confirmar esto (Creese *et al.*, 2019).

Por otra parte, en una revisión realizada mediante registro de base de datos, con un periodo comprendido entre 2010 a 2013, respecto a la prevalencia en demencia en pacientes, con y sin esquizofrenia y estratificados por sexo y edad, analizada mediante regresión logística y con un intervalo de confianza (CI) al 95%, los autores Ku *et al.* (2016) obtuvieron una prevalencia general de demencia 2,2% de un total de 5.559, participantes sin esquizofrenia y 9,9% de un total de 2.629 personas con esquizofrenia, ($p < 0.0001$) con un cociente de riesgo ajustado (AOR) de 4,7 (CI. 4.4–5.1) comparando ambos grupos. Cuando se estratificaron por sexo en el sexo femenino se obtuvo un AOR 5.6 (IC. 5.0–6.2) y para hombres un 4.0 (IC. 3.6–4.5). De la misma manera cuando se hicieron los cálculos por grupo de edad, los datos arrojados fueron en < 65 años se registró un AOR 3.4 (IC. 3.0–3.8) y ≥ 65 años se obtuvo un AOR 6.6 (IC 6.1–7.2). Estos datos son indicativos de que el riesgo de padecer demencia es mucho mayor entre personas que padecen esquizofrenia que entre las que no la padecen. La prevalencia de asociación de ambas patologías es mayor en el sexo femenino y en > 65 años. Por otro lado, la demencia más usual fue la de tipo Alzheimer en pacientes que padecían esquizofrenia.

No obstante, investigaciones epidemiológicas previas no encontraron factores predictores de riesgo en la esquizofrenia para que dé lugar a una demencia (estudio Eurodem) (Jeste *et al.*, 1995). Así como el estudio más reciente de Rohde *et al.* (2016) tampoco identificó causa común entre demencia y esquizofrenia, pero indicaron que el riesgo en demencia podría ser estar relacionado con la alta comorbilidad de patologías que padecen las personas con esquizofrenia. En este sentido, Bush y Beail (2004) mencionaron que, el SNC puede sufrir perturbaciones que podrían contribuir a una vulnerabilidad para desarrollar demencia.

También, Brodaty *et al.* (2003) en un estudio longitudinal constataron en un seguimiento de 5 años, que la esquizofrenia de comienzo tardío, podría relacionarse con la fase prodrómica de la demencia. De forma que, investigaciones previas longitudinales realizadas en población geriátrica con esquizofrenia apoyan la idea de un declive cognitivo progresivo junto a procesos neurodegenerativos en que dos tercias partes podrían acabar en demencia según los criterios del DSM-IV (Barrantes-Vidal, 2001).

3. Institucionalización y sus consecuencias en el déficit cognitivo en personas con TMG

El institucionalismo ha influido de manera vital en personas que han sufrido patologías mentales a lo largo de la historia, el cual, se ha configurado dentro de un Modelo de Atención Institucional, como eje central en la reclusión de estas personas en instituciones como hospitales psiquiátricos estatales denominados manicomios y, a su vez ocasionando aislamiento y marginación de la sociedad. En este ámbito de institucionalización, a los pacientes se les confirió una connotación de enfermo mental, una falta de identidad, sentimientos de sumisión, disciplina extrema y pasividad, sin derecho a vivir en sociedad (Hernández Loeza y Sarquis Alarcón, 2009). Pues, se ha visto un déficit acelerado del funcionamiento cognitivo en pacientes mayores institucionalizados con enfermedad mental. Con ello, varios autores coinciden que la severidad del deterioro cognitivo en pacientes mayores con esquizofrenia podría ser cuanto menos superior al que presentan los pacientes jóvenes y, que este deterioro sería aún más evidente en pacientes institucionalizados, con larga evolución de la enfermedad y pobre pronóstico a largo plazo (Harvey *et al.*, 1999; Friedman *et al.*, 2001; Kurtz,

2005). A este respecto, Spitz (1945) (como se citó Lamela *et al.* 2008 p.46) ya hacía referencia al concepto de “*hospitalismo o “institucionalismo psiquiátrico”* para describir a aquellas personas que llevaban largo tiempo en internamiento psiquiátrico y que manifestaban falta de interés, apatía, indiferencia, deterioro personal, pérdida de identidad y sumisión. De forma que coincide con los conceptos de “*Institucionalismo*” de Martín (1955) y “*Neurosis Institucional*” de Burton (1974) (como se citaron en Barcia Salorio, 2000, p.11) también, para referirse a que los síntomas clínicos y el déficit cognitivo de las personas con enfermedad mental eran provocados fundamentalmente por una larga estancia en instituciones psiquiátricas y no por la enfermedad.

Además, se ha señalado una alta prevalencia de demencia en personas mayores institucionalizadas diferenciándose significativamente de la prevalencia comunitaria, por lo que se ha sugerido que el problema fundamental de los mayores reside en la carencia de vida social, la desocupación del tiempo libre y la falta de roles (Salmerón Álvarez y Alonso Vigil, 2006). De la misma manera, se ha indicado que la pobreza del apoyo social, los bajos recursos económicos, la estigmatización, problemas físicos como enfermedades respiratorias y la propia enfermedad pueden repercutir gravemente en la persona con afectación mental (Leng *et al.*, 2017; Martínez *et al.*, 2000; Plan de Atención Social a las Personas con Enfermedad Mental Grave y Crónica de la comunidad de Madrid, 2003-2007).

En este orden de ideas, surge la necesidad de una atención holística a las personas que sufren TMG, en la cual se ha ido desarrollando líneas interdisciplinares de atención conformadas dentro de salud mental comunitaria. En este contexto, en el proceso de desinstitucionalización surge el Modelo Comunitario, que establece relación directa entre los centros de atención, que proporcionan una atención interdisciplinaria, favoreciendo la inclusión de los pacientes a largo plazo en la comunidad (Desviat, 2011). En este aspecto, durante estos últimos tiempos se han incorporado a la familia como un importante factor dentro de la terapia psicológica, ya que las investigaciones realizadas han señalado la importancia del clima familiar en el desarrollo de la enfermedad, por ejemplo destacan la emoción expresada de la familia que dificulta la recuperación del paciente. La finalidad de este cambio, ha sido aminorar

los sentimientos de culpabilidad, donde los recursos de psicoeducación y entrega de información a los cuidadores sobre la enfermedad son fundamental para un mejor manejo del paciente. En todo esto han influido los diferentes modelos terapéuticos de intervención familiar y psicoeducativo (Falloon, 2003; Fernández Blanco, 2010).

4. Eficacia de los tratamientos cognitivos

4.1. Eficacia de la rehabilitación cognitiva conductual

En varios estudios longitudinales desde hace algunos años se está dando gran importancia a la vulnerabilidad cognitiva de la fase premórbida y que da origen a ciertos síntomas atenuados en la etapa prodrómica de la esquizofrenia, suscitando un impedimento en el desarrollo de habilidades sociales, en la capacidad para adaptarse a continuos cambios y en la resolución de problemas. En este sentido, el aporte del conocimiento multidisciplinar sobre causas, curso y evolución del trastorno han servido para intervenir de forma temprana (Brenner *et al.*, 1992; Saiz Ruiz *et al.*, 2010; Ruiz-Iriondo *et al.*, 2013). A esto se suma que la respuesta al tratamiento es mejor si tanto las intervenciones psicológicas como las farmacológicas se implementan en las primeras fases de la enfermedad (de la Fuente-Tomas *et al.*, 2019; Marshall *et al.*, 2005). Bajo un nuevo marco conceptual, se le ha dado gran importancia a la recuperación subjetiva del paciente con esquizofrenia, y refiere a la capacidad percibida para hacer frente al continuo cambio, la propia enfermedad y a sus consecuencias, otorgándole un sentido de esperanza, confianza y optimismo sobre el futuro y la propia vida, en tanto que es predecible mediante la autoestima, la esperanza, el empoderamiento, la percepción de apoyo social y el funcionamiento social (Corrigan y Penn, 1999; Corrigan y Phelan, 2004; Hendryx *et al.*, 2009; Lysaker y Buck, 2008; Roe *et al.*, 2012).

En este contexto, los tratamientos terapéuticos van encaminadas a la rehabilitación de los distintos déficits. Dentro de estas alteraciones objeto de intervención están las psicosis, habilidades sociales y los déficits cognitivos (Morrison, 2009). Aunque, la cognición se ha transformado en el punto central de las intervenciones terapéuticas, proporcionando seguridad y aceptación por parte del

paciente (Crespo-Facorro *et al.*, 2017). Sobre esta base Paúl-Lapedriza *et al.* (2011) señalan que la rehabilitación cognitiva son todas aquellas acciones dirigidas a mejorar el rendimiento cognitivo general y que repercuten fuertemente en la calidad de vida de la persona. A su vez, se combinan métodos, técnicas e instrumentos necesarios para reducir la discapacidad, permitiendo a los pacientes alcanzar un resultado óptimo de integración social. De esta manera, la rehabilitación es un proceso dinámico en el que interactúan el paciente, las familias y el equipo multidisciplinar en un contexto comunitario, dando importancia al modelo biopsicosocial (Uriarte Uriarte, 2007). En este ámbito, en un estudio realizado por Davalos *et al.* (2002) concluyeron que la rehabilitación cognitiva es efectiva en áreas de atención, memoria y función ejecutiva en personas que sufren esquizofrenia.

De acuerdo con Labrador Encinas *et al.* (2002) y Sierra *et al.* (2003) el tratamiento psicológico más estudiado, ha sido el cognitivo conductual. En este sentido, se han desarrollado tratamientos efectivos para una diversidad de problemas como la depresión, ansiedad que puede interferir en los procesos cognitivo y TMG, entre otros, en combinación con intervenciones farmacológicas. Según Labrador y Crespo (2001) se deben tener en cuenta los tratamientos psicológicos específicos que son más efectivos para cada problema en concreto. En la actualidad, se han venido haciendo numerosas investigaciones con el fin de evaluar la eficacia y el éxito de cada intervención específica para los principales trastornos psicopatológicos. En este sentido, Ballesteros *et al.* (2013) mencionaron que la efectividad de los tratamientos psicológicos se debe a que tienen objetivos claros en la solución de problemas inmediatos y son más bien de corta duración, de ahí que es importante tratar de conseguir mejoría en las primeras sesiones, ya que si se alarga la intervención habría menos probabilidad de recuperación. En esta línea, Labrador Encinas *et al.* (2002) elaboraron un documento cuya finalidad es dar a conocer el concepto de tratamientos psicológicos, en él se menciona una lista de los tratamientos con apoyo empírico para diferentes trastornos en adultos, en niños y adolescentes, subrayando especialmente la eficacia del tratamiento cognitivo-conductual (TCC) en personas con esquizofrenia, además en otros trastornos. En tanto, varios autores coinciden en que las TCC son

eficaces en una serie de patologías mentales (Turkington *et al.*, 2004; Greene, 2005; Wykes y Huddy, 2009).

Dentro de la rehabilitación cognitiva, existen niveles para diferenciar las distintas técnicas que se utilizan como terapia, existiendo programas de rehabilitación que combinan diferentes mecanismos a la vez. La restauración (denominado también restitución) consiste fundamentalmente en estimular y mejorar las funciones cognitivas alteradas (Fernández-Guinea, 2001), específicamente, se utiliza este método cuando la pérdida es parcial y está limitada a un área concreta. La compensación se emplea cuando la función cognitiva está alterada y no puede restaurarse, se fortalece las habilidades conservadas con la finalidad de lograr una mayor autonomía funcional (Muñoz-Céspedes y Tirapu Ustárroz, 2004). Y, por último, de acuerdo con Fernández-Guinea (2001) el nivel de sustitución que consiste en la adquisición de diferentes estrategias de aprendizaje cuyo objetivo es minimizar las secuelas resultantes de la lesión. Así, Tirapu-Ustárroz (2007) señala que se potencia el uso de habilidades alternativas que faciliten la reorganización funcional de todos los procesos cognitivos íntegros.

En este contexto podemos mencionar algunos procedimientos con un principio restitutivo aplicados a pacientes con esquizofrenia como Cognitive Enhancement Therapy (CET- Terapia de mejora cognitiva) desarrollada por Hogarty y Flesher (1999). Es una terapia orientada a las habilidades sociales, pero también busca la adopción de pensamientos flexibles, que ayuden al paciente a pensar de forma divergente y, considerando todas las alternativas posibles en la solución de problemas y teniendo en cuenta las opiniones de los demás. Aunque Elias Abadias *et al.* (2003) señalan que falta investigación para probar su eficacia, posteriormente, Eack *et al.* (2010) observaron eficacia de la terapia CET sobre déficit cognitivo, cognición social, ajuste social y sintomatología psicótica.

Con referencia a la Terapia de Remediación Cognitiva (CRT), en un estudio previo, Wykes *et al.* (2002) utilizaron pruebas de neuroimagen y observó que pacientes con esquizofrenia habían participado con éxito en dicha terapia, cuyo propósito fue

proporcionar ejercicios cognitivos que potenciaron las habilidades cognitivas afectadas, flexibilidad cognitiva y procesamiento global. Así, se daba un incremento significativo de la activación cerebral en regiones asociadas a la MT, particularmente en áreas fronto-corticales. Este es el primer estudio en el que se pudieron relacionar los cambios en la activación cerebral mediante terapia cognitiva y no farmacológica. En la misma línea, hay datos que indican que la remediación cognitiva mediante programas computarizados es eficaz en el entrenamiento de habilidades de atención, memoria, lenguaje y resolución de problemas, a la vez que podría influir de forma positiva en el funcionamiento del paciente (Kurtz *et al.*, 2007). Pero que se necesita más investigación para comprobar la generalización de resultados al ambiente social y laboral del paciente con esquizofrenia (Wölwer y Frommann, 2011). Otros estudios han sugerido que la Remediación Cognitiva depende del terapeuta y de las características de la persona que necesita ser tratada y abarca varias funciones neurocognitivas como la atención, percepción, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje y cognición social, indicando que la motivación intrínseca sería un importante factor para el éxito de la terapia (Kim *et al.*, 2018); Penadés *et al.*, 2006). Sin embargo, otros autores han cuestionado la eficacia de esta terapia en pacientes con esquizofrenia (Pilling *et al.*, 2002).

Otra de las terapias que ha sido demostrada su eficacia en pacientes con esquizofrenia es la Terapia Psicológica Integrada (IPT) (Roder *et al.*, 2002), consiste en un programa aplicado en forma grupal, basado en las teorías conductuales y el modelo de Vulnerabilidad-Estrés de Zubin y Spring (1977). Además, el objetivo es restablecer o mejorar las habilidades cognitivas y sociales de los pacientes que padecen el trastorno. Pues, un gran número de investigaciones han evidenciado su eficacia pero se necesitan más estudios que puedan avalar su generalización de mejoras en los pacientes con esquizofrenia resistente a la medicación (García Nieto *et al.*, 2004; Rakitzi y Georgila, 2019; Spaulding *et al.*, 1999).

De la misma manera, la rehabilitación y mejoría de la memoria ha sido probada en estudios, como el llevado a cabo por Koh y Peterson (1974) donde observan cambios positivos cuando la codificación era reforzada mediante la clasificación de estímulos.

Otras técnicas conductuales como las estrategias de afrontamiento cognitiva-conductuales, sensoriales y fisiológicas son especialmente útiles para reducir la intensidad y duración de los síntomas psicóticos residuales que manifiesta el paciente y que los percibe como incontrolables, llevándolo a situaciones de auto-agresión, de esta manera, induce a una percepción de control y dominio (Bentall *et al.*, 1994; Drury *et al.*, 1996).

De manera semejante, los tratamientos psicosociales ayudan al manejo de nuevas habilidades en personas que padecen TMG, orientando a la persecución de metas y hacer frente a los retos diarios que vienen con la propia enfermedad, como problemas para comunicarse en el trabajo, y para establecer y mantener relaciones sociales (Vallina Fernández *et al.*, 2001; Moll Fernandes y Saeki, 2009). La psicoeducación se define como un conjunto de conocimientos y técnicas que se brindan a las familias y pacientes sobre el manejo de la propia enfermedad. Con ello se busca una mejor adherencia al tratamiento farmacológico y una mejora en la funcionalidad del paciente (Glick *et al.*, 1994). Pues, la información y técnicas otorgan entendimiento y estrategias de resolución de problemas con el principal objetivo de prevenir recaídas y mejorar la calidad de vida del paciente.

Autores como Hogarty *et al.* (1991) observaron que el índice de recaídas es mayor en los pacientes con esquizofrenia cuando sólo reciben tratamiento farmacológico, en comparación con aquellos pacientes que recibieron al mismo tiempo tratamiento psicosocial, psicoeducación acompañando al tratamiento farmacológico. Según investigaciones realizadas por distintos autores como Kern *et al.* (1992) y Smith *et al.* (1999) señalaron que los déficits cognitivos podían interferir de forma importante en la eficacia de las intervenciones psicosociales. También Barrera (2006) indicó que la alteración de la memoria es un impedimento en la eficacia de la rehabilitación del paciente. Además, autores como Brekke *et al.* (2007); Gill *et al.* (2018) y Kurtz *et al.* (2008) sugirieron que terapias cognitivas en personas que padecían esquizofrenia, dependían fundamentalmente de los procesos cognitivos, cognición social y síntomas negativos, cuyos déficits podrían interferir en el éxito de dichas terapias, pero aunque se ha comprobado de que son eficaces en la mejoría de las funciones cognitivas algunos

autores coincide que es difícil que estos beneficios se puedan mantener en el tiempo, aunque las que mejores resultados han tenido han sido las terapias en habilidades sociales (Selma Sánchez, 2008).

4.2. Eficacia del entrenamiento metacognitivo (EMC)

Perris y Skagerling (1994) (como se citó en Lysaker *et al.* 2005; p.69) señalaron que la metacognición representa el objetivo central de las terapias cognitivas en la esquizofrenia, referido sustancialmente a los modelos internos disfuncionales de trabajo sobre uno mismo y sobre los demás. En esta línea, una de las intervenciones que se enmarca dentro de las técnicas cognitivas conductuales y la teoría de la mente es el Entrenamiento Metacognitivo (EMC) creado por Moritz & Woodward (2007). En él, sus autores han integrado conceptos de la psicoeducación y de la cognición social. La finalidad es modificar errores y sesgos cognitivos comunes en la esquizofrenia, partiendo del supuesto de que estas distorsiones pueden evolucionar hasta la creación de falsas creencias o, en última instancia, convertirse en delirios.

Así mismo, en literatura se encuentran algunos estudios realizados que han arrojado luz en cuanto a la efectividad terapéutica referente a la disminución de ideas delirantes, sesgos cognitivos, así como también se ha notado un incremento de insight cognitivo (mayor autoreflexión sobre los propios pensamientos y menor deterioro cognitivo) e insight clínico (buena consciencia de la enfermedad) resultando una mejoría en la calidad de vida de los participantes que padecen psicosis. De la misma manera, las opiniones de los pacientes que han estado en este programa han coincidido en lo entretenido y valioso para sus vidas. (Lam *et al.*, 2015; Moritz *et al.*, 2011; Naughton *et al.*, 2012). Al respecto, un estudio realizado en la India con un grupo de 16 participantes que padecían esquizofrenia, en que fueron divididos en dos mitades, el grupo experimental recibió EMC y el grupo control fue asignado a su tratamiento usual, se halló que el primer grupo obtuvo una reducción significativa en la escala de síntomas positivos y en la escala de delirios de la PANSS en comparación con el grupo control (Kumar *et al.*, 2010).

Otra investigación, que contó con 36 pacientes, halló que el EMC era efectivo en la mejoría en el rendimiento de pruebas de memoria y un aumento de la calidad de vida, salud psicológica y social. También se observó una reducción del sesgo de salto a conclusiones (Moritz *et al.*, 2011). Así mismo, en Australia, en una muestra de 28 pacientes se advirtió una disminución de la gravedad de los delirios y una mejoría en el insight clínico, además de mejor actuación ante pruebas de sesgos cognitivos (Balzan *et al.*, 2012).

Estos mismos resultados del EMC fueron observados posteriormente. Favrod *et al.* (2014) investigaron en Suiza la eficacia del EMC con un grupo 52 pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, asignados al azar a los grupos de control y experimental, los tratamientos aplicados fueron respectivamente intervención habitual y EMC, ambos grupos se encontraban tratamiento con antipsicóticos. Los resultados arrojados fueron que el EMC tuvo un efecto antipsicótico superior en los pacientes que tenían una respuesta parcial a la medicación antipsicótica, además con un valor agregado que esta mejoría se mantuvo después de seis meses de la intervención. Más adelante, otro estudio realizado por Gaweda *et al.* (2015) en Polonia con un grupo de 44 pacientes esquizofrénicos cuya funcionalidad era muy reducida, los cuales, fueron asignados aleatoriamente a EMC o a su tratamiento usual, infiriendo que el EMC era efectivo en este tipo de pacientes dada su baja funcionalidad, al mejorar el insight clínico y también contribuyendo a una mejoría en los sesgos cognitivos. Estos mismos resultados se pudieron observar en una muestra de 80 pacientes diagnosticados también de esquizofrenia, cuyo estudio se realizó en China (Lam *et al.*, 2015), indicando el impacto positivo en la recuperación del insight cognitivo y en los síntomas positivos.

Del mismo modo, en una revisión efectuada por Pankowski *et al.* (2016) sobre la efectividad del EMC durante los años 2009 y 2016 concluyeron que esta intervención era efectiva en la reducción de síntomas al menos durante 6 meses.

Por otro lado, la aplicación del EMC en España es una intervención relativamente nueva, y aun no hay resultados claros en cuanto a su eficacia. Monfort

Escrig y Pena-Garijo (2016) con el objetivo de evaluar la eficacia del EMC, lo aplicaron a dos participantes con síntomas psicóticos y síntomas negativos, y observaron efectos clínicamente significativos en la reducción de la sintomatología de ambos pacientes. En misma esta línea, la autora Guasp Tortajada (2017) en su investigación aplicó el EMC a una muestra de 89 personas para mejorar sus procesos emocionales. Los participantes con un episodio de psicosis, cuya puntuación en el PANSS fue igual o superior a 3 en el ítem delirios, fueron atribuidos al azar a uno de dos grupos uno control y el otro experimental. Los resultados obtenidos fueron que el EMC no es significativamente superior a la terapia psicoeducativa en la mejora de los síntomas depresivos, autoestima y dimensiones del delirio. Según la autora la mejoría se debería a los ocho módulos que compone el programa del EMC y no solo al módulo de autoestima.

5. Fármacos empleados en la enfermedad mental grave y función cognitiva

La plasticidad sináptica se ha postulado como base fisiológica de los procesos de aprendizaje y memoria (Ortega Loubón y Franco, 2010). La sinapsis es el lugar de acción de los psicofármacos empleados actualmente y, por tanto, es razonable postular la interferencia farmacológica con los procesos de aprendizaje.

En la práctica clínica, la aplicación del tratamiento psicofarmacológico se da como primera opción en personas que padecen trastornos mentales y, engloba un amplio abanico de medicamentos, algunos de ellos con una larga experiencia de utilización y con importantes efectos secundarios, frente a otros que se han incluido hace poco en las intervenciones farmacológica y, presumiblemente, con una mejor tolerancia (Pérez Escudero *et al.*, 2010). Precisamente, en el siglo XX aparecen los primeros fármacos para las alteraciones mentales. En el año 1949 se introdujo el litio para pacientes maníacos y en los años 50 la clorpromazina, los cuales se administraron a los enfermos mentales indistintamente en el tratamiento de la psicosis, y suscitó una nueva etapa al conseguir ciertas ventajas en el manejo de personas con algún trastorno mental (López-Muñoz *et al.*, 2000). Más tarde, se introduce el haloperidol como principal opción en la psicosis (Uruchurto, 2010; Ostinelli *et al.*, 2017). Estos acontecimientos significaron un progreso en psicofarmacología que permitió una nueva organización asistencial,

reduciéndose la cantidad de internamientos en instituciones sanitarias y los días de hospitalización (López-Muñoz *et al.*, 2000).

5.1. Neurolépticos

La categoría de neurolépticos, se refiere a fármacos depresores de SNC empleados fundamentalmente en las psicosis. El término es extraordinariamente significativo de sus efectos, precede de la unión de los términos neuron (nervio) y lambanein (agarrar), es decir son medicamentos que “agarran las neuronas” (Martín Arias, 2013), refiriéndose al que poseen un efecto de sujeción o parkinsonizante. Este hincapié en un efecto secundario hizo conveniente sustituir esta denominación por la de antipsicóticos, que hacen referencia a un efecto terapéutico, más positivo (Moncrieff, 2013). A esta categoría pertenecen los antipsicóticos típicos, los atípicos y el lito.

5.1.1. Antipsicóticos Típicos (AT)

Los antipsicóticos convencionales tienen un importante riesgo neurológico y funcionan como antagonistas de receptores dopaminérgicos, especialmente D2 (Fernández-Osuna, 2005). De manera que, los principales sistemas dopaminérgicos donde actúan estos fármacos son: La vía mesolímbica que ocupa el mesencéfalo (en el tronco encefálico) hasta el sistema límbico cuya eficacia se evidencia en la estabilización de la sintomatología psicótica positiva, además se considera la base del circuito del placer asociada con la recompensa. Así mismo, el área de neuronas dopaminérgicas A9 localizadas en la vía nigroestriada (sustancia nigra) que se proyecta desde los cuerpos celulares dopaminérgicos de la parte compacta en la sustancia negra del tronco encefálico, a través de axones que terminan en los ganglios basales y el cuerpo estriado. Este sistema de la vía nigroestriada ejerce el control motor y forma parte del sistema extrapiramidal que se encarga de la coordinación del sistema motor. Otra vía de acción es la vía tuberoinfundibular, que se proyecta desde el hipotálamo hasta la glándula pituitaria anterior (núcleo muy concreto del hipotálamo mediobasal, llamado núcleo arcuato) y participa en la secreción de algunas hormonas por parte de la hipófisis, como la prolactina (esta es una hormona que, entre otras funciones, produce leche durante la maternidad) segregada en la adenohipófisis, en que

las neuronas dopaminérgicas **suelen inhibir la liberación de prolactina**; favoreciendo la síntesis de somatotropina.

La intervención farmacológica con medicación antipsicótica clásica o típica hasta ahora ha proporcionado ganancias modestas a moderadas en múltiples dominios cognitivos, independientemente del tipo de fármaco y de su dosis. Estos hallazgos indican que el impacto de la medicación convencional sobre la función cognitiva debe ser reevaluado debido a las limitaciones metodológicas que presentan los primeros estudios. Además, los antipsicóticos, factores genéticos, estilos de vida pueden provocar efectos colaterales sobre la salud en general y la calidad de vida del paciente con esquizofrenia (Mishara y Goldberg, 2004; Saiz Ruiz *et al.*, 2008; Tajima Pozo, Hernández, *et al.*, 2009). En este sentido, también pueden inducir a estados psicóticos agudos comprometiendo el sensorio y causando pensamiento paranoide (Anath *et al.*, 1970), conductas extrañas, aplanamiento afectivo, retraimiento social, desmotivación, anhedonia, indiferencia, falta de insight clínico y, estaría causado por el antagonismo de los antipsicóticos en los receptores D2 (síndrome deficitario por neurolépticos) (Andreasen, 1982; Ueda *et al.*, 2016).

Al mismo tiempo, Álvarez-Mon *et al.* (2019) y Velásquez *et al.* (2011) indicaron que los efectos secundarios a nivel físico de estos antipsicóticos son la hipotensión cuando el bloqueo implica a los receptores noradrenérgicos alfa, sequedad de mucosas, estreñimiento y visión borrosa cuando se bloquean los receptores colinérgicos periféricos, aumento de peso y de la sedación causado por el bloqueo de receptores histamínicos y a nivel cognitivo alteraciones funcionales cuando se bloquean a los receptores colinérgicos muscarínicos centrales. Además, Divac *et al.* (2014) y Gómez Ayala (2006) aluden a reacciones extrapiramidales son provocadas por los antipsicóticos típicos por una acción antidopaminérgicos de los núcleos basales y puede clasificarse como a) Disonías agudas: se presentan típicamente durante los primeros días de tratamiento. Además, se caracterizan por la aparición brusca de contracturas musculares mantenidas que afectan preferentemente a los músculos de la cara y/o del cuello (muecas faciales, tortícolis, crisis oculogiras, etc.); b) Akatisia: suele aparecer a lo largo de los dos primeros meses de tratamiento. Consiste en un estado de

hiperactividad motora con sensación de inquietud c) Parkinsonismo: es el trastorno extrapiramidal más frecuente y suele hacer su aparición durante el primer mes de tratamiento. Los síntomas más comunes son la rigidez y el temblor en rueda dentada (al desplazar la extremidad de forma pasiva, se detectan interrupciones rítmicas de la resistencia), la sialorrea (incapacidad para retener saliva en la boca), la hipokinesia y lentitud del pensamiento; d) Diskinesia tardía es un trastorno del movimiento causada por el uso prolongado de neurolépticos y tiene varias maneras clínicas de presentación como por ejemplo acatisia, Tic-Tourette, temblor, mioclonía y distonía (Venegas *et al.*, 2003).

5.1.2. Antipsicóticos Atípicos (AA)

En cambio, los antipsicóticos atípicos, tienen un mecanismo de acción es a través de las neuronas dopaminérgicas A10 localizadas en el área tegmental ventral (ubicada en el mesencéfalo) a diferencia de los típicos que actúan en el conjunto de vías A9 (Álamo *et al.*, 2004; Bahena-Trujillo *et al.*, 2000).

Se ha hallado en personas que padecen esquizofrenia una disminución de receptores D1 causando una hipoactividad en la zona prefrontal (Álamo *et al.*, 2004), y la consecuente sintomatología negativa (Laruelle *et al.*, 2003). En esta línea Carretero Colomer (2006) y Ortiz Lobo y De la Mata Ruiz (2001) apuntaron que la clozapina (antipsicótico atípico) y el aripiprazol (antipsicótico atípico de 3º generación) actúan aliviando los síntomas negativos, el primero como antagonista y el segundo como agonista parcial sobre los receptores dopaminérgicos, ejerciendo una cierta ventaja en la eficacia terapéutica en la esquizofrenia sobre todo en cuadros resistentes al tratamiento convencional (Gómez Ayala, 2006). Sin embargo, los antipsicóticos de tercera generación en general con propiedades agonistas parciales D₂ y 5HT₁ y antagonista 5HT₂, se presentaron con promesas de mejoramiento cognitivo en la esquizofrenia (Topolov y Getova, 2016), pero lo cierto es que, aunque parecen mejorar las funciones motoras como velocidad del habla emporan las cognitivas como FV y funciones ejecutivas (Yasui-Furukori *et al.*, 2012).

El uso de dosis agudas elevadas parece asociarse con dificultades de concentración y depresión, aunque no parecen afectar a las funciones cognitivas (Fountoulakis, *et al.*, 2017). Por otra parte, a pesar de la falta de eficacia y seguridad la polifarmacia antipsicótica se ha convertido en una estrategia de uso común en el manejo de los pacientes psicóticos y los trastornos del espectro de la esquizofrenia (Correll y Gallego, 2012; Landa Contreras y Fortes Álvarez, 2011). En tal sentido la polifarmacia de medicamentos psicotrópicos es común en entornos psiquiátricos ambulatorios y, en algunos grupos de pacientes, puede haber aumentado en los últimos años (Mojtabai y Olfson, 2010). Aun cuando se sabe que aumenta el riesgo de errores de medicación que requieren intervención en urgencias (Bakhsh *et al.*, 2014). También Centorrino *et al.* (2004) y Fisher *et al.* (2014) advirtieron que los pacientes con trastornos psiquiátricos y con politerapia antipsicótica tienen mayores efectos adversos y mayor tiempo de hospitalización, provocando falta de adherencia al tratamiento.

Por otra parte, a nivel físico la clozapina y olanzapina presentan un elevado riesgo de producir alteraciones del perfil glucémico y lipídico con la desventaja de provocar un síndrome metabólico asociado en la esquizofrenia (Buchanan *et al.*, 2009; Villegas Martínez *et al.*, 2005). Otro de los problemas endocrinos ocasionados con el tratamiento a largo plazo de antipsicóticos es la elevación de la secreción de prolactina, que desemboca en galactorrea y, se traduce en la producción de leche materna en las mujeres que no están en periodo de lactancia, incluyendo también al sexo masculino. De igual manera, produce problemas de ovario originando amenorrea o ausencia de menstruación y en el sexo masculino provoca hipogonadismo, impotencia y escasez de espermatozoides y otros problemas como la somnolencia intensa, siendo risperidona y paliperidona los antipsicóticos principalmente implicados (Barbanoj *et al.*, 2006; Sáez de Adana García de Acilua *et al.*, 2014). De lo anterior, también se ha indicado que los antipsicóticos, los antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo se asocian con un mayor riesgo de sufrir varios trastornos físicos como la obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus, trastornos de la tiroides, hiponatremia, cardiovascular, tracto respiratorio, gastrointestinal (Correll *et al.*, 2015).

También, se ha documentado una reducción del volumen cerebral relacionada con una disminución de la capacidad intelectual que estaría provocada con el uso

prolongado de antipsicóticos. En este sentido, autores como Ho *et al.* (2011) llevaron a cabo un estudio cuya finalidad fue analizar los posibles predictores que pudieran mediar en la disminución de tejido cerebral, correspondiente a una muestra de 211 pacientes con esquizofrenia que padecían un primer episodio de psicosis. Los participantes fueron sometidos a técnicas de neuroimagen poco después del comienzo de la enfermedad, se realizaron un total de 674 imágenes de Resonancia Magnética de alta resolución. Así mismo, cada paciente se le aplicó de media 3 veces el escáner (≥ 2 hasta 5) el promedio del tiempo de seguimiento fue de 7.2 años (hasta 14 años). Las variables consideradas fueron la gravedad de la enfermedad, tratamiento psicofarmacológico, duración de la enfermedad y abuso de sustancias, después de controlar los factores de gravedad, duración de la enfermedad y abuso de sustancias, pudieron concluir que el tratamiento con antipsicóticos más prolongado se asoció con mayores pérdidas de volumen de tejido cerebral, a su vez con mayores aumentos de líquido cefalorraquídeo. Además, un tratamiento de antipsicóticos más prolongado se relacionó con menor materia gris. También, se vio que la materia blanca iba progresivamente disminuyendo, a medida que los pacientes recibían más tratamiento antipsicóticos.

Otra investigación realizada por Rannikko *et al.* (2012) con una muestra de 54 pacientes que padecían esquizofrenia y 94 controles, al controlar la medicación antipsicótica encontraron una correlación entre una alta agrupación serial y un volumen más pequeño en el gyrus cingulado anterior y la corteza intracalcarina más grande. Por otra parte, también encontraron asociación entre el rendimiento en la prueba de aprendizaje verbal de California y el uso de estrategias de aprendizaje semántico (Lista de palabras relacionadas entre sí) con el tratamiento de antipsicóticos y la duración de la enfermedad. Los autores indicaron que hay una asociación con menor volumen de tejido cerebral parahipocampal y deficientes funciones semánticas, deduciendo que los antipsicóticos podrían ser la causa del cambio de la estructura cerebral en pacientes con esquizofrenia, aunque comentan que se necesitan más investigación sobre los efectos de los fármacos en la cognición. Siguiendo a Valverde Eizaguirre (2011) la relación entre las bases biológicas, alteraciones cognitivas en la esquizofrenia y la realización de test por parte del paciente no puede ser independiente

del tratamiento con antipsicóticos, por lo que apoyó la idea que los fármacos pueden provocar las disfunciones cognitivas, con todo ello no descarta que la enfermedad lleve consigo algún tipo de déficit en el SNC.

En un reciente estudio, investigadores del Centro de Investigación Biomédica en Red Salud Mental (CIBERSAM) pertenecientes a la Universidad del País Vasco (Ibi *et al.*, 2017) han identificado los procesos celulares que explicarían el deterioro cognitivo tras el empleo constante de antipsicóticos, sobre todo a dosis altas en personas con esquizofrenia y, demostraría que el bloqueo del receptor de serotonina 5HT_{2A}, acción originada por los fármacos antipsicóticos atípicos estimula una importante vía inflamatoria en el cerebro, alterando la estructura y función de las sinapsis encargadas de mantener una función cognitiva dinámica, proceso conocido como plasticidad sináptica.

Paralelamente, una mejoría cognitiva (FV y FE) de magnitud apreciable asociada a antipsicóticos se ha observado solo en una fracción pequeña de sujetos, 7,5-25%, y parece asociada a los niveles de metoxi-hidroxi-fenilglicol que es un indicador de recambio de las catecolaminas en las sinapsis del SNC (Hori *et al.*, 2020). Los efectos adversos extrapiramidales en el caso de los antipsicóticos de primera generación (Arana, 2000), y los efectos metabólicos en el caso de los antipsicóticos de segunda generación (MacKenzie *et al.*, 2018), parecen mediar, al menos parcialmente, en el efecto deletéreo observado sobre la cognición. Previamente, se realizaron dos estudios longitudinales al respecto. El primero con un seguimiento durante 20 años realizado por Harrow *et al.* (2012) en un grupo de 70 pacientes con esquizofrenia y 69 pacientes con trastorno del estado del ánimo. Todos los pacientes eran jóvenes en fase aguda de la enfermedad. El seguimiento se desarrolló desde la fase aguda hasta veinte años después. A partir de los cuatro años y medio de seguimiento, los participantes que padecían esquizofrenia y que dejaban de tomar antipsicóticos por periodos prolongados mostraban mejores resultados que los que mantenían el tratamiento, traducido en una mejoría de las funciones neurocognitivas y con menor tasa de recaída. Otra investigación similar realizada por Wunderink *et al.* (2013) con seguimiento durante 7 años, se comparó dos estrategias, discontinuación/ reducción (DR) y mantenimiento (MT) de la medicación antipsicótica en 128 pacientes jóvenes con primer episodio de

psicosis en remisión. Finalmente, tras siete años, todos los participantes fueron evaluados, y los datos arrojados para el grupo en la condición discontinuidad/ reducción de fármacos mostraron el doble de participantes con recuperación, con un 40,4% versus 17,6% mostrando mejoría en su funcionalidad. Posteriormente, durante un seguimiento de pacientes que habían recibido previamente antipsicóticos durante 1,5 años, se observó que aquellos que interrumpieron la toma de estos fármacos mejoraron significativamente más en función cognitiva global que aquellos que continuaron ingiriéndolos durante todo el periodo de seguimiento de hasta 3,5 años, alertando sobre el posible efecto lesivo del uso continuo de antipsicóticos sobre la cognición (Albert *et al.*, 2019). De esta forma, el declive cognitivo parece asociarse con la carga antipsicótica acumulada, conjunto de antipsicóticos típicos y atípicos, a lo largo del tiempo (Husa, *et al.*, 2017).

5.1.3. ¿Eficacia o ineficacia de los antipsicóticos?

Hasta la fecha, se han publicado numerosos estudios de relevancia que comparan la tolerabilidad y la eficacia entre los distintos antipsicóticos de segunda generación (ASG). De hecho, en un metaanálisis realizado por Leucht *et al.* (2013) se analizaron 15 antipsicóticos y se comparó la eficacia y seguridad de estos medicamentos. Los resultados fueron que todos los antipsicóticos incluidos eran más eficaces que placebo y se observaron estadísticamente significativas diferencias entre ellos pero de pequeño tamaño. Los más eficaces fueron clozapina, amisulprida, olanzapina y risperidona. Las diferencias más importantes encontradas fueron en el perfil de efectos secundarios. Así mismo, otro metaanálisis recientemente llevado a cabo por Huhn *et al.* (2019) y realizado en red en un modelo jerárquico bayesiano combinando los datos usando un modelo de efectos aleatorios. En el análisis final se incluyeron 402 ensayos (n= 53.463) referente a la eficacia y seguridad de 32 antipsicóticos orales para el tratamiento agudo de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo. La búsqueda se realizó en las principales bases de datos, se incluyeron todos los ASG y se hizo una selección de AT. Las variables analizadas fueron los cambios en las escalas PANSS, BPRS. Además, se analizaron los cambios en depresión, calidad de vida, tasa de abandono por falta de eficacia y función social. Los datos arrojados indicaron que todos los antipsicóticos fueron eficaces en

reducir los síntomas generales de esquizofrenia. En este contexto, los mejores resultados estadísticamente significativos, aunque clínicamente discretos, fueron para la clozapina, amisulprida, zotepina, olanzapina y risperidona. Las diferencias en los efectos adversos fueron más importantes.

Es así como numerosos metaanálisis y revisiones sistemáticas han proporcionado una evidencia limitada sobre la supuesta superioridad de los ASG (Lewis y Lieberman, 2008). Además, llama la atención la revisión efectuada por Turner *et al.* (2012) sobre el sesgo de publicación definido por Gómez-Restrepo (2008) como predisposición a publicar estudios con resultados positivos en detrimento de los que han obtenido resultados negativos. Se analizaron 24 estudios clínicos registrados en la base de datos de la agencia encargada de la aprobación de la comercialización de medicamentos en EE.UU (U.S. Food and Drug Administration (FDA) y finalmente, se compararon con los ensayos publicados en revistas científicas. Pues, de estos 24 ensayos clínicos, se halló que 4 de ellos no fueron publicados, cuyos resultados fueron negativos sobre la eficacia de los antipsicóticos observados. En tres no se encontraron diferencias clínicamente significativas entre el antipsicótico y el placebo. Y en el restante los resultados arrojados fueron que el nuevo antipsicótico era de menor eficacia que otro fármaco con menos coste económico.

Una revisión de los ensayos clínicos con antipsicóticos y placebo llevados a cabo durante los años 1991 a 2006, observó que paulatinamente ha ido decreciendo la diferencia entre ambos con respecto a su eficacia, debido a un descenso de eficacia y aumento del efecto adverso respectivamente (Kemp *et al.*, 2010).

5.1.4. Litio

Litio es considerado en la clasificación ATC de la OMS un medicamento antipsicótico, por su empleo en las psicosis afectivas, aunque no actúa por un mecanismo antagonista dopaminérgico, por tanto, no puede ser considerado un neuroléptico (medicamentos de los que hemos hablado en los 3 sub apartados inmediatamente anteriores). El mecanismo de acción del litio permanece sin aclararse debidamente, se han postulado desde una acción relacionada con el aumento del

metabolismo de noradrenalina y otras aminas biógenas (Ahluwalia y Singhal, 1980), hasta los más sutiles mecanismos por interferencia con segundos mensajeros intracelulares a través de la inhibición de la inositolmonofosfatasa, más específicamente sobre las proteínas MARCKS (myristolated-alanine-rich-PCK-kinasa-sustrato), que interviene en la exocitosis celular y la plasticidad neuronal y sináptica (Silva, 2001).

El carbonato de litio es considerado el tratamiento de referencia del tratamiento y la prevención de los episodios maníacos desde finales de los años 60 del siglo pasado. Los textos iniciales indicaban que empleado a dosis que condicionen niveles plasmáticos terapéuticos no causaba efectos adversos sobre el estado de alerta, ni modificaba la capacidad de ejecución de tareas respecto a la normalidad. Pero pronto se detectó en ensayos controlados con placebo que el ion podía causar deterioro de las capacidades intelectuales, reduciendo el cociente de inteligencia (medido con la escala completa de Wechsler) de promedio en 8,2 puntos, respecto al valor pretratamiento y al grupo placebo (ambos $p < 0,01$), todas las subescalas redujeron la puntuación, estos cambios no parecieron estar mediados por el grado de demencia preexistente, ni por otros medicamentos concomitantes (Aminoff *et al.*, 1974).

Judd (1979) comunicó los resultados de un ensayo cruzado a doble ciego con voluntarios sanos, controlado con placebo enmascarado. Observaron que, tras recibir litio, el grupo revelaron sentimiento de negatividad y depresión, nerviosismo y tensión, aislamiento, pérdida de contacto con los otros y de las respuestas a las demandas interpersonales y del entorno, así como un sentimiento de ineficacia y aumento de las dificultades cognitivas y somnolencia. Aunque estos efectos no fueron detectados por observadores independientes entrenados, pero sí por personas próximas a los participantes. Sin embargo, no pareció afectar a las pruebas de personalidad, ni a las de creatividad, respecto al placebo. En cambio sí afectó la función cognitiva y sensomotora, excepto la prueba de “velocidad de cierre” (evalúa la rapidez de integración visual de pertenecer a un todo). Los menores rendimientos cognitivos parecieron relacionarse más con un enlentecimiento en tareas complejas que con una reducción de la exactitud de las respuestas. Deduciendo que era debido a un efecto central, más que sensomotor, el litio causaría un enlentecimiento de la velocidad del

procesado de la información en niveles superiores. Incluso sugirieron este mecanismo como el modo en que el fármaco consigue mejorar la sintomatología maníaca. También Paterson y Parker (2017) hallaron que los efectos de litio sobre la cognición parecen estar asociados al enlentecimiento psicomotor.

Otro estudio en jóvenes agresivos (asociales) en edad escolar y tratados con litio y placebo, no se encontraron efectos secundarios en medidas cognitivas como las de emparejamiento de figuras, memoria de reconocimiento a corto plazo, ni en las tareas de identificación del concepto (Platt *et al.*, 1984).

Además, otro ensayo cruzado, controlado con placebo, en voluntarios sanos, se administró litio durante 2 semanas, encontraron que el uso del fármaco no se relacionó con mayor frecuencia de errores de omisión, pero sí de comisión. Esto no se produjo con el placebo. Los mismos participantes generaban muchos errores con el uso de distractores cuando estaban en tratamiento con litio, pero no con el placebo. Estos errores pertenecían generalmente a la misma categoría que el estímulo. Los resultados indicaron que el litio ocasiona una pérdida en la claridad y exactitud de los recuerdos, generando errores de comisión, fenómeno que llaman “desenfocado cognitivo” (cognitive blurring) (Weingartner *et al.*, 1985). También Honig *et al.* (1999) realizaron una revisión cualitativa de los estudios sobre efectos cognitivos del litio en el TB, encontrando que este fármaco tiene un claro efecto negativo sobre la memoria, rapidez de procesamiento de la información, a menudo incluso sin quejas subjetivas ni identificación de la lentitud mental.

Otra revisión posterior realizada por Pachet y Wisniewski (2003) concluyeron que la administración de litio produce lentitud psicomotora, y un deterioro de las medidas de memoria verbal inmediata y demorada. No encontraron datos consistentes que indicaran deterioro de la memoria visuoespacial ni en la concentración/atención. Tampoco encontraron datos que indicaran que los efectos dañinos fueran acumulativos, al contrario, parecen revertirse al suspender la administración del ion. En el estudio de Senturk *et al.* (2007) los pacientes bipolares eutímicos en monoterapia, uno con litio, el otro con valproico solo mostraron una peor memoria verbal inmediata en

comparación con el grupo control de voluntarios sanos. No se encontraron diferencias entre ambos grupos de pacientes. Además, cuando se compararon 2 grupos de pacientes con TB-1 eutímicos, uno tratado con litio y otro sin medicar, con un grupo control sano, se encontró que ambos grupos de pacientes presentaron significativamente peores pruebas de desempeño de memoria episódico-verbal y visual-verbal, que los controles sanos. Concluyendo que el deterioro observado es debido al trastorno base y no al litio (López-Jaramillo *et al.*, 2010).

En cuanto a la neurotoxicidad, las litemias $>1,5\text{mEq/l}$ (examen que mide la concentración que le litio ha alcanzado en sangre) causan síntomas de toxicidad por litio, provocando deterioro de la memoria, atención, rapidez de procesado, constructo visuoespacial, función ejecutiva y memoria de trabajo. Estos síntomas pueden perdurar más de 18 meses (Paterson y Parker, 2017). Las lesiones neurológicas relacionadas con intoxicación por litio se asemejan a las de la demencia por daño cortical y subcortical (Brumm *et al.*, 1998; Bartha *et al.*, 2002; Evrensel *et al.*, 2014). La revisión llevada a cabo por Dias *et al.* (2012) llegaron a la misma conclusión.

La combinación de litio con terapia electroconvulsiva (TEC) potencia la toxicidad neurológica de esta. Se ha observado que tal asociación multiplica por 11,7 (IC95%: 7,55-17,99) las posibilidades de sufrir deliro frente a recibir TEC sin asociar a litio, aumentándolo del 0,6% (TEC sin litio) a 5,7% (TEC con litio). Este riesgo es mayor en los casos con depresión unipolar (7,8%), que en el caso de depresión bipolar (3,4%) y que en caso de manía (0,0%) (Patel *et al.*, 2020).

5.2. Antidepresivos

De acuerdo a los autores Sánchez (2013) y Pérez Esparza (2017) la depresión es un trastorno asociado a disfunción de ciertos neurotransmisores, o de su metabolismo, como serotonina, noradrenalina o dopamina. En este sentido, se ha pretendido compensar estas deficiencias con fármacos antidepresivos, ya que su mecanismo de acción es esencialmente la inhibición de la recaptación de estas monoaminas.

El uso de antidepresivos no parece influir, independientemente del efecto antidepresivo, en la capacidad cognitiva en pacientes con depresión mayor, uni - o bipolar. En un seguimiento durante 6 años de pacientes diagnosticados de depresión se observó un mayor declive cognitivo entre pacientes con alto nivel depresivo y consumo de fármacos antidepresivos que entre aquellos con similar nivel de depresión que no consumían antidepresivos, pero esta diferencia desapareció al controlar diversas variables de confusión (Saczynsk *et al.*, 2015).

De igual modo, estudios han reportado de un nuevo antidepresivo denominado vortioxetina, fármaco inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (ISRS) con capacidad antagonista en los receptores 5HT_{3y7} y agonista sobre los 5HT_{1AyB}, al que se le atribuye mejoramiento cognitivo en sujetos con depresión. Concretamente mejora el rendimiento en la prueba de sustitución de símbolos/dígitos y en el de aprendizaje verbal/auditivo (Mahableshwarkar *et al.*, 2015; McIntyre *et al.*, 2014; Sánchez Morla, 2015) como un efecto diferenciado del efecto antidepresivo; pero esto último no han podido ser claramente demostrados (Nierenberg *et al.*, 2019; Theunissen *et al.*, 2013; Vieta *et al.*, 2018;). Otros medicamentos ISRS o inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) han mostrado mejorar la cognición al mejorar la depresión, por ejemplo, la memoria visual (Nagane *et al.*, 2014), la memoria verbal y la función ejecutiva (Castellano *et al.*, 2016), la memoria de trabajo (Reddy *et al.*, 2016). Otros estudios también ha demostrado eficacia de la vortioxetina en el deterioro cognitivo en pacientes con depresión mayor, específicamente un metaanálisis efectuado por McIntyre *et al.* (2016) analizó estos efectos, y para ello se incluyeron tres ensayos comparado con placebo y dos con duloxetina, con un seguimiento de 8 semanas. Se evaluó la variación en la puntuación en el Digit Symbol Substitution Test (DSST). Vortioxetina mostró diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo ($p= 0,05$) en todos los ensayos individuales y en los metaanálisis de los tres ensayos con placebo ($p <0,0001$) y en los dos ensayos con duloxetina ($p = 0,001$). Así mismo, de acuerdo a Salagre *et al.* (2017), la vortioxetina es una buena opción como terapia farmacológica en el deterioro cognitivo que padecen las personas con trastorno de depresión mayor, disminuyendo las dificultades en el aprendizaje y contribuyendo a una mejor flexibilidad cognitiva. Por el contrario, una revisión sistemática realizada por

Koesters *et al.* (2017) donde incluyeron 15 estudios con el objetivo de evaluar la eficacia de la vortioxetina en comparación con placebo y otros fármacos antidepresivos ISRS en el tratamiento de la depresión aguda en adultos. Los datos apuntan que la vortioxetina puede ser más efectiva que placebo en cuanto a la respuesta, la remisión y los síntomas depresivos, pero la relevancia clínica de estos efectos no está clara. La revisión no informó de los cambios en la función cognitiva.

Otro medicamento utilizado es el tianeptino, agente glutamatérgico, ha mostrado mejorar la memoria verbal y reducir los errores, mejorando la memoria a largo plazo y la capacidad de razonamiento (Jeon *et al.*, 2014). Mientras que ketamina, también con mecanismo glutamatérgico, ha mostrado un efecto claro, rápido y sostenido en la capacidad cognitiva de sujetos con depresión resistente al tratamiento convencional (Lara *et al.*, 2013). Los agentes de tipo anfetamínico, que inhiben la recaptación de noradrenalina y dopamina, como lisdexanfetamina o bupropion también se han mostrado procognitivos (Madhoo *et al.*, 2014; Soczynska *et al.*, 2014). Mirtazapina (antagonista alfa₂-presináptico) produce inicialmente empeoramiento en el rendimiento psicomotor y cognitivo, pero con el uso continuado se produce tolerancia (Jellinger *et al.*, 1990; Sasada *et al.*, 2013). Por su parte trazodona (antagonista 5HT₂ presináptico) no parece afectar a la cognición ni en las primeras dosis ni al continuar el tratamiento (Sasada *et al.*, 2013).

Algunos estudios han relacionado la mejoría cognitiva en pacientes depresivos tratados con ISRS con el descenso de la actividad glucocorticoides, al parecer reduciendo errores en la misma (Hinkelmann *et al.*, 2012; Pariante *et al.*, 2012). El padecimiento de sucesos estresantes parece aumentar la vulnerabilidad a los efectos negativos sobre la cognición de los medicamentos ISRS como escitalopram, pero no de los antidepresivos tricíclicos (ADT) de acción predominantemente noradrenérgica como nortriptilina (Krief *et al.*, 1991). La supresión de sueño REM, de movimientos rápidos de los ojos, por citalopram (ISRS) o por reboxetina, inhibidor selectivo de recaptación de noradrenalina (ISRN), no afectó al rendimiento mnésico ni a la flexibilidad cognitiva, funciones que parecen más bien relacionadas con el sueño no-REM, mientras que el sueño REM se relaciona con la memoria procedimental (Göder *et al.*, 2011).

No obstante, otros autores encuentran que los síntomas cognitivos asociados a la depresión persisten independientemente de la mejoría de los síntomas afectivos con el tratamiento farmacológico con ISRS o IRSN (Shilyansky *et al.*, 2016), de modo que constituyen una diana terapéutica no debidamente atendida (Bortolato *et al.*, 2016). Es más, algunos autores han detectado que hasta un 20% de los sujetos tratados con ISRS a largo plazo, por depresión mayor o por trastorno de ansiedad, presentan síntomas de deterioro cognitivo como fatiga, distraibilidad, falta de concentración, pérdida de memoria y apatía; que parecen corresponder a efectos secundarios indeseables de los medicamentos más que síntomas residuales de los trastornos iniciales (Popovic *et al.*, 2015).

En literatura se encuentra que los síntomas depresivos son comunes en la esquizofrenia, al respecto, se estima una prevalencia del 31% (Cardila *et al.*, 2015). Habitualmente, la depresión suele aparecer en fase aguda de la esquizofrenia o durante el curso crónico de la misma cuando el paciente ha presentado una recaída. En tal sentido, es común la prescripción de antidepresivos siendo usados de forma concomitante con los antipsicóticos, a pesar que la evidencia de su eficacia en este uso aún no está del todo demostrada (Whitehead *et al.*, 2002). Es así, que un metaanálisis realizado sobre antidepresivos añadidos al tratamiento antipsicótico, no fueron capaces de mejorar los síntomas cognitivos en la esquizofrenia, y en los estudios en que aparece una mejoría estadísticamente significativa (en funciones ejecutivas y en puntuación cognitiva compuesta), era de pequeño tamaño (TE: 0,17, $p=0,02$ y TE: 0,095, $p=0,012$, respectivamente) y carecía de significación clínica. Solo los fármacos ISRS y los IRSN se mostraron mejor que placebo para mejorar los síntomas afectivos (Vernon *et al.*, 2014).

Mientras que, en un metaanálisis llevado a cabo por Helfer *et al.* (2016) se revisó la eficacia de los antidepresivos como coadyuvante de los antipsicóticos en la esquizofrenia, con estudios publicados entre 1964 y 2014, en que el 91% eran a doble ciego. Se revisó una variedad de antidepresivos y antipsicóticos de primera y segunda generación contenidos en 82 ensayos controlados aleatorios (ECA) con un total de 3608 personas. Establecieron como objetivo si los beneficios superaban a los riesgos de

salud. Los resultados indicaron que el consumo conjunto de ambos tipos de medicamentos fue más eficaz que los controles (el placebo o ningún tratamiento) para la depresión, síntomas negativos, positivos, síntomas generales, la calidad de vida y el número de pacientes con respuesta. No hubo diferencias significativas entre los antidepresivos y controles en la exacerbación de la psicosis o abandonos por cualquier motivo, ineficacia o efectos secundarios. Los resultados sugirieron que los antidepresivos como complemento de los antipsicóticos fueron eficaces y seguros. En este metaanálisis no se evaluaron los efectos cognitivos específicamente, pero diversos trabajos asocian ambos tipos de síntomas (Dibben *et al.*, 2009; Dominguez *et al.*, 2009; Ventura *et al.*, 2009).

Otra parte, la revisión efectuada por Medina y García León (2004) en personas que padecen psicosis crónicas, los ADT pueden "reactivar cuadros de tipo psicótico". Estos medicamentos pueden producir una falta de vitalidad o debilidad, fenómeno denominado astenia. Además, la manifestación de una reacción ansiosa durante las dos primeras semanas podría ser provocada por un impedimento psicomotriz depresivo, apareciendo una vulnerabilidad al intento de suicidio. Otra alteración que causa los antidepresivos en pacientes bipolares es el "efecto de inversor del humor" o giro del humor que pasa de un estado depresivo a un estado maniaco.

Los antidepresivos tampoco mejoraron los síntomas cognitivos en personas con depresión comórbida con otros trastornos neurológicos (Price *et al.*, 2011). Los antidepresivos se asociaron a deterioro en las funciones cognitivas en pacientes con trauma cerebral con y sin depresión (Failla *et al.*, 2016).

5.3. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son fármacos psicolépticos indicados en el tratamiento de la ansiedad y del insomnio, pero también se han empleado como relajantes musculares centrales, anticonvulsivantes y sedantes, a dosis sedantes-preanestésicas causan amnesia. EL efecto amnesiógeno es especialmente útil en la realización de cirugía y procedimientos traumáticos. Todas las benzodiazepinas tienen un mecanismo de acción similar, actúan potenciando los efectos inhibidores del GABA, pero además presentan

cierta actividad anticolinérgica, diferenciándose fundamentalmente en los aspectos farmacocinéticos (Ashton, 1994).

Algunos N02 analgésicos pueden causar empeoramiento del estado cognitivo asociado al dolor crónico, aunque si se trata con una buena analgesia podría aliviar el dolor y atenuar el deterioro cognitivo (Ojeda *et al.* 2011). Así mismo, un estudio más reciente ha observado que el tramadol podría producir somnolencia y reducción en la capacidad de concentración o reacción ante estímulos (Holgado *et al.* 2017). Otro estudio realizado por Whitlock *et al.* (2017) en una muestra de 10.000 participantes de 60 años o más edad a lo largo de 12 años, observaron que los que sufrían dolor moderado o grave de manera constante en un periodo de 1998 y 2000 mostraron peor rendimiento en las pruebas de memoria realizadas en los 10 años siguientes con más probabilidades de desarrollar demencia comparadas con aquellas que no padecían dolor crónico. Además, manifestaron problemas en tareas rutinarias como la gestión del dinero o de la medicación que debían tomar. La causa según los autores, podría deberse al uso continuado y en aumento de los analgésicos, como los opiáceos, y unido a la experiencia del dolor que de alguna forma compromete a las funciones cognitivas, pudiendo ser este último un posible marcador de riesgo en el deterioro cognitivo. También hallaron que las personas que consumían antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno también corrían el mismo riesgo de presentar demencia.

También, la sedación producto de los hipnóticos y sedantes provocan deterioro cognitivo (Vo *et al.*, 2018). También, las dosis altas de sedantes provocan dificultades en memoria, deterioro del juicio, inatención y labilidad emocional, además puede desarrollarse rápidamente la dependencia psíquica al fármaco (O'Malley y O'Malley, 2020).

Por otro lado Agustí *et al.* (2012) han sugerido que los hipnóticos sedantes afectan a la función cognitiva en un corto plazo y su uso prolongado puede ser un riesgo en demencia. En una revisión efectuada en Taiwán, registraron una incidencia de demencia dos veces más alta en una muestra de 5693 personas que sufrían de insomnio y tratamiento de hipnóticos, la cual se comparó con un grupo de 28.565 personas sin

insomnio que no tomaban dichos grupo de medicamentos. Indicaron que el riesgo de demencia fue más alto con dosis más elevadas de hipnótico. Las personas entre 50 y 65 años presentaron un riesgo todavía más elevado (5,22 veces más alto). Por tanto concluyeron que, no se pudo descartar que el insomnio haya propiciado el uso de hipnóticos y sea una de las manifestaciones premórbida de demencia, no obstante el consumo de hipnóticos podría ser un factor de riesgo en demencia.

Alprazolam inhibe algunas funciones cognitivas como la atención, la memoria particularmente para la adquisición de conocimientos nuevos (Kiliç *et al.*, 1999). Parece producir un descenso en el aprendizaje y el rendimiento mnésico, al parecer reduciendo la fuerza de establecimiento de asociaciones, parece afectar fundamentalmente a la consolidación de recuerdos y menos evidentemente la memoria de trabajo (Pietrzak *et al.*, 2012). Así mismo el lorazepam parece causar un empeoramiento de la capacidad de adaptación similar a las lesiones en la amígdala (Korn, *et al.* 2017).

El efecto de diazepam administrado en una dosis única de 0,19mg/kg a un colectivo de voluntarios sanos, fue comparado con placebo de forma aleatoria y a doble ciego, en sus efectos sobre la memoria anterógrada retrospectiva (olvido de una lista de palabras) y prospectiva (acordarse de realizar de una tarea en un tiempo posterior encomendada anteriormente), rapidez psicomotora y mantenimiento de la atención (test de sustitución de dígitos) y sensación subjetiva de alerta. El grupo de diazepam mostró peores resultados que placebo en todas las variables medidas. La memoria prospectiva se relacionó con la puntuación subjetiva de alerta (Rich *et al.* 2006).

Algunos autores han asociado el uso de benzodiazepinas con un aumento del riesgo de padecer demencia, principalmente con características de la enfermedad de Alzheimer (Billioti de Gage *et al.*, 2014; Lucchetta *et al.*, 2018). Pero que puede reversible al suspenderlas Kurlawala *et al.*, 2018). Después de administrar midazolam (dosis de 0,3mg/kg) para producir amnesia anterógrada temporal en voluntarios sanos, el rendimiento de memoria fue superior en condiciones de señal episódica y semántica que en condición de solo señal semántica, lo que sugiere que la memoria semántica está respaldada por la memoria episódica (Merritt *et al.* 2006). El midazolam daña el

reconocimiento de palabras, pero en menor medida el recuerdo de fotografías y prácticamente no afecta al recuerdo de figuras abstractas presentadas poco antes de la administración del fármaco. Altera la fijación en la memoria de nuevos rastros episódicos, el reconocimiento puede basarse en la familiaridad (memoria inconsciente) y en el reconocimiento (memoria consciente), este último parece bloqueado por midazolam (Reder *et al.*, 2006). Parece que el efecto deletéreo sobre la memoria de trabajo/corto plazo es de menor duración que el efecto sobre la memoria episódica (Fisher *et al.*, 2006).

Sin embargo, a diferencia de dosis medias-altas, dosis bajas puntuales de clobazam han mostrado mejorar el resultado de los sujetos en pruebas neurocognitivas de percepción, creatividad, memoria de trabajo e inteligencia (Zaidi *et al.*, 2018). Mientras que el uso crónico de benzodiazepinas empeora de manera sostenida en el tiempo los resultados de medidas de la función ejecutiva, vigilia y tiempo de reacción, para la pérdida de memoria implícita se produce cierta tolerancia (van der Sluiszen *et al.*, 2019). Por el contrario, en sujetos con depresión, las benzodiazepinas añadidas a la farmacoterapia antidepresiva de base mejoraron los resultados de las pruebas de sustitución símbolos/dígitos, al parecer aumentando la velocidad del procesado de la información, y no parece desarrollarse tolerancia a este efecto (Duan *et al.*, 2019).

De acuerdo con Volz *et al.* (2007), las benzodiazepinas son usadas en varios estados clínicos que pueden manifestarse en la esquizofrenia, entre ellos ansiedad, agitación, comportamiento disruptivo, alteraciones motoras y, a veces, también para el incrementar el efecto de los antipsicóticos y aliviar los síntomas positivos. Además, en su revisión indicaron que existe gran variabilidad en los diseños de estudios realizados en el periodo de 1962 a 2003, el cual, no encontraron evidencia sobre la eficacia y tolerabilidad de las benzodiazepinas para este tipo de pacientes. De la misma forma, Bergman *et al.* (2018); Dold *et al.* (2012); Scott Stroup (2012) sugirieron que las benzodiazepinas son eficaces en sedación a corto plazo en pacientes con esquizofrenia que sufren agitación y catatonía, pero, su uso coadyuvante puede provocar mayor riesgo de adicción y mortalidad. Las personas con esquizofrenia estables que empleaban benzodiazepinas presentaron significativamente peores puntuaciones en destrezas

manuales, medidas con la prueba de clavijas de Purdue, que los controles sanos, diferencia que no se observó en entre los pacientes con esquizofrenia que no las usaban (Sasayama *et al.*, 2014).

Los pacientes que han sobrevivido a un intento de suicidio con sobredosis de benzodiazepinas, presentaron una memoria significativamente baja el día del ingreso en el departamento de urgencias hospitalarias y 24h después, evidenciada por la reducida capacidad de recuerdo de una lista de palabras y por el hecho de que no fueron capaces de recordar no reconocer al psiquiatra con el que habían tenido una entrevista psiquiátrica el día anterior (Verney *et al.*, 2000). Dicha pérdida de memoria se relacionó significativamente con la concentración plasmática de benzodiazepinas expresada como mg equivalentes de diazepam (Verwey *et al.*, 2005).

5.4. Anticonvulsivantes

Además para el tratamiento de los diversos síndromes epilépticos, los medicamentos antiepilépticos se han autorizado como sedante (fenobarbital), en la profilaxis de las migrañas (topiramato), para el trastorno generalizado de ansiedad (pregabalina), para dolores neuropáticos (gabapentina, pregabalina y carbamazepina), para el síndrome de abstinencia alcohólica (carbamazepina) y trastorno bipolar (carbamazepina, valproato y lamotrigina). Además, según Grunze (2008) los antiepilépticos se utilizan ampliamente en el entorno psiquiátrico en indicaciones no aprobadas por las agencias del medicamento, principalmente en síndromes de abstinencia de alcohol y benzodiazepinas, trastornos de pánico, ansiedad, demencia, esquizofrenia, trastornos afectivos bipolares, y trastornos de personalidad. Estos medicamentos se vienen prescribiendo desde hace años para la mejora de los síntomas específicos como la agresión y deterioro cognitivo que presentan los trastornos afectivos y esquizofrenia. También se emplean para otros problemas neurológicos que los enfermos mentales padecen comórbidamente (Zaremba *et al.*, 2006).

El 20% de pacientes con esquizofrenia que no mejoran del todo con antipsicóticos se combina con anticonvulsivos; por ejemplo, valproato y carbamazepina disminuyen la actividad dopaminérgica en la zona mesoprefrontal aliviando los

síntomas psicóticos en pacientes refractarios a la terapia de neurolépticos. De esta manera, el uso de la carbamazepina está recomendado cuando estos pacientes son refractarios a la terapia tradicional de neurolépticos. Pero en otro estudio, el tratamiento con valproato combinado con antipsicótico no se ha encontrado evidencia en su eficacia (Zaremba *et al.*, 2006). También, se ha analizado la eficacia en la capacidad de la lamotrigina como tratamiento terapéutico en personas con esquizofrenia que no responden a la intervención con antipsicóticos, en este caso, este antiepiléptico bloquea las neuronas hiperexcitadas e inhibe liberación patológica del glutamato en el área prefrontal demostrando mayor eficacia en el control de los síntomas positivos, aunque no se observó mejoría en la sintomatología negativa (Tiihonen *et al.*, 2003). Clonazepam es una benzodiazepina clasificada como anticonvulsivante, con los efectos cognitivos adversos propias de esta familia química.

Por otro lado, los fármacos empleados en el trastorno bipolar son conocidos como eutimizantes, suelen actuar a través de la potenciación GABAérgica, pero también interactúan directamente con canales iónicos y poseen actividad anticolinérgica. Se han descrito efectos mixtos sobre los diferentes componentes de las funciones cognitivas (Xu *et al.*, 2020).

Tanto litio como valproico deterioran la valoración global de la función cognitiva, ambos afectan negativamente a la memoria verbal inmediata (Senturk *et al.*, 2007), pero este último se asocia con peores resultados en la valoración de la memoria de trabajo que el primero, no encontrándose diferencia entre ellos en las memorias verbal y no verbal, función ejecutiva y rapidez de procesamiento, además junto a la fenitoína y carbamazepina tiene un efecto negativo sobre la comprensión, integración cognitiva y memoria (Hernández *et al.*, 2005; Muralidharan *et al.*, 2015; El Sabaa *et al.*, 2020). También se observó deterioro cognitivo en voluntarios sanos con oxcarbazepina, y este no fue diferente del ocasionado por fenitoína (Salinsky *et al.*; 2004). Lamotrigina ha mostrado un menor impacto cognitivo que valproato, carbamazepina y otros anticonvulsivantes (Dias *et al.*, 2012). Los efectos cognitivos negativos sobre la memoria de trabajo, tiempo de reacción y exactitud del recuerdo causados por topiramato, que se emplea fuera de indicación en la enfermedad mental grave, parecen

de la índole de los antiepilépticos más antiguos como carbamazepina (Barkley *et al.*, 2018; Malagón-Valdez, 2003). Incluso a dosis bajas empleadas en la profilaxis de las crisis migrañosas, topiramato causa enlentecimiento del pensamiento, dificultades de cálculo, dificultades de concentración en las pruebas verbales, y aunque hay desarrollo de tolerancia con el uso continuado es menor que para otras reacciones adversas, de modo que a los 2 meses continúan afectando de manera importante a uno de cada 5 pacientes (Öztürk *et al.*, 2019). Se notifica pérdida de memoria en el 35% de los sujetos con zonisamida, problemas de atención en el 27%, después de 1 años de tratamiento continuado el 47% aún sigue quejándose de deterioro cognitivo. La pregabalina puede producir pensamientos anormales hasta en el 8% de los usuarios, efecto que parece dosis dependiente. Aunque levetiracetam ha mostrado mejorar las funciones cognitivas en un 15% de los sujetos, en otro 5% parece deteriorarlas (Eddy *et al.*, 2011). La politerapia anticonvulsiva parece potenciar los efectos negativos cognitivos producto del deterioro de la excitabilidad neuronal, liberación de neurotransmisores y encimas que son fundamentales a nivel cognitivo (Hamed, 2009; Javed *et al.*, 2015).

Se han atribuido distintos mecanismos a la disfunción cognitiva inducida por los anticonvulsivantes, bien suprimiendo la excitabilidad neuronal, o bien incrementando la neurotransmisión inhibitoria (Suarez, 2007). Aunque en ocasiones se producen deterioros agudos relacionados con intoxicaciones puntuales, con frecuencia causan con el uso continuado un declive insidioso del cociente intelectual, no siempre reversible al suprimirlos, y posiblemente relacionados con las propiedades estabilizadoras de las membranas neuronales (Trimble, 1979). La alteración de la coordinación visomotora observada con fenitoína parece estar relacionada con toxicidad cerebelosa ocasionada por el uso crónico de este fármaco, y ello sería responsable de los déficits en la memoria procedimental (Pulliainen y Jokelainen, 1995). Parece que el tiempo de evaluación de estímulos esta prolongado por efecto de los anticonvulsivantes, independientemente del tiempo de respuesta o ejecución, por tanto, son principalmente las funciones mentales, no motoras, las que principalmente dificultan, y este efecto parece independiente del fármaco empleado (Akaho, 1996).

Se han asociado a la alteración que causan en la actividad eléctrica del cerebro observada en el EEG, como ralentización de frecuencia dominante, incremento de la actividad Theta y reducción de la actividad Delta. Estos son efectos contrarios a los que se observan al realizar tareas de memoria en individuos sanos en ausencia de fármacos anticonvulsivantes (Meador *et al.*, 1993; Salinsky *et al.*, 2004). La desregulación de la activación /desactivación de las redes frontales de trabajo han sido implicadas en pérdida de capacidades verbales (Wandschneider *et al.*, 2017; Xiao *et al.*, 2018). El déficit de folato originado con anticonvulsivantes también se ha asociado al deterioro cognitivo y la administración de la vitamina puede mejorar este deterioro (Hernández *et al.*, 2005). Otros explican el deterioro cognitivo inducido por anticonvulsivantes por un aumento de la actividad acetilcolinestera cerebral asociado con su empleo (Mishra y Goel, 2015).

Los sujetos con alto funcionamiento cognitivo parecen más sensibles a los efectos deletéreos sobre las capacidades mentales de los anticonvulsivantes (Barkley *et al.*, 2018). Estos efectos se manifiestan más claramente en las tareas de alta exigencia cognitiva (Akaho, 1996). Ante las dificultades de ejecución de tareas inducida por los anticonvulsivantes, el cerebro recurre a efectuar un reclutamiento compensatorio de recursos adicionales, para poder mantener el desempeño (Babu Henry Samuel *et al.*, 2018).

5.5. Carga anticolinérgica de algunos psicofármacos y otros fármacos

Se sabe que la participación de la acetilcolina en la unión neuromuscular como neurotransmisor en diversas funciones fisiológicas, ha favorecido el desarrollo de fármacos destinados a bloquear o incrementar selectivamente la actividad colinérgica en la periferia. Sin embargo, según Flores Soto y Segura Torres (2005) casi no hay fármacos cuya actividad sea específica para los sistemas colinérgicos cerebrales. Los receptores muscarínicos M_{1-2-3} de la acetilcolina (ACh) ejercen funciones en el sistema nervioso autónomo, en el sistema parasimpático, la frecuencia cardíaca, las glándulas exocrinas, los músculos lisos, así mismo, los receptores nicotínicos N_{n-m} de ACh estimulan respectivamente los ganglios de SN autónomo y la contracción de los

músculos estriados. En el SNC, mayoritariamente se encuentran los receptores $M_{1,4-5}$ y N_n , los cuales median funciones de la memoria y el aprendizaje y han sido implicados en la fisiopatología de diversos trastornos mentales (Kruse *et al.*, 2014; López-Valdés y García-Colunga, 2003). Pues, los medicamentos anticolinérgicos prescritos para distintos estados clínicos son conocidos como "antimuscarínicos", los cuales bloquean receptores muscarínicos de acetilcolina (ACh) (Abad Santos *et al.*, 2003). En general, entre los tipos de fármacos que inhiben la actividad de la acetilcolina en el SNC estarían los antidepresivos, los antipsicóticos, los antiparkinsonianos, los antiepilépticos y medicamentos para la incontinencia (López-Álvarez *et al.*, 2015). De acuerdo a Eum *et al.* (2017) los pacientes con trastornos psicóticos son tratados a menudo con una variedad de medicamentos que tienen una importante carga anticolinérgica, entre ellos los más afectados son los que sufren esquizofrenia, con una mayor susceptibilidad cognitiva a los medicamentos anticolinérgicos provocando más deterioro cognitivo en comparación con pacientes bipolares y esquizoafectivos. De tal manera, los fármacos como la escopolamina un anticolinérgico que actúa sobre los receptores muscarínicos parece afectar a las funciones cognitivas y psicomotoras de voluntarios sanos (Liem-Moolenaar *et al.*, 2010). Otro medicamento utilizado es el biperideno un anticolinérgico central empleado para tratar los efectos extrapiramidales de los neurolepticos, causa deterioro cognitivo tanto en voluntarios sanos como en enfermos de esquizofrenia, siendo este efecto mayor en los pacientes (Schneider *et al.*, 2013). Tanto la administración de un colinomimético inhibidor de la colinesterasa (Harel *et al.*, 2013), como la interrupción de la administración de biperideno fueron capaces de revertir estos efectos cognitivos adversos (Ogino *et al.*, 2011). Sin embargo, el uso de fármacos anticolinesterásicos, añadidos al tratamiento estándar no mejoró el déficit cognitivo asociado a la depresión (Devanand *et al.*, 2018) o a la esquizofrenia (Kishi *et al.*, 2018). El trospio, otro anticolinérgico empleado en el tratamiento de incontinencia urinaria por vejiga neurógena puede causar deterioro en las pruebas de aprendizaje verbal, causando retraso en el recuerdo y aumentando el sesgo de recuerdo, pero este efecto suele atenuarse en pocas semanas al desarrollarse tolerancia, sin embargo, persisten efectos cognitivos adversos en las medidas de orientación, memoria y concentración para los que no se desarrolla tolerancia (Geller *et al.*, 2012). La actividad anticolinérgica sérica elevada parece asociarse con menor densidad de materia gris en amplias regiones de los

lóbulos frontal y medio temporales, además de en las regiones dorsolaterales y prefrontal, alteraciones que parecen mediar con el empeoramiento cognitivo por anticolinérgicos (Wojtalik *et al.*, 2012). A la carga anticolinérgica total que reciben los pacientes mentales contribuyen conjuntamente muchos fármacos empleados con indicaciones psiquiátricas diversas, como los antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos y anticonvulsivantes (De Vreese *et al.*, 2018). Los agonistas nicotínicos, como mecamilamina, no parecen implicados en el deterioro cognitivo (Voss *et al.*, 2010). Sin embargo, se observa deterioro cognitivo en la abstinencia a nicotina, que puede ser revertida al menos parcialmente por bupropion, una katinona relacionada con las anfetaminas y comercializada como antidepresivo que inhibe la recaptación de noradrenalina y dopamina (Perkins *et al.*, 2013).

López-Álvarez *et al.* (2015) y Pita Calandre y Manzanares Iribas (1992) señalaron que en las personas que presentan efectos anticolinérgicos, predomina el deterioro cognitivo y podría aparecer delirium. Además, refirieron que a dosis elevadas de anticolinérgicos podían presentar exacerbación de síntomas psicóticos, provocando un trastorno mental orgánico. Así mismo, la clorpromazina y la tioridazina (ambos AT) y la clozapina (un AA) producen sedación por una acción anticolinérgica muscarínica (Buj Álvarez *et al.*, 2008), aunque también puede ser producida por otros mecanismos como una actividad bloqueante α_1 adrenérgica, o antihistamínica H_1 . De todas maneras, respecto a los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), comercializados como agentes procognitivos Bartus *et al.* (1982) señalaron que no aportan beneficio en la reducción de déficits manifestado en la demencia. En este contexto, Gray *et al.* (2015) sugirieron que las personas sin demencia que toman anticolinérgicos durante varios años tienen probabilidades de desarrollar demencia a medida que envejecen. Otro estudio encontró una relación inversa entre anticolinérgicos y cognición; es decir, las personas con esquizofrenia que tomaban más dosis de medicación su desempeño fue deficiente en tareas de memoria, fluidez verbal, velocidad de procesamiento y cognición en general (Ang *et al.*, 2017). Estos hallazgos son consistentes con los encontrados en población geriátrica.

En este sentido, López-Álvarez *et al.* (2015) hicieron una revisión bibliográfica centrada en personas mayores de 65 años, sobre las prevalencias del uso de medicamentos anticolinérgicos, los efectos cognitivos y psicológicos-conductuales y funcionales de los anticolinérgicos, la influencia de la ApoEε4 en el efecto cognitivo de los anticolinérgicos y la relación del uso de anticolinérgicos y el uso de IACE. El alelo ApoEε4 estaría relacionado con la aterosclerosis, EA y alteraciones cognitivas (García, 2003; Padrón Pérez *et al.*, 2002). En esta revisión se encontró una asociación entre la prescripción de anticolinérgicos, incluso en mayores sin demencia, y alteraciones en memoria inmediata y diferida en las modalidades visual, verbal episódica y autobiográfica, en la fluidez verbal, velocidad psicomotora y función ejecutiva. Esta asociación lleva frecuentemente a un bucle de prescripción conjunta de anticolinérgicos y procolinérgicos, con efectos cognitivos mutuamente antagónicos. Por otra parte, se encontró correlación entre la concentración anticolinérgica en suero y el grado de deterioro en el desempeño del Mini Mental (MMSE). Aunque tales efectos fueron más prominentes en los estudios longitudinales que transversales. En tal sentido, la severidad del deterioro observado fue significativa en la prueba del Trail Making Test (TMT), implicando la atención y tareas visuoespaciales. Además, empeoraron la puntuación en fluidez verbal y del MMSE en mujeres y de la memoria visual y las funciones ejecutivas en hombres. El MMSE declinó considerablemente a los 2 años. Por otra parte, concluyeron que la presencia de ApoEε4 influía considerablemente en la afectación cognitiva ejercida por los fármacos. Para concluir, sugirieron precaución para evitar efectos iatrogénicos sobre la cognición y la memoria relacionada con la toma de anticolinérgicos, especialmente en las personas con menor reserva cognitiva. Una de las estrategias aplicadas según Hernández Arroyo y Díaz Madero (2016) es la valoración periódica de la necesidad de utilizar estos fármacos, para salvaguardar el estado cognitivo del paciente.

5.6. Analgésicos opiáceos (N02) y otros medicamentos

En general otros medicamentos empleados en el tratamiento y prevención de los trastornos mentales se han asociado a empeoramientos del rendimiento cognitivo, ya de por si deteriorados por las patologías psiquiátricas de base, especialmente neurolépticos y anticonvulsivantes, pero también algunos antihipertensivos y antidiabéticos, los

inhibidores de la bomba de protones y laxantes. Sin embargo, medicamentos como el antiinflamatorio ibuprofeno, los antihipertensivos inhibidores de la convertasa de la angiotensina o el mucolítico n-acetilcisteína, han mostrado propiedades procognitivas. (Bortolato *et al.*, 2016; Nevado-Holgado *et al.*, 2016; Denolle *et al.*, 2002).

En las personas con dolor crónico, se ha podido observar que el uso continuado de opiáceos, al reducir el dolor, mejoran los resultados de las pruebas psicomotoras y neuropsicológicas (Jamison *et al.*, 2003). Pues muchos analgésicos opiáceos (N02) pueden causar empeoramiento del estado cognitivo asociado al dolor crónico, aunque si se trata con una buena analgesia podría aliviar el dolor y atenuar el deterioro cognitivo (Ojeda *et al.*, 2011). Asimismo, un estudio más reciente ha observado que el tramadol podría producir somnolencia y reducción en la capacidad de concentración o reacción ante estímulos (Holgado *et al.*, 2017). Sin embargo, otros han encontrado que una dosis aguda de tramadol no parece alterar (ni mejorar ni empeorar) la capacidad psicomotora en la práctica del ciclismo contrarreloj (Bejder *et al.*, 2020).

De la misma manera, hasta 1/3 de los pacientes con cáncer que reciben opiáceos por dolor oncológico posiblemente padecen deterioro cognitivo (Mimi Mental State Examination <27), siendo éste un riesgo dosis dependiente, mayor entre los que reciben una dosis de opioides ≥ 400 mg equivalente de morfina/ día (corresponde a ≥ 4 DDD de morfina oral) que entre los que reciben dosis <80mg equivalente de morfina / día o 0,8 DDD de morfina oral) (Kurita *et al.*, 2011).

En las tareas tipos Stroop los agonistas opioides, a través de los receptores “mu”, reducen las conductas de ajuste dirigidas al control al aumentar la precaución tras la identificación de un error (enlentecimiento tras error) y aumentar la atención ante la detección de estímulos incongruentes (van Steenbergen *et al.*, 2017).

Un metaanálisis mostró que los opioides reducen, cuando se emplean en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, la atención, pero no el tiempo de reacción, las funciones ejecutivas, la rapidez psicomotora, la memoria ni la memoria de trabajo. Efecto que se ve potenciado cuando se combinan con antidepresivos o anticonvulsivantes (Allegri *et al.*, 2019).

Se piensa que los fenómenos de adicción que generan los opiáceos están relacionados con una memoria de la experiencia opiácea anormalmente robusta. Pero, sin embargo, ocasionan una dificultad en la adquisición, retención y recuperación de recuerdos no asociados a esta experiencia, causando durante su uso amnesia anteró y retrograda de los mismos (Kibaly *et al.*, 2019). No obstante se deduce que aunque el uso de opiáceos puede conllevar problemas cognitivos relacionados con la sedación y la abstinencia, en el contexto del padecimiento de dolores crónicos pueden lograr una mejora del rendimiento, al lograr una analgesia adecuada.

Con referencia al paracetamol un analgésico no opioide, su influencia a dosis empleadas en clínica, sobre las propiedades cognitivas de humanos voluntarios sanos, se ha estudiado en varios ensayos aleatorizados y llevados a cabo a doble ciego. En uno de estos estudios ha mostrado poseer propiedades procognitivas, aumentando la agudeza de la toma de decisiones y la estrategia de planificación (Pickering *et al.*, 2016). Sin embargo, en otro parece aumentar la tasa de errores de omisión, al parecer por causar embotamiento afectivo que conlleva la inhibición del proceso evaluativo (Randles *et al.*, 2016). Posteriormente, otro ensayo observó, en sistemas de aprendizaje dual, que comprenden el procesamiento reflexivo (basado en reglas) y reflexivo (integración de información), con una mayor precisión antes del primer cambio de regla (pero no con una precisión general), con la necesidad de menos ensayos para alcanzar el criterio y con una tasa de aprendizaje más rápida. El acetaminofén atenuó modestamente el rendimiento en la tarea de aprendizaje de la categoría reflexiva-óptima en comparación con el placebo (Pearson *et al.*, 2018). Además, tras una dosis única de paracetamol, se observó una reducción de la percepción autoinformada de riesgo, que se asoció a un aumento de toma de conductas de riesgo, especialmente en situaciones de elevada carga afectiva (Keaveney *et al.*, 2020).

En estudios animales paracetamol a dosis únicas (pero superiores a las equivalentes empleadas en clínica), mostró interferir en la formación de memoria, como evidenció el menor rendimiento en las tareas de reconocimiento de objetos (Milewski y Orr, 2018).

También, la sedación producto de muchos otros medicamentos provocan deterioro cognitivo, especialmente a dosis altas provocan dificultades en memoria, deterioro del juicio, inatención y labilidad emocional, además puede desarrollarse rápidamente la dependencia psíquica al fármaco (O'Malley y O'Malley, 2020; Vo *et al.*, 2018).

Paralelamente, los antiparkinsonianos anticolinérgicos, los antiparkinsonianos dopaminérgicos pueden producir deterioro cognitivo, en el caso del medicamento levodopa se halló una disminución del recuerdo diferido con clave cuando hubo máxima concentración plasmática (Alonso-Prieto, *et al.*, 2004). También, Cools (2006) indicó que la terapia con L-Dopa en la enfermedad temprana de Parkinson mejora los síntomas motores, aunque los efectos en el rendimiento cognitivo son más complejos, ya que se han hallado tanto efectos positivos como negativos, dependiendo del estado cognitivo basal de los pacientes.

Otro medicamento como la acetilcisteína empleado como mucolítico y de amplio uso posee acción glutamatérgica y ha mostrado efectos positivos en el procesamiento de la información auditiva (Gunduz-Bruce *et al.*, 2012). Además posiblemente reduzcan la impulsividad (Mechler *et al.*, 2018).

Además, los agonistas beta-2-adrenérgicos y los parches de nicotina pueden mejorar las funciones cognitivas (Almeida *et al.*, 2020; Dang *et al.*, 2014).

Síntesis de la introducción

Dentro de la categoría TMG el trastorno más prevalente es la esquizofrenia, cuya etiología aún no está del todo clara, pero los distintos estudios apuntan a alteraciones en el neurodesarrollo, viéndose afectada seriamente la capacidad cognitiva del paciente y como consecuencia un mal funcionamiento socio laboral. Además, ningún síntoma o signo es patognomónico de la enfermedad. También, se ha sugerido que el deterioro cognitivo está presente en fase premórbida previo al diagnóstico. Por otro lado, se ha encontrado en diferentes estudios que el déficit cognitivo como la atención, memoria y funciones ejecutivas se ve afectado de forma diferencial y específica en pacientes con esquizofrenia, aunque también se ha observado en otros trastornos, pero difieren en

grado y cantidad. Así mismo, la literatura avala la idea que la capacidad cognitiva es muy importante para la recuperación del paciente. En los sujetos con TMG se ha observado un deterioro marcado en las tareas de memoria con un pobre uso de estrategias semánticas y dificultades en la posterior recuperación de información de la MLP y anomalías las estructuras cerebrales que la sustentan, cuya etiopatogenia podría tener origen en el neurodesarrollo, pero también verse afectadas por el curso lento y progresivo de la enfermedad y por la posible interferencia de la intervención farmacológica. Estos datos nos hacen sospechar que los pacientes psiquiátricos presentan una importante afectación cognitiva, manifestable por un deterioro nemesico. Esta alteración nemesica pudiera verse almenos parcialmente aliviada por la aplicación de tratamiento metacognitivo, a la vez que pudiera estar asociada con el uso de fármacos psiquiátricos y otras variables diagnósticas y demográficas.

6. OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Objeto de estudio

El objeto del estudio es aproximarse al estado de las capacidades cognitivas de un colectivo de personas diagnosticada de enfermedad mental grave, valorar la posible mejoría de los mismos con terapias de corte metacognitivo, comparar las dos modalidades de tratamiento metacognitivo que se aplican en el centro y la influencia de variables sociodemográficas y clínico-terapéuticas en las capacidades cognitivas y su cambio.

6.1.1. Hipótesis

Hipotetizamos que en la enfermedad mental grave las capacidades cognitivas están gravemente mermadas, pero la aplicación en este colectivo de una terapia de tipo metacognitivo es capaz de mejorarlas. Además, consideramos que posiblemente los tratamientos psicofarmacológicos tengan una influencia negativa sobre dichas capacidades.

6.1.2. Objetivos

- 1) Cuantificar las capacidades cognitivas en un colectivo de enfermos mentales graves.
- 2) Conocer el cambio en dichas capacidades tras la aplicación de terapias metacognitivas.
- 3) Comparar el cambio en las variables cognitivas ocasionados por dos terapias cognitivas (A y B).
- 4) Explorar la posible influencia de variables demográficas, diagnosticas, psicométricas y terapéuticas en las variables cognitivas y su cambio.

De esta manera, para el **primer objetivo** se describirán las variables demográficas, variables clínicas, terapéuticas y psicométricas y el estado cognitivo basal del conjunto total de los participantes del estudio. Además, compararemos los datos basales de los sujetos que finalicen el estudio con los datos correspondientes a los que los hayan abandonado prematuramente (excepto que expresamente hubieran revocado el consentimiento a participar); en cualquier caso, se indicará las causas del abandono.

Para el **segundo objetivo**, seleccionaremos los pacientes que completan el estudio, y compararemos en ellos los valores de las variables del TAVEC antes y después de aplicación de la terapia. Adicionalmente se analizarán los cambios antes y después en las restantes variables.

Para el **tercer objetivo**, se comparará el cambio post-pre obtenido en los dos grupos A y B de tratamiento. De esta manera, se determinará la variación (Post-pre = Cambio) en las capacidades cognitivas de los grupos de participantes A y B tras la intervención.

Para el **cuarto objetivo** se estudian las posibles correlaciones entre las variables cognitivas (TAVEC) basales, finales y cambio y el resto de variables, incluyendo el tipo de tratamiento metacognitivo.

6.2. Metodología

6.2.1. Diseño de estudio

Se llevó a cabo un estudio experimental prospectivo, mediante un ensayo clínico de grupos paralelos evaluados en ciego, con muestra de conveniencia, pero que una vez seleccionados los participantes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento. Las evaluaciones se efectuaron antes y después de la aplicación de uno de dos programas metacognitivos aplicando las pruebas psicométricas: Inventario de Depresión de Beck (Beck *et al.*, 1961), Escala Autoestima de Rosenberg (RSE) (Rosenberg, 1965), Escala de Ansiedad – Estado-Rasgo (STAI-AE-AR) (Spielberger *et al.*, 1982), Escala Psiquiátrica (BPRS) (Martínez Azumendi, 2004), Stroop (Golden, 2001), Screening cognitivo (SCIP) (Pino *et al.*, 2014), y TAVEC (Benedet y Alexandre, 2014). La evaluación cognitiva a estudio y la recogida de datos fue realizada por una psicóloga máster en neuropsicología (doctoranda), diferente de las profesionales que aplicaron los tratamientos (psicóloga clínica asignada al paciente por el centro en donde se realizó el estudio). La asignación de los participantes de estudio a uno u otro grupo se hizo de forma aleatorizada (por la unidad de farmacia del centro). La psicóloga evaluadora permaneció en condición ciego en todo momento respecto al grupo asignado.

6.2.2. Participantes

6.2.2.1. Criterios de inclusión:

Todos los participantes en el estudio debían padecer Trastorno Mental Grave (Vila Pillado *et al.*, 2007), y recibir tratamiento rehabilitador en el Centro Dr. Esquerdo de San Juan de Alicante, tanto de las unidades residenciales como en el centro de día o en el centro de reinserción social. Además, para evitar el sesgo de deterioro cognitivo asociado a la edad, se restringió a un intervalo de edad entre >18 y <65 años.

La elegibilidad de los sujetos la decidió el equipo asistencial junto a la investigadora antes de la aleatorización para asignación a los grupos A y B de tratamiento. Todos los participantes debieron serlo voluntaria y libremente. En los casos de pacientes elegibles incapacitados legalmente, se pidió los dos consentimientos informados tanto al paciente como el tutor legal, solicitando en primer lugar el consentimiento el paciente y en caso de que este lo diera, se solicitó el consentimiento al tutor (Ver en el anexo I la hoja de información al paciente y la hoja de consentimiento informado).

Dentro de los criterios de inclusión se exigirá que los participantes se mantengan sin consumo activo de sustancias ilícitas de abuso: sin constancia de resultados positivos en las pruebas analíticas de orina para cribado de usos de sustancias que se realizan habitualmente, en el mes previo al inicio del estudio, ni durante el desarrollo del mismo. El abuso de sustancias puede ser detectado durante el ensayo por la detección en pruebas analíticas o por comunicación del propio usuario. La cafeína y la nicotina se exceptuaron en la consideración de sustancias de abuso, por ser sustancias legales y la dificultad de tener control objetivo sobre su empleo, no se exceptuó el alcohol. A continuación se mencionan los siguientes:

1. Ser usuario de las unidades residenciales como Unidad de Media Estancia (UME) o Unidad de Rehabilitación (RHB) o unidades externas como Centro de Día (CD) o Centro Rehabilitación Inserción Social (CRIS).
2. Tener entre 18 y 64 años.
3. No ser usuario activo de sustancias ilícitas de abuso, ni de alcohol.

4. No tener diagnóstico, principal o asociado de demencia ni de retraso mental grave.
5. No tener dificultades de comprensión ni expresión con la lengua castellana.
6. Consentir libre e informadamente en participar en el estudio.

6.2.2.2. Criterios de exclusión:

Por otro lado, se consideró **criterio de exclusión** cuando los pacientes que por propia voluntad hubieran decidido no participar y no firmar el consentimiento informado. Los participantes que decidieron inicialmente participar fueron libres de abandonar el programa en cualquier momento. Además, pudieron abandonar el estudio si antes de la aleatorización o durante el estudio, el equipo clínico que le prestó la asistencia reglada hubiera considerado que el participante estaba en riesgo relacionado con la terapia, por ejemplo, por considerar que se estaba produciendo una reagudización significativa de la psicopatología. Se dejará constancia de los motivos de abandono del estudio en caso de que se produjera. A continuación se especifican los siguientes:

1. Utilizar sustancias ilícitas de abuso o alcohol en el mes previo al estudio o durante el mismo.
2. Manifestar problemas de comprensión o de expresión en castellano.
3. Cumplir 65 años.
4. Ser trasladado, por cualquier motivo, a unidades geriátricas o de discapacitados intelectuales.
5. Ser dado de alta clínica del centro (lo que imposibilitaría lo que imposibilitaría la participación en las sesiones terapéuticas y/o en la evaluación).
6. Retirar el consentimiento para participar, del sujeto y/o del tutor.
7. Que el equipo asistencia considere la retirada del estudio por cualquier motivo.

6.2.3. Variables de estudio

Así mismo, las variables que se han tomado en cuenta para este estudio son:

6.2.3.1. Variables demográficas

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al sexo, edad en años, nivel de

estudios (básico, media, superior), estatus económico (sin recursos, recursos mensuales < 300€; entre 300 y 599€, entre 600 y 999€, >999€ mes); situación familiar (casado, separado, soltero) y procedencia (rural, urbana).

6.2.3.2. Variables clínicas:

-Diagnósticos psiquiátricos (clasificación CIE-10, se emplearon las categorías principales de F00-F99).

-Diagnósticos “no psiquiátricos”, se indicaron todas las categorías de 1º nivel del CIE-9 (2014), que afectaron al participante, se entiende como 1º nivel los títulos de capítulo de tomo II.

-Variables Farmacológicas: Corresponde al tratamiento farmacológico vigente en el momento de la selección. Se empleó la clasificación ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química) donde se indicó el 1º nivel de clasificación a excepción de los medicamentos del grupo N, que se clasificaron hasta el 2º nivel y, dentro de estos los de los subgrupos N05 (psicolépticos) y N06 (psicoanalépticos) que se clasificaron hasta el 3º nivel. Las dosis de los medicamentos del grupo N se cuantificaron en DDD (WHOCC, 2019). Además, se añadió de carga benzodiazepínica expresada en mg equivalentes de diazepam, en este caso se considera que el clonazepam se prescribe como benzodiazepina ansiolítica, 1mg del cual equivale 20mg de diazepam (Ashton, 2002). Y la carga anticolinérgica se expresó como unidades Drug Burden Index (BDI) (Villalba-Moreno *et al.*, 2016; Villalba-Moreno *et al.* 2017).

6.2.3.3. Variables psicométricas: Instrumentos.

Inventario de depresión de Beck (BDI-II):

Esta prueba fue creada por Beck *et al.* (1961) y revisado, traducido y adaptado a la población española para la valoración de síntomas depresivos en población psiquiátrica y normal tanto adultos como en adolescentes y consta de 13 preguntas en versión breve utilizada por el centro. Los estudios psicométricos de la versión española del BDI-II se han llevado a cabo con varias muestras de tamaño moderado o alto, la

muestra pacientes adultos con diversos trastornos psicológicos que seguían tratamientos psicológicos ambulatorios, adultos de la población general y estudiantes universitarios de diversas facultades casi todo de la Comunidad de Madrid. El test presenta alta fiabilidad y la validez convergente es adecuada (Sanz *et al.*, 2005).

Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI):

El STAI fue creado por Spielberger *et al.* (1970). El objetivo del cuestionario STAI es evaluar dos conceptos independientes de la ansiedad, cada una de ellas con 20 preguntas y adaptado a la población española por Guillén-Riquelme *et al.* (2011). Las dos dimensiones que evalúa son:

Ansiedad como Estado (A/E): evalúa un estado emocional transitorio, caracterizado por sentimientos subjetivos, conscientemente percibidos, de atención y aprensión y por hiperactividad del sistema nervioso autónomo.

Ansiedad como Rasgo (A/R): señala una propensión ansiosa, relativamente estable, que caracteriza a los individuos con tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras.

Escala de Autoestima (RSE):

La escala de autoestima fue creada por Rosenberg (1965) y validada en población española por Vázquez-Morejón *et al.* (2004). Esta escala evalúa los sentimientos de respeto y aceptación de sí mismo. La escala incluye diez ítems que son valorados de 1 a 4 (totalmente de acuerdo totalmente en desacuerdo). La puntuación comprendió un rango entre 10 y 40 donde a menor puntuación peor autoestima.

Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS):

Esta versión ha sido extraída por Martínez Azumendi (2004). Fue desarrollada para realizar evaluaciones rápidas y eficientes de los cambios producidos en los síntomas de los pacientes mentales. Se utiliza preferentemente como una medida de gravedad e incluso de subtipificación (positivo o negativo) del trastorno esquizofrénico.

Test de Stroop:

Con el objeto de analizar la atención focalizada y su mecanismo principal, el control inhibitorio, se empleará el Test STROOP de colores y palabras (Golden, 2001). Es un test atencional que se encarga de evaluar la habilidad para resistir la interferencia de tipo verbal por lo que es una buena medida de la atención selectiva (Wright *et al.*, 2003).

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC):

Su desarrollo se basa de forma similar al Test de las 15 palabras de Rey y el CVLT- California Verbal Learning Test. Al igual que se hace en ellos, se utilizan listas de aprendizaje de elementos verbales. En el TAVEC concretamente se utilizan 3 listas para Aprendizaje, Interferencia y Reconocimiento. Además, se integra en la teoría de la modularidad de la mente de Fodor (1983), pero adaptado a los datos neuropsicológicos por Moscovitch y Umiltà (1990). Y relaciona el procesador central de la teoría de la modularidad con la memoria de trabajo y EC de Baddeley (1986) que permite determinar la normalidad de la persona comparando con una muestra similar en edad, sexo y nivel educativo, describe el modo de funcionamiento del sistema de memoria. Las variables psicométricas del TAVEC se indicarán las puntuaciones típicas, ya que expresan más intuitivamente el significado clínico. (Baddeley, 1986; Fodor, 1983; Moscovitch y Umiltà, 1990 como se citaron en Benedet y Alejandre, 2014).

Su estructura consta de una lista A y lista B de 16 palabras cada una, que se agrupan en cuatro categorías semánticas dos de ellas son comunes a las dos listas pero difieren en las palabras de cada una de ellas y las otras dos categorías son distintas para cada lista con cuatro palabras cada una. En cuanto a la lista de reconocimiento, esta consta de cuarenta y cuatro palabras, dieciséis de ellas pertenecen a la lista A, dos palabras de cada una de las dos categorías semánticas compartidas entre la lista A y B. También, dos de cada una de las categorías semánticas específicas de la lista B, una palabra de elevada frecuencia de uso de cada una de las categorías semánticas que integran la lista A, ocho palabras relacionadas fonéticamente con palabras de la lista A y ocho palabras no relacionadas con ninguna lista.

El objetivo del test es que la persona aprenda la lista A de palabras. Para ello se presenta la lista A de aprendizaje y, seguido a esto, se le pide al paciente la recuperación de memoria inmediata en un total de cinco ensayos de la lista A. Inmediatamente después del quinto ensayo se presenta un ensayo de aprendizaje de la lista B que hace de interferencia pidiendo el recuerdo inmediato de esta lista.

A continuación, el clínico pide la recuperación de la lista A en condición de RLCP y Rc/Clave_CP, es decir, proporcionándole las cuatro categorías semánticas de la lista A. En un intervalo de 20mn se pide a la persona un dibujo cualquiera y pasado este tiempo, se pasa al recuerdo libre a largo plazo y recuerdo con claves largo plazo. Por último, se evalúa al paciente con una prueba de reconocimiento descrita anteriormente. Dado que el TAVEC nos permite evaluar el desempeño de la persona en recuerdo libre, recuerdo con claves a C/P y L/P y reconocimiento, será posible, mediante la comprensión de todos estos procesos, una mejor visualización de las variables de memoria y la capacidad de aprendizaje como habilidad del sistema cognitivo.

También es posible, durante la prueba de Reconocimiento, calcular el Índice de Discriminabilidad, el cual nos indica hasta qué punto el paciente ha aprendido a discriminar las palabras de la lista de aprendizaje de cualquier otra palabra. En este sentido, un número elevado de falsos positivos (es decir, de respuestas positivas a los estímulos de la lista de reconocimiento que no pertenecen a la Lista A) nos está indicando que la persona evaluada no ha aprendido a discriminar las palabras de la lista A de las palabras de la lista B y otros elementos nuevos o del resto de palabras que tiene almacenadas en su sistema semántico, es así que una puntuación elevada de un test no significa mejor ejecución (Ardila y Ostrosky, 2012). Por otro lado, los índices 5 y 7 permiten inferir si las alteraciones del paciente afectan a los procesos de almacenamiento o recuperación de la información. De esta manera cuando el rendimiento es bajo tanto en las pruebas de recuerdo libre y en las pruebas con claves semánticas podrían estar implicados los procesos de codificación y almacenamiento, sin embargo cuando el recuerdo con claves semánticas es superior al recuerdo libre, el problema estaría en los procesos de recuperación.

El TAVEC también permite evaluar las estrategias de aprendizaje utilizadas en la codificación de la información; específicamente se tienen en cuenta dos: estrategias seriales que consisten en intentar recordar las palabras en el orden en que fueron presentadas y estrategias semánticas implica descubrir la estructura semántica de la información.

Screening Cognitivo (SCIP-S):

Es una prueba de **screening cognitivo** específicamente desarrollada para detectar los principales déficits cognitivos que presentan las personas con algún tipo de enfermedad mental. Está compuesta por 5 pruebas breves que exploran **la memoria, la atención, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento**. Además, ofrece baremos para población general o comunitaria para adultos sanos en función de la edad y del nivel educativo así como baremos específicos para pacientes psiquiátricos como para la esquizofrenia y trastorno bipolar I (Pino *et al.*, 2014).

6.2.4. Intervención psicológica:

6.2.4.1. Grupo 1 (A)

Tratamiento Usual con Componentes Metacognitivo: Corresponde al tratamiento A aplicado por los psicólogos del centro. Los programas que fueron aplicados a este grupo de participantes fueron psicoeducación familiar y habilidades sociales:

a) Entrenamiento en habilidades sociales: La aplicación del entrenamiento en habilidades sociales en TMG tiene componentes clásicos sociales como instrucciones, modelado, ensayo conductual, feedback y tareas para casa, adaptados a las características de estos pacientes con el objetivo de mejorar el funcionamiento social de las personas (Lacunza, 2012). En este estudio, el programa está compuesto de cinco módulos de 2 sesiones dependiendo del mismo y de las características y evolución del grupo y se aplicaron las técnicas mencionadas previamente, cuyos objetivos fueron adquirir/mejorar habilidades sociales, mejorar la competencia social, facilitar el acceso

y mantenimiento en contextos sociales, ampliar su red social y reducir el grado de sufrimiento emocional que la soledad casi absoluta ocasiona.

b) Psicoeducación: Según Lam (1991) las intervenciones psicoeducativas dirigidas a grupos familiares comparten algunos puntos en común como evitar la culpabilización, estabilidad y seguridad, centrarse en el presente, otorgar autonomía al paciente, solución de problemas y comunicación asertiva. En la intervención psicoeducativa se proporcionó información objetiva sobre la enfermedad mental para un mejor manejo del paciente y evitar la culpabilización de sus cuidadores fijando límites interpersonales otorgando apoyo a la familia y promoviendo la autonomía e independencia del paciente. También, se enseñó a las familias a pedir de forma clara cambios conductuales a la persona enferma, mediante técnicas de modelado, feedback, práctica repetida y generalización. Los objetivos fueron mejorar la relación del paciente con su familia y entorno, además de aumentar la calidad de vida del grupo familiar.

6.2.4.2. Grupo 2 (B)

Tratamiento Metacognitivo: El programa Entrenamiento Metacognitivo (EMC) se compone de ocho módulos y el objetivo del programa es enseñar a los participantes a reflexionar sobre sus pensamientos y creencias de una forma crítica, a cambiar y a ampliar su actual repertorio de solución de problemas y sus habilidades cognitivas y sociales. Estas sesiones cubren diferentes temas acerca de los errores cognitivos más comunes y los sesgos cognitivos que son típicos de la esquizofrenia. Uno de ellos está dedicado a la Memoria a corto y largo plazo cuya actividad es el desarrollo historias, aplicación de imágenes, fomentar algunas reglas mnemotécnicas como la asociación de palabras, explicación de recuerdos falsos y sesgos de memoria por ejemplo en este último punto, en la depresión, los hechos negativos se recuerdan mejor que los positivos (Moritz *et al.*, 2014). Ver cuadro 1.

Cuadro 1. Descripción del Entrenamiento Metacognitivo

	MÓDULOS	OBJETIVO	DESCRIPCIÓN
1	Acusar y atribuirse el mérito	Inferencias monocausales	Se motiva a los participantes a observar diferentes causas de posibles situaciones adversos y positivos. Se advierte sobre las consecuencias negativas de sesgos autorreferenciales.
2	Saltar a conclusiones I	Salto a conclusiones	Se habla de los motivos que llevan a decisiones apresuradas y de lo inconveniente de tomar en cuenta siempre como ciertas las primeras impresiones.
3	Cambiar creencias	Sesgo contra la evidencia de disconformidad	Mediante la presentación de algunas imágenes se entrena a los pacientes en no mantener juicios cerrados sobre las situaciones hasta no contar con la suficiente evidencia y a mantener una actitud abierta frente a la posibilidad de estar equivocados.
4	4. Empatizar I	Teoría de la mente	Se discute la relevancia de la lectura de emociones y expresiones faciales para la toma de decisiones y su importancia en el razonamiento social. Se anima a mantener una actitud abierta ante las equivocaciones.
5	Memoria	Exceso de confianza en los errores de memoria	Se discuten los factores que afectan la memoria y se dan ejemplos comunes de falsos recuerdos. Se entrena en diferencias memorias verdaderas y falsas mediante la heurística de la viveza (qué tan vívido es un recuerdo).
6	Empatizar II	Teoría de la mente/necesidad de cierre	Se discuten diferentes aspectos que pueden llevar a una mal interpretación del otro, como la entonación y el contexto. Se presentan situaciones en donde no se puede sacar una conclusión definitiva.
7	7. Saltar a conclusiones II	Salto a conclusiones	Se enfatizan los inconvenientes de la toma apresurada de decisiones.
8	8. La autoestima y el estado de ánimo	Autoestima y estado de ánimo	Se habla de síntomas depresivos, causas y tratamientos de la depresión. Se entrena en la identificación de patrones depresivos y se enseñan técnicas para cambiarlos

Cuadro 1. Resumen de los módulos del Entrenamiento Metacognitivo (EMC), tomado de Moritz *et al.* (2014).

6.2.5. Análisis estadístico

En el análisis estadístico descriptivo las variables cualitativas y ordinales se presentarán como frecuencias absolutas y relativas en porcentaje. Para las variables de carácter cuantitativo se indicarán los valores medios, desviación típica, cuartiles y valores máximo y mínimo. Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizarán

mediante la prueba U de Mann Whitney o la prueba de Wilcoxon para dos muestras relacionadas para comparaciones antes-después (intrasujeto) y no relacionadas para comparaciones entre grupos A y B, en caso de comparación con 2 categorías. Para establecer asociaciones entre variables cuantitativas en más de dos categorías o niveles se empleará la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes. Las comparaciones para variables ordinales y categóricas se realizarán mediante tablas de contingencia, aplicando la χ^2 con o sin corrección de continuidad, o la prueba exacta de Fisher, según proceda. Además, se realizará análisis exploratorio de asociación entre variables cuantitativas mediante la correlación lineal de Pearson. Se considerarán significativos los p-valor $<0,05$. Se utilizará el programa estadístico SPSS versión 15.0.

6.2.5.1. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra de estudio corresponde a un n total de 65 participantes con TMG en su mayoría diagnosticados de esquizofrenia según criterios de la CIE-10 (F.20-29), pertenecientes al Centro de rehabilitación Dr. Esquerdo de San Juan – Alicante. Para detalles sobre el cálculo de muestra ver nota a pie de página.¹). Para su realización se empleó el programa Ene 3.0 (Badiella Busquets y Pedromingo Marino, 2005).

¹ El tamaño de muestra para rechazar la ausencia de diferencias en las medias de los valores RLLP previos de la terapia y los posteriores a la terapia (prueba T de Student bilateral en muestras relacionadas), con una potencia del 80% y una significación del 5%, asumiendo una media en la evaluación de 8,3 unidades y en la fase post de 10,2 unidades, con una desviación típica conjunta de 4 unidades (García-Herranz *et al.*, 2014), y asumiendo pérdidas del 10% se precisaría reclutar 44 parejas de datos experimentales (quedarían 39 participantes evaluados antes y después de la terapia).

El tercer presupuesto sería rechazar la ausencia de diferencia entre las medias de diferencias antes-después en el valor RLLP según la terapia metacognitiva aplicada hubiera sido A o B. Se empleó la T de Student bilateral para muestras no relacionadas, aplicando una potencia del 80% y una significación del 5%, y unas pérdidas estimadas del 10%. Se consideró que la media de diferencias antes-después en tratamiento A fue de 1,5 unidades, y de 1,00 unidades para el tratamiento B, con una desviación conjunta en ambos grupos de 0,5, Bajo estos presupuestos se precisarían 42 participantes entre los 2 grupos, que tras las pérdidas quedarían 38 participantes antes-después.

7. RESULTADOS

7.1. Primer objetivo:

Descripción de las variables demográficas, variables clínicas, terapéuticas y psicométricas, y estado cognitivo basal del conjunto total de los participantes de estudio. Además compararemos los datos basales de los participantes que finalizan el estudio con los datos correspondientes a los que los abandonan prematuramente, indicando también todas las causas del abandono.

En la tabla 1, se muestran los datos relativos a los 65 participantes, que cumplieron todos los criterios de inclusión y no cumplieron ninguno de los de exclusión, y que consintieron libremente (y sus tutores, cuando fue el caso) en participar en el estudio.

Las edades de los participantes estuvieron entre 19 y 62 años. El 36,9% de la muestra fueron varones y el 63,1% mujeres, de todos ellos el 73,9% son solteros, y solo el 9,2% son casados, con el 16,9% separados, el 76,9% proceden del entorno urbano. Por otro lado, el 72,3% de la muestra solo tiene estudios primarios y el 13,9% tienen estudios secundarios y otro tanto superiores. Además, el 36,9% obtiene recursos económicos entre $300\text{€} \leq x \leq 599\text{€}$, y solo 4,6% recibe ingresos mayores que 999,00€, el resto poco más de un tercio tiene ingresos $<300\text{€}$.

Tabla 1. Frecuencias de las variables demográficas del grupo de estudio

CATEGORIAS	VARIABLES	n=65 N (%)	Estadísticos
Sexo	Femenino	41 (63,08%)	
	Masculino	24 (36,92%)	
Estado Civil	Soltero	48 (73,85%)	
	Casado	6 (9,23%)	
	Separado	11 (16,92%)	
Nivel de Estudios	Primaria	47 (72,31%)	
	Secundaria	9 (13,85%)	
	Superior	9 (13,85%)	
Ingresos (€/mes)	X < 300	21 (32,31%)	
	300 ≤ x ≤ 599	24 (36,92%)	
	600 ≤ x ≤ 999	17 (26,15%)	
	X > 999	3 (4,62%)	
Procedencia	Rural	15 (23,08%)	
	Urbano	50 (76,92%)	
Edad (años)	mínimo		19,00
	máximo		62,00
	Media (DT)		45,86 (10,87)
	Percentil 25		38,5
	50		47
	75		55

n= Tamaño muestral; N=número de casos de la categoría; DT=desviación típica.

Se puede apreciar en la tabla 2 que la mayoría de las pacientes padece de esquizofrenia con un 80%, seguida de trastorno del humor con un 20%. De la misma manera, referente a las enfermedades somáticas el 41,5% de los participantes padece del sistema metabólico endocrino. Los trastornos de la piel y tejido subcutáneo y del aparato músculo-esquelético ambos se presentan en el 18,5%. También, puede observarse un número mayor de diagnósticos que de participantes indicando que varios pacientes padecen más de un diagnóstico psiquiátrico y somático.

Tabla 2. Frecuencias de trastornos psiquiátricos y enfermedades somáticas diagnosticadas al grupo de estudio.

n=65 Clasificación CIE 10	N (%)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	
Esquizofrenia	52 (80%)
Trastorno del Humor	13 (20%)
Retraso Mental Leve	5 (7,7%)
Trastorno de la Personalidad	6 (9,2%)
Trastorno Neurótico Secundario a situaciones estresantes	3 (4,6)
Trastorno Inclinación Sexual	1 (2%)
ENFERMEDADES FÍSICAS	
Sistema Metabólico Endocrino	27 (41,5%)
Sistema Nervioso y de los Órganos Sensoriales	4 (6,2)
Aparato Respiratorio	5 (7,7)
Infecciones y Parasitarias	4 (6,2)
Sistema Circulatorio	2 (3,1%)
Piel y Tejido Subcutáneo	12 (18,5%)
Aparato Digestivo	3 (4,6%)
Aparato músculo-esquelético	12 (18,5%)
Sistema genitourinario	4 (6,2%)
Neoplasias	2 (3,1%)

n= Tamaño muestral; N= número de casos de la categoría

En la tabla 3 se pueden observar que todos los pacientes toman fármacos para el SNC. Los antipsicóticos son el tipo de psicofármaco más utilizado con un 98,5% seguido de los antiepilépticos con un 50,8% y los ansiolíticos con un 43,1%. Le siguen los antidepresivos con 33,9%, antiparkinsonianos 29,2% y los hipnóticos con 27,7%. Puede observarse que cada participante recibe más de una categoría de psicofármacos, indicando la existencia de **politerapia psiquiátrica**. Por otro lado los fármacos más

utilizados para las patologías somáticas son para el aparato cardiovascular (Grupo C) en un 23,1% y para aparato digestivo y metabolismo (Grupo A) en 29,2%.

Tabla 3. Frecuencias de participantes que al inicio del estudio recibían medicamentos clasificados en los distintos Grupos de Medicamentos ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química).

n=65	GRUPOS ATC	Nº USUARIOS
A	Aparato digestivo y metabolismo	19 (29,2%)
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	8 (12,3%)
C	Aparato Cardio Vascular	15(23,1%)
D	Dermatológico	2 (3,1%)
G	Genitourinario	5 (7,7%)
H	Hormonas, excepto sexuales e insulina	1 (1,5%)
J	Antiinfecciosos	2 (3,1%)
L	Antineoplásicos e inmunomoduladores	6 (6,2%)
M	Músculo Esquelético	1 (1,5%)
N	Sistema Nervioso	65 (100%)
R	Aparato Respiratorio	3 (4,6%)
	SUBGRUPOS N	
N02	Analgésicos	5 (7,7%)
N03	Antiepilépticos	33 (50,8%)
N04	Antiparkinsonianos	19 (29,2%)
N05A	Antipsicóticos	64 (98,5%)
N05B	Ansiolíticos	28 (43,1%)
N05C	Hipnóticos y sedantes	18 (27,7%)
N06A	Antidepresivos	22 (33,9%)

N= Sistema Nervioso Central, n= Tamaño muestral

La tabla 4 muestra que la distribución de dosis de medicamentos para el sistema nervioso central (SNC) que recibían los participantes al iniciar el estudio, la media (desviación típica) del grupo de antipsicóticos N05A fue 2,53 (1,83) DDD (Dosis Diaria Definida) y un 75% recibe una dosis de $\geq 3,83$ DDD. Así mismo, también se observa una alta carga anticolinérgica que agrupa a varios medicamentos psiquiátricos y no psiquiátricos, con una media de 2,80 (1,16) unidades (U) de la escala Drug Burden Index (DBI), en que el 75% recibe 3,52 U o más. También, la carga benzodiazepínica muestra una media de 21,16 (25,38) mg equivalentes de diazepam.

Tabla 4. Distribución de dosis media en DDD de los distintos subgrupos de medicamentos para el SNC (Grupo N) que recibían los participantes al inicio del estudio (línea basal).

GRUPO N n=65	PRE-TRATAMIENTO						
	Media (DT)		Min.	Max.	Percentiles		
					25	50	75
N02 -analgésicos	0,06	(0,21)	0	1	0	0	0
N03 -antiepilépticos	0,48	(0,7)	0	2,91	0	0,13	0,705
N04 -antiparkinsonianos	0,13	(0,25)	0	1,33	0	0	0,2
N05A-antipsicóticos	2,53	(1,84)	0	8,1	1,085	2,33	3,83
N05B - ansiolíticos	0,60	(0,97)	0	3,75	0	0	1
N05C - hipnóticos	0,38	(0,68)	0	2	0	0	0,875
N06A-antidepresivos	0,50	(0,90)	0	4	0	0	1
Benzodiacepinas (en mg equivalentes de diazepam)	21,16	(25,38)	0	129,9	5	15	25
Carga anticolinérgica (en puntuaciones DBI)	2,80	(1,16)	0	5,44	1,97	2,76	3,52

N (Grupo de Fármacos del Sistema Nervioso Central), (DT) (Desviación Típica), N02 (Analgésicos), N03 (Antiepilepticos), N04 (Antiparkinsonianos), N05A (Antipsicóticos), N05B (Ansiolíticos), N05C (Hipnóticos y Sedantes), N06A (Antidepresivos).

Con referencia a las pruebas psicométricas que miden la depresión, autoestima, síntomas psicóticos, ansiedad y atención, los datos se muestran mas abajo en la tabla 5. En el inventario de Beck, los resultados indican que el 75% obtiene una puntuación ≥ 13 correspondiente a una depresión de gravedad moderada, aunque se observa que la puntuación máxima es 22 indicando que también existe una depresión grave.

Paralelamente, los resultados correspondientes al Test de Ansiedad STAI se aprecia que el percentil 50 de las dos variables estado (como una condición emocional transitoria) y rasgo (como una propensión ansiosa relativamente estable) son 5 y 6 respectivamente, el primero de ellos está medio punto más bajo de la media 5,5 y 2 decatipos de la población en general, dato considerado dentro de normalidad, en cambio la variable rasgo está medio punto más arriba de la media, siendo ligeramente más ansiosos como característica relativamente estable.

Así mismo, según los datos arrojados por la escala de Rosenberg (RSE) que mide la autoestima, el 25% de la muestra presenta una baja autoestima con una puntuación ≤ 26 , sin embargo la media se corresponde con una autoestima normal con puntuación es de 30. Los resultados de la escala BPRS muestra una gravedad severa con

una puntuación máxima de 39 y el 75% tiene una puntuación menor igual de 10,5 correspondiente a una leve gravedad.

De manera análoga los resultados del Test Stroop presentan una media del Índice de Interferencia del 1,5 (8,6), puntuación que está por debajo de la media normativa de la población española de 2,7 (9,5). Por otro lado, los resultados del SCIP-S, también indicados en la Tabla 5, indican que el valor medio (DT) para el aprendizaje verbal diferido (AVD) es de 40 (9) puntos, 10 puntos por debajo de la media 50 (10), confirmando los datos medios del TAVEC para la Memoria a Largo Plazo (MLP) (véase tabla 6).

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de las pruebas psicométricas BECK, RSE, BPRS, STAI, STROOP y SCIP correspondiente a la muestra de participantes en el pre-tratamiento.

VARIABLES DE SEGURIDAD PRE-TRATAMIENTO	Media (DT) n=65	Min.	Max.	Percentiles		
				25	50	75
BPRS	7,1 (7,0)	0	39	2	5	10,5
BECK DEPRESIÓN	8,0 (7,3)	0	22	2	6	13
STAI AE	5,2 (1,8)	2	10	4	5	6
STAI AR	5,9 (2)	2	10	4	6	7,5
RSE	30,2 (5,6)	16	40	26	30	35
VARIABLES PSICOMETRICAS - PRE-TRATAMIENTO						
STROOP II	1,5 (8,6)	-17,9	16,14	-4,9	1,24	8,405
SCIP_AVI	38,8 (8,4)	27	59	32	38	44
SCIP_MT	42,3 (10,1)	27	71	34	39	51
SCIP_FV	40 (10)	27	66	33	37	46
SCIP_AVD	40 (9)	27	60	32	40	47
SCIP_VP	46,9(11)	27	71	40	47	55
SCIP_TOTAL	38,2 (9,2)	27	59	29	37	45

DT) (Desviación Típica), Mín. (Mínimo), Max.(Máximo), BPRS (Escala breve de evaluación Psiquiátrica). Beck_depr. (Escala de Beck para la Depresión), STAI_AE (STAI Ansiedad Estado) STAI AR (STAI Ansiedad Rasgo), RSE, (RSE escala de Autoestima de Rosenberg), STROOP_II (STROOP Índice Interferencia), SCIP_AVI (Aprendizaje Verbal Inmediato), SCIP_MT (Memoria de Trabajo), SCIP_FV (Fluidez Verbal), SCIP_AVD (Aprendizaje Verbal Diferido), SCIP_VP (Velocidad de Procesamiento).

Los resultados indicados en la tabla 6 correspondientes a los estadísticos descriptivos en pre-tratamiento de las puntuaciones TAVEC, muestran que el empleo de estrategias seriadas corto plazo con media (DT) -0,1 (1,2) y largo plazo con media y 0,5 (0,9) son superiores al uso de estrategias semánticas. En este sentido, las medias (DT) de estrategias semánticas corto y largo plazo son -1,0 (0,7) y -1,2 (0,7) respectivamente, alejándose sustancialmente de la media 0 (1) de la población en general. De la misma manera los datos indicados para cada una de las variables restantes del TAVEC se encuentran entre -1 y -2 para el RI1°E (Recuerdo Inmediato Primer Ensayo), RTLA (Recuerdo Total Palabras Lista A), RI5°E (Recuerdo Inmediato tras el 5° Ensayo), RLCP (Recuerdo Libre Corto Plazo), RLLP (Recuerdo Libre a Largo Plazo), Rc/Clave_CP (Recuerdo con Clave Corto Plazo), Rc/Clave_LP (Recuerdo con Clave Largo Plazo). Además, los datos reflejan un alto índice de sesgo (tendencia a contestar “sí” o contestar “no” en fase del reconocimiento diferido) con media (DT) 0,5 (1,8), también los índice 5 (Recuerdo con Clave Corto Plazo Frente al Recuerdo con Clave Largo Plazo) e índice 7 (Recuerdo con Clave Largo Plazo frente al Recuerdo Libre Largo Plazo) con media (DT) 0,5 (1,8) y 0,4 (2,2) presentan una elevada desviación. Por otro lado, las intrusiones RL (Recuerdo libre corto y largo plazo) con media (DT) 0,1 (1,1) estaría casi dentro de la normalidad, sin embargo las intrusiones en Rc/Clave C/P y L/P (Recuerdo con clave corto y largo plazo) con media (DT) 1 (1,8) presentan una elevada desviación.

Además, los datos de los índices de primacía y recencia, indican que los pacientes recuerdan más las primeras y los últimas palabras con media (DT) de 0,53 (1,6) y 0,3 (1,8) respectivamente. Y en el índice de la región media indica poco recuerdo en esa zona con media (DT) -0,8 (1,9).

Es así como la media de la variable Recuerdo Libre a Largo Plazo (RLLP) en la muestra total toma un valor promedio de -2,0 (1,2) e indica que se encuentran al final de la cola izquierda con una dispersión similar a la población general. EL valor -1 en la media de la muestra indica que esta se encuentra separada del valor medio de la población general, 1 desviación típica de esta, el deterioro es menor que el de las variables anteriores y con una dispersión similar que en la población general. Las

variables con desviación típica (de la muestra) de 2 presentan una dispersión mayor que en la población general.

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de las variables psicométricas TAVEC en el pre-tratamiento.

TAVEC Variables Psicométricas	n=65 PRE TRATAMIENTO					
	Media (DT)	Min.	Max.	Percentiles		
				25	50	75
RII°E	-1,5 (1)	-4	1	-2	-1	-1
RTLA	-1,8 (1,4)	-5	3	-3	-2	-1
RI5°E	-2,2 (1,6)	-5	3	-3	-2	-1
RLCP	-1,8(1,1)	-4	1	-3	-2	-1
RLLP	-2,0 (1,2)	-5	1	-3	-2	-1
ESem_RI	-1,1 (0,8)	-4	2	-1	-1	-1
ESer_RI	-0,1(1,1)	-2	4	-1	0	0
Esem_CP	-1,0 (0,7)	-2	1	-1	-1	-1
ESer_CP	-0,1 (1,2)	-2	5	-1	-1	0
Esem_LP	-1,2 (0,7)	-2	1	-2	-1	-1
Eser_LP	-0,5 (0,9)	-2	4	-1	-1	0
Rc/Clave_CP	-2(1,3)	-5	1	-3	-2	-1
Rc/Clave_LP	-2,1 (1,4)	-5	0	-3	-2	-1
LA_Reconoc	-0,8 (1,6)	-5	2	-1	-1	0
Discrimin	-1,7 (1,8)	-5	2	-3	-2	-1
Indice de Sesgo	0,5 (1,8)	-3	3	0	1	2
Indice 5	(0,5 (1,8)	-3	5	-1	0	1,5
Indice 7	(0,4 (2,2)	-5	5	-1	0	2
Intrusiones RL_RI C/P y L/P	0,1 (1,1)	-1	4	-1	0	1
Intrusiones RC/Clave C/P y L/P	1 (1,8)	-1	5	0	1	2
Perseveraciones	-0,53 (0,8)	-1	2	-1	-1	0
Indice Primacia	0,53 (1,6)	-2	4	-1	1	1
Indice Media	-0,8 (1,9)	-5	3	-2	0	0
Indice Recencia	0,3 (1,8)	-4	5	-1	0	1

(DT) (Desviación Típica), Min. (Mínimo), Max. (Máximo), RII°E (Recuerdo Inmediato 1° Ensayo), RTLA (Recuerdo Total Palabras Lista A), RI5°E (Recuerdo Inmediato 5° Ensayo), RLCP (Recuerdo Libre Corto Plazo), RLLP (Recuerdo Libre Largo Plazo), Esem_RI (Estrategias Semánticas Recuerdo Inmediato), Eser_RI (Estrategias Seriales Recuerdo Inmediato), Esem_CP (Estrategias Semánticas Corto Plazo), Eser_CP (Estrategias Seriales Corto Plazo), Esem_LP (Estrategias Semánticas Largo Plazo), Eser_LP (Estrategias Seriales Largo Plazo), Rc/Clave_CP (Recuerdo con Clave Corto Plazo), Rc/Clave_LP (Recuerdo con Clave Largo Plazo), LA_Reconoc (Lista Acierto Reconocimiento), Discrimin (Discriminación), Indice de Sesgo (Tendencia a contestar SI o responder NO en fase del Reconocimiento), Indice 5 -Rc/Clave_CP frente Rc/Clave_L/P (Recuerdo con Clave Corto Plazo Frente al Recuerdo con Clave Largo Plazo), Indice 7 - Rc/Clave_L/P frente al RLLP (Recuerdo con Clave Largo Plazo frente al Recuerdo Libre Largo Plazo), Intrusiones RL_RI C/P y L/P (Recuerdo Libre en Recuerdo Inmediato, Corto Plazo y Largo Plazo), Intrusiones RC/Clave C/P y L/P (Recuerdo con Clave Corto Plazo y Largo Plazo).

En la tabla 7 indicada al final de las figuras, se muestra que los que abandonaron el estudio eran más jóvenes $p=0,037$. También se observa que los que abandonaron el estudio en comparación con los que NO abandonaron difieren en el uso de medicamentos del grupo N04 (Antiparkinsonianos), N05C (Hipnóticos y Sedantes) y N06A (Antidepresivos), los que abandonaron el estudio recibieron mayores dosis de estos medicamentos según los datos medios 0,4 (0,3); 1,3 (0,4) y 2 (1,5) con valor $p=0,001$; $p=0,055$ y $p=0,007$ respectivamente (véase figuras desde 1 a la 4).

Además, se halló peor estado cognitivo basal de los que abandonaron según las puntuaciones medias del TAVEC en RLCP (Recuerdo Libre Corto Plazo), RLLP (Recuerdo Libre Largo Plazo), Esem_RI (Estrategias Semánticas Recuerdo Inmediato) y Discrimin (Discriminación) respecto a las medias (DT) -2,6 (1,1); -3 (1,1); -1,8 (0,9); -2,6 (2) y $p=0,012$; $p=0,011$; $p=0,002$; $p=0,034$ (véase figuras desde la 1 a la 8).

Figura 1. Diferencia de edad en los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento

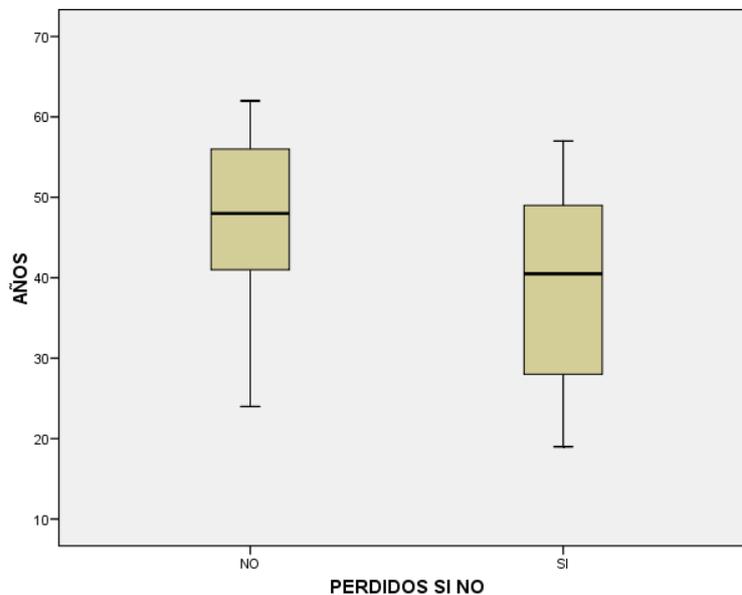


Figura 2. Diferencias en dosis en N04 (antiparkinsonianos) entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.

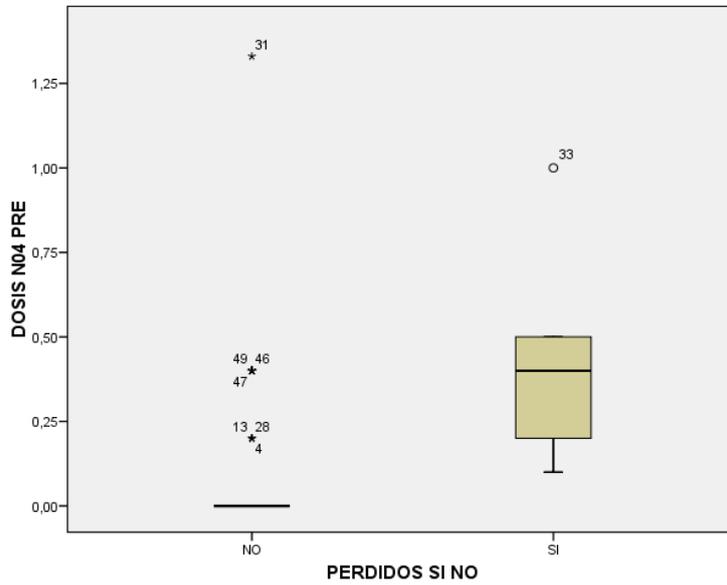


Figura 3. Diferencia en dosis en N05C (hipnóticos y sedantes) entre participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.

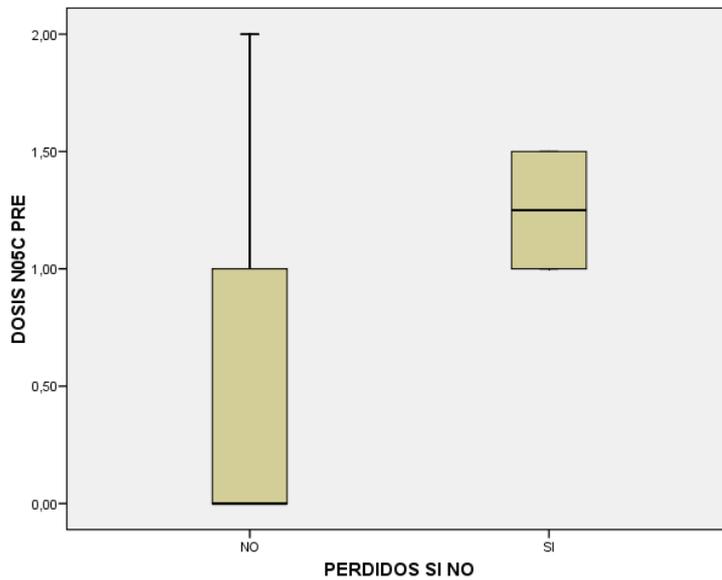


Figura 4. Diferencia en dosis en N06A (antidepresivos) entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.

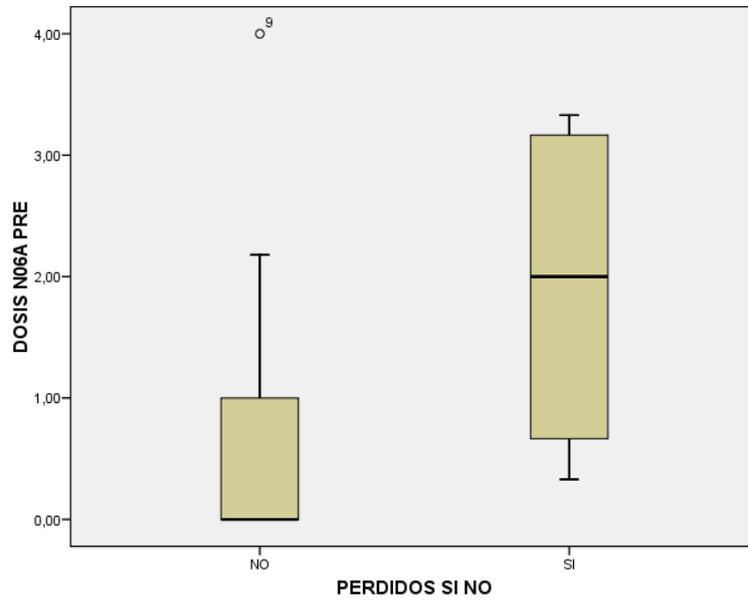


Figura 5. Diferencia en RLCP del TAVEC entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.

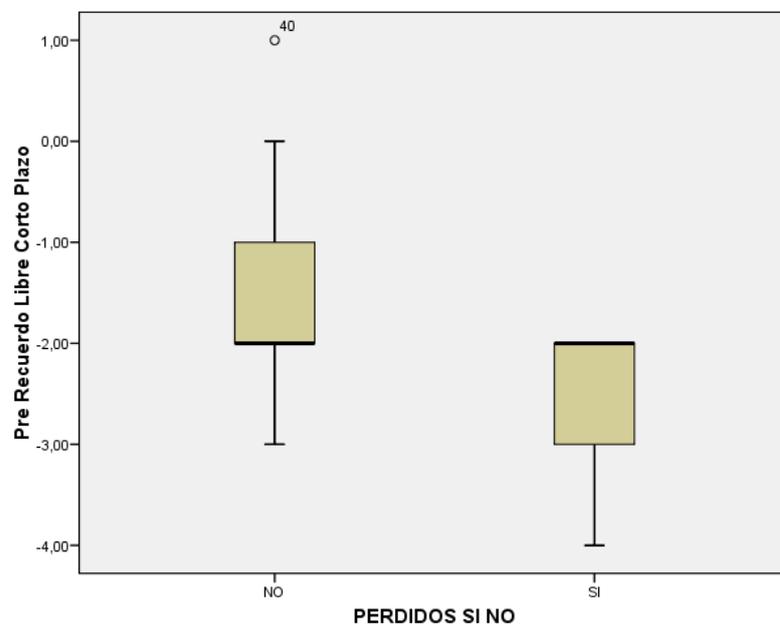


Figura 6. Diferencia en RLLP del TAVEC entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.

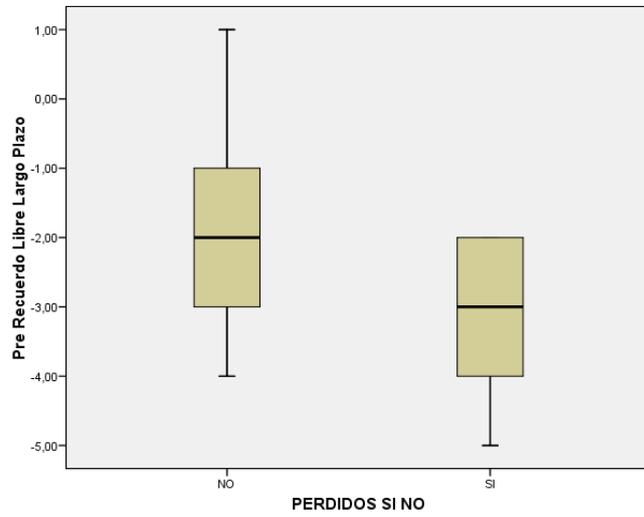


Figura 7. Diferencia en el uso de Esem_RI del TAVEC entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.

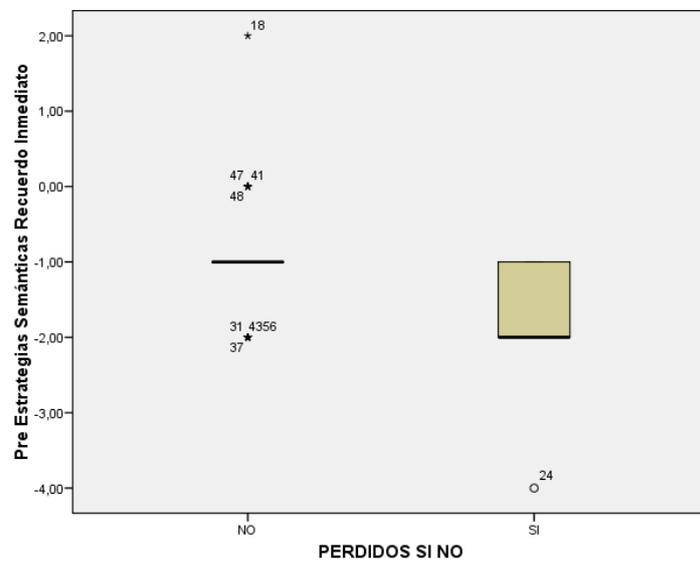


Figura 8. Diferencia en discriminación del TAVEC entre los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.

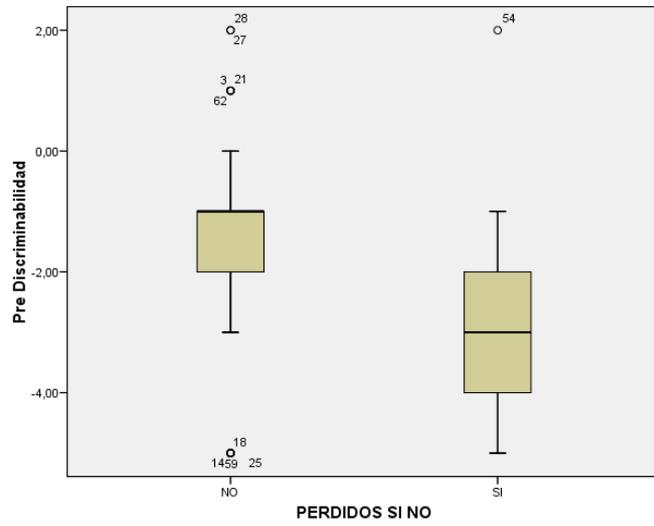


Tabla 7. Estadísticos descriptivos en la edad, grupo de psicofármacos y variables psicométricas TAVEC respecto a los que abandonaron y los participantes que terminaron el estudio y su diferencia mediante la U de Mann-Whitney.

VARIABLES n=65	PERDIDOS	PRE-TRATAMIENTO						U de Mann-Whitney	Z	Sig. Asintót. (bilateral)
		Media (DT)	Min.	Max.	Cuartiles					
					25	50	75			
EDAD										
AÑOS	SI	39 (13,2)	19	57	27,5	41	50	194,5	-2,09	0,037
	NO	48 (9,7)	24	62	41	48	56			
GRUPO N DE PSICOFÁRMACOS DEL SNC										
N04	SI	0,4 (0,3)	0,1	1	0,1	0,1	0,18	37,5	-3,69	0,001
	NO	0,1 (0,2)	0	1,33	0	0	0			
N05C	SI	1,3 (0,4)	1	1,5	1	1,3	0	17,5	-1,921	0,055
	NO	0,4 (0,7)	0	2	0	0	1			
N06A	SI	2 (1,5)	0,33	3,33	0,5	2	3,25	31	-2,71	0,007
	NO	0,5 (0,8)	0	4	0	0	1			
TAVEC										
RLCP	SI	-2,6 (1,1)	-3	1	-3,3	-2	-2	136	-2,514	0,012
	NO	-1,6(1,1)	-3	1	-2,5	-2	-1			
RLLP	SI	-3 (1,1)	-5	-2	-4	-3	-2	133,5	-2,554	0,011
	NO	-1,8 (1,2)	-4	1	-3	-2	-1			
Esem_RI	SI	-1,8 (0,9)	-4	-1	-2	-2	-1	130	-3,095	0,002
	NO	-1 (0,7)	-2	2	-1	-1	-1			
Discrimin	SI	-2,6 (2)	-5	2	-4	-3	-1,8	154	-2,124	0,034
	NO	-1,5 (1,8)	-5	2	-2	-1	-0,5			

(DT) desviación Típica, Min. (Mínimo), Max. (Máximo), N04 (Antiparkinsoniano), N05C (Hipnóticos y Sedantes), N06A (Antidepresivos), RLCP (Recuerdo Libre Corto Plazo), RLLP (Recuerdo Libre Largo Plazo), Esem_RI (Estrategias Semánticas Recuerdo Inmediato), Discrimin (Discriminación).

Por otra parte, en la Tabla 8 se observa una propensión diferencial en que los solteros se pierden más con un valor χ^2 5,665 (2 gl.) $p= 0,059$ y los más jóvenes tienen recursos económicos más bajos χ^2 8,411 (3 gl.) $p= 0,038$ (véase figuras de la 9 y 10).

Figura 9. Estado civil de los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.

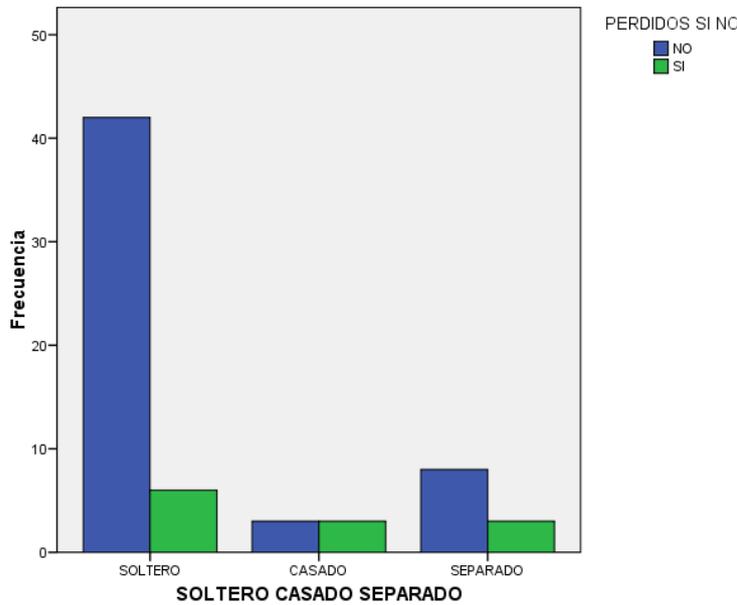


Figura 10. Recursos económicos de los participantes perdidos y no perdidos antes del tratamiento.

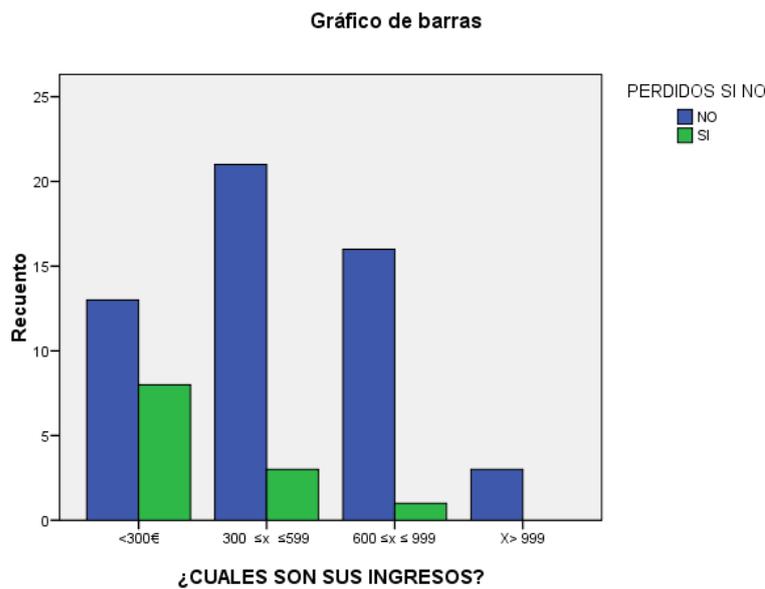


Tabla 8. Tabla de contingencia χ^2 de variables demográficas y su diferencia en los participantes que abandonaron y los que terminaron el estudio.

VARIABLES	PERDIDOS		TOTAL	χ^2	gl	Sig. Asintót. (bilateral)
	SI	NO				
Estado Civil						
Soltero	6	42	48	5,665	2	0,059
Casados	3	3	6			
Separado	3	8	11			
Total	12	53	65			
Recursos Económicos						
X < 300	8	13	21	8,411	3	0,038
300 ≤ x ≤ 599	3	21	24			
600 ≤ x ≤ 999	1	16	17			
X > 999	0	3	3			
Total	12	53	65			

7.2. Segundo Objetivo:

Para conocer el cambio en las capacidades cognitivas tras la aplicación de terapias metacognitivas, la selección de los pacientes que completan el estudio, y comparación en ellos los valores de las variables del TAVEC antes y después de aplicación de la terapia. Adicionalmente, después en las restantes variables.

Tras la aplicación de la terapia no se encontraron cambios estadísticamente significativos en las variables farmacológicas, y en las variables psicométricas solo se observaron diferencias en las puntuaciones STAI-ansiedad rasgo, índice de interferencia en la prueba STROOP, en el aprendizaje verbal inmediato y la memoria de trabajo en la prueba SCIP, y en la lista de reconocimiento del TAVEC.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la variable Recuerdo libre a largo plazo, entre el pre y el post-tratamiento, variable que se consideró en el cálculo del tamaño de muestra.

Las diferencias intrasujeto que se aprecia en la tabla 9 entre el antes y después de la aplicación del tratamiento se observa que el rasgo de ansiedad del STAI se normaliza en el pos-tratamiento con 5,5 (2) y una p=0,023, el Índice de Interferencia del Stroop en

el pos-tratamiento empeora con respecto al pre-tratamiento con media (DT) -1,7 (8,5) y $p=0,003$. Además, en el pos tratamiento se observa una mejor puntuación en el SCIP en el AVI (Aprendizaje Verbal Inmediato) y MT (Memoria de Trabajo) en comparación con el pre-tratamiento, con medias (DT) 41 (10,3) y 46 (11) con $p= 0,03$ y $0,044$ respectivamente. De la misma manera, la LA_Reconoc (Lista de Acierto del Reconocimiento) del TAVEC mejora en el pos-tratamiento con media (DT) -0,3 (1,1) y valor $p=0,019$ (véase figuras desde la 11 a la 15).

Figura 11. Comparación entre el pre y pos-tratamiento en el STAI-AR.

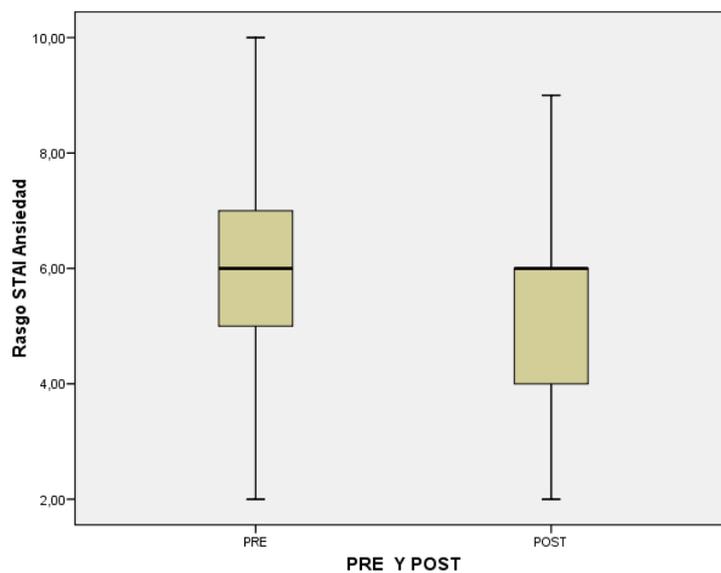


Figura 12. Comparación entre el pre-pos-tratamiento en STROOP-Índice Interferencia.

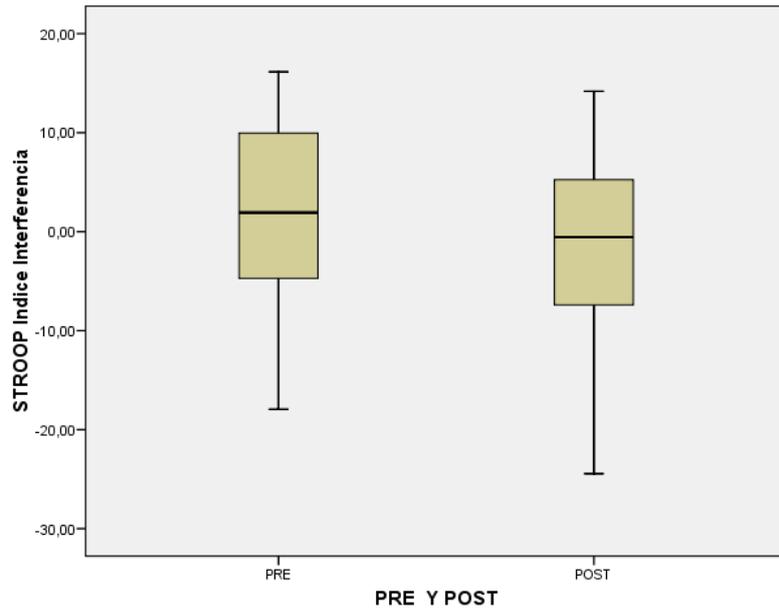


Figura 13. Comparación entre el pre-pos-tratamiento en el AVI (Aprendizaje Verbal Inmediato) del SCIP.

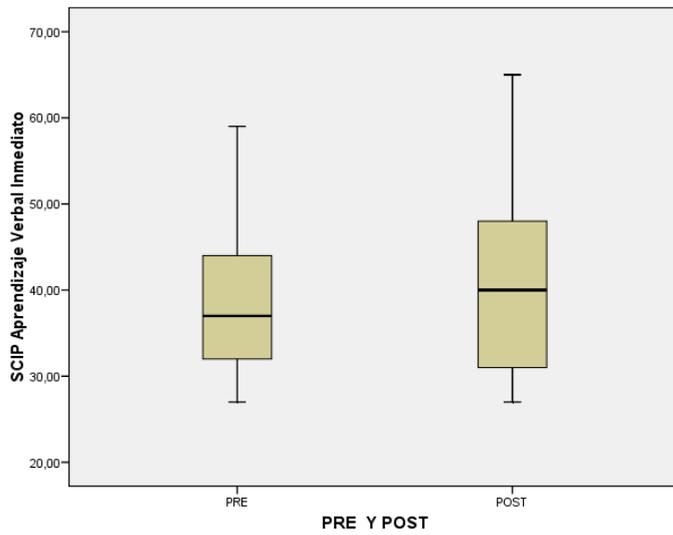


Figura 14. Comparación en rendimiento entre el pre-pos tratamiento en MT (memoria de ttrabajo) del SCIP.

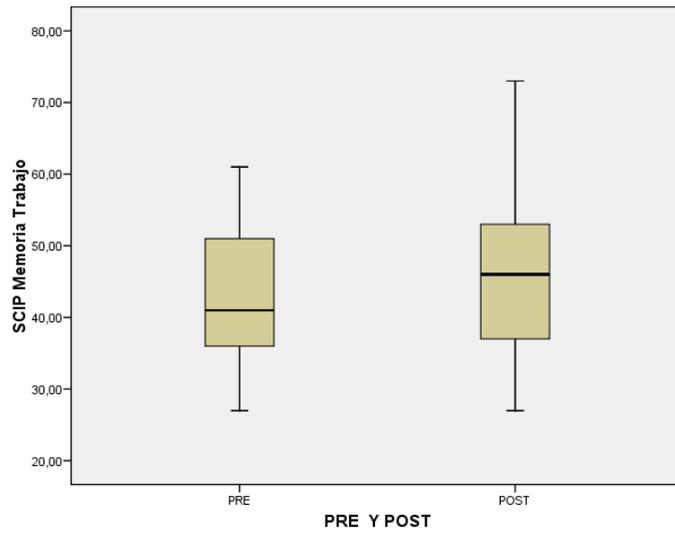


Figura 15. Comparación entre pre-pos tratamiento en LA-Recononc. del TAVEC.

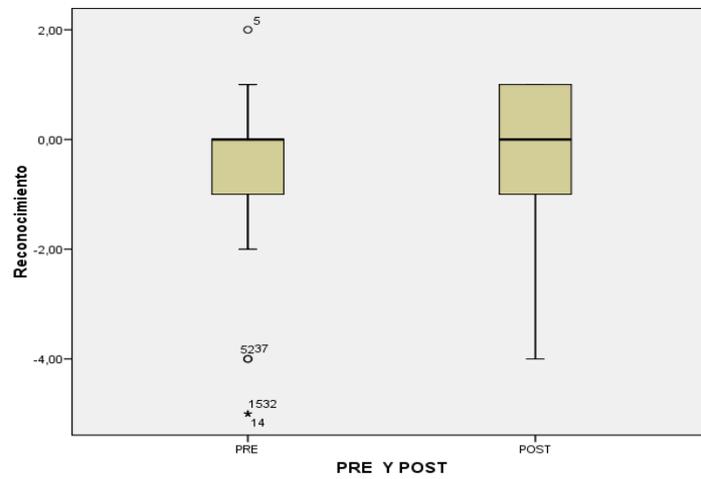


Tabla 9. Estadísticos descriptivos en las pruebas psicométricas STAI-AR, STROOP, SCIP y TAVEC en la comparación intrasujeto entre el antes y después de la aplicación de las intervenciones A y B mediante la prueba de Wilcoxon.

Variables Psicométricas	n=53 PRE TRATAMIENTO						n=53 POST TRATAMIENTO						Prueba de Wilcoxon	
	Media (DT)	Min.	Max.	Cuartiles			Media (DT)	Min.	Max.	Cuartiles			Z	Sig. Asintót. (bilateral)
				25	50	75				25	50	75		
STAI														
Ansiedad - Rasgo	6 (2)	2	10	4,5	6	7,5	5,5 (2)	2	9	4	6	7	-2,278(a)	0,023
STROOP														
Índice Interferencia	2 (9)	-17,9	16,1	-5	2	11	-1,7 (8,5)	-24,5	14,2	-7,69	-1	5	-2,970(a)	0,003
SCIP														
SCIP_AVI	39 (8,3)	27	59	32	37	44	41 (10,3)	27	65	31	40	48	-2,176(b)	0,03
SCIP_MT	43 (9,2)	27	61	36	41	52	46(11)	27	73	37	46	53	-2,017(b)	0,044
TAVEC														
LA_Reconoc	-0,8 (1,6)	-5	2	-1	0	0	-0,3 (1,1)	-4	1	-1	0	1	-2,344(a)	0,019

SCIP_AVI (Aprendizaje Verbal Inmediato), SCIP_MT (Memoria de Trabajo), LA_Reconoc (Lista Aciertos del Reconocimiento)

7.3. Tercer Objetivo:

Se compara el cambio post-pretratamiento obtenido en los dos grupos A y B de tratamiento. De esta manera, se determinará la variación (Post-pre = Cambio) en las capacidades cognitivas de los grupos de participantes A y B tras la intervención.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre grupos A y B en la variable Recuerdo libre a largo plazo, variable que se consideró en el cálculo del tamaño de muestra.

En los datos indicados en la tabla 10 (véase al final de las figuras) no se encontraron diferencias significativas en los cambios de los valores TAVEC tras la intervención, ni de las otras variables psicométricas, ni farmacológicas entre los grupos de tratamiento A y B. Sin embargo, se observó una tendencia favorable al Grupo A respecto al Rc/Clave_CP (Recuerdo con Clave Corto Plazo) del TAVEC con media (DT) 0,4 (1,35); versus -0,18 (1,18) en el grupo B, $p=0,055$ (véase figura 16).

Paralelamente, los datos arrojados en la tabla 11 (véase al final de las figuras) se halló que ambos grupos A y B difieren en el Índice de Sesgo del TAVEC (Tendencia a contestar “sí” o contestar “no” en la fase de reconocimiento), con mayor sesgo en el grupo B con media (DT) 0,67 (2,1) frente a -0,9 (2,4) frente al grupo A, siendo la

diferencia estadísticamente significativa $p=0,013$ (véase figura 17). Por otra parte aunque no se observaron diferencias en los índices 5 y 7 en ambos grupos, si se observan elevadas desviaciones (véase figuras 18 y 19).

Con respecto a las intrusiones en el Rc/Clave C/P y L/P, ambos grupos A y B difieren ligeramente con media (DT) $-1,2 (1,6)$ y $-0,2 (1,6)$ ($p=0,06$) pero esta diferencia no es significativa. La misma situación se observó con las perseveraciones, los grupos A y B obtuvieron media de $-0,3 (1)$ y (DT) $0,2 (0,9)$ ($p=0,069$) pero sin diferencia significativa. También, en el índice de recencia existe una ligera tendencia a recordar más las últimas palabras de la lista de aprendizaje en el grupo A que en el grupo B con media (DT) $1,5 (2,8)$ y $0,2 (2,3)$ aunque no hay diferencias estadísticas entre ambos ($p=0,089$) (Véase figuras 20, 21, 22). Además, en la figura 23 se aprecia de forma conjunta del efecto de primacía, media y recencia del TAVEC en cada grupo A y B respecto al cambio sin diferencias significativas en rendimiento.

De la misma manera, en la tabla 12 (véase al final de las figuras) de RSE (Escala Autoestima) se observa una tendencia a la diferencia estadística entre los grupos, con mejor autoestima el grupo A con media (DT) $1,6 (4,3)$ frente a un ligero empeoramiento en el grupo B con media $-0,4 (3,3)$ $-p=0,057$ (véase figura 24).

Figura 16. Rendimiento de ambos grupos A y B en Rc_Clave CP del TAVEC respecto al cambio.

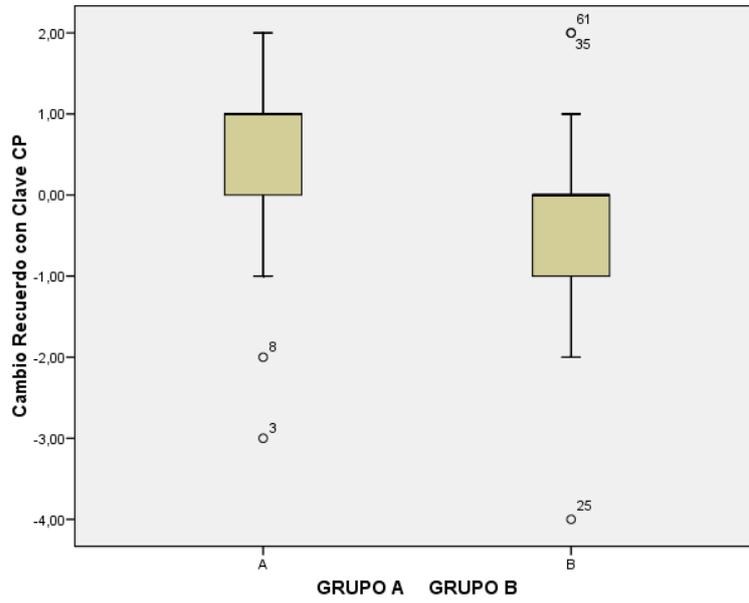


Figura 17 Índice de Sesgo del TAVEC en cada grupo A y B respecto al cambio.

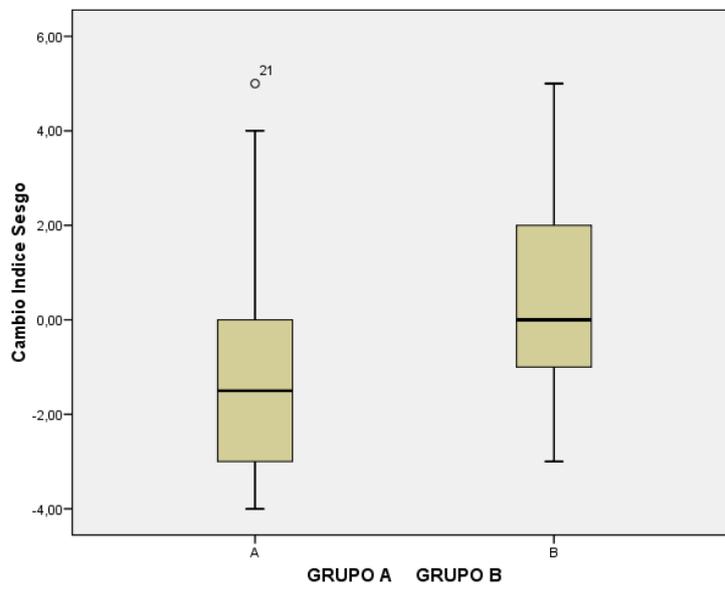


Figura 18. Índice 5 (Rc/Clave C/P frente al Rc/Clave L/P) del TAVEC en cada grupo A y B en el cambio.

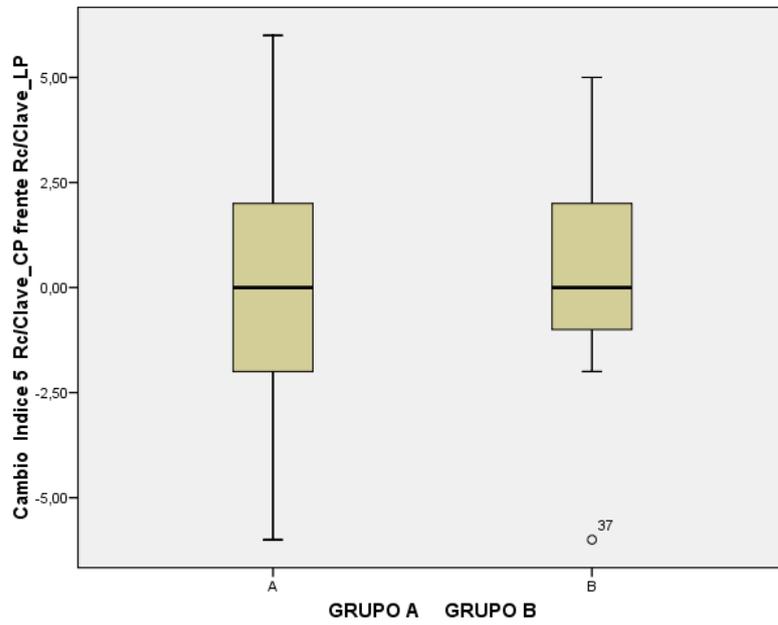


Figura 19. Índice 7 (Rc/Clave L/P frente RLLP) del TAVEC en cada grupo A y B en el cambio.

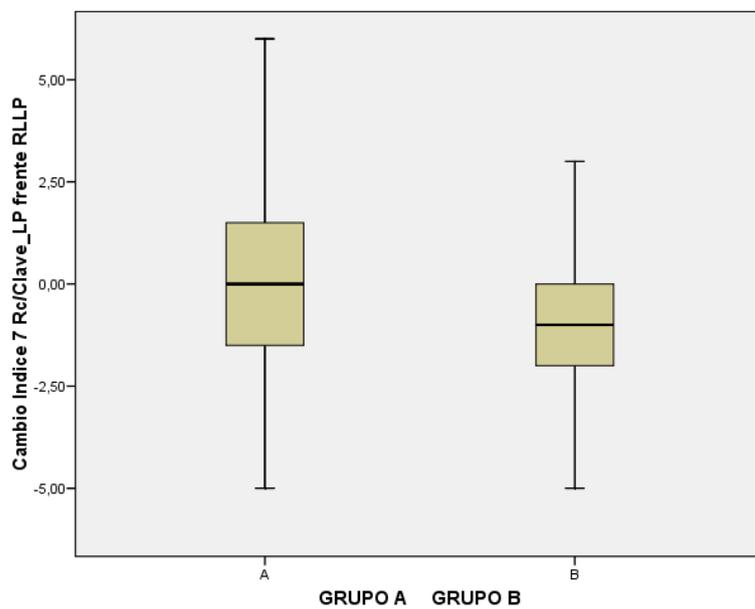


Figura 20. Total Intrusiones en Rc/Clave RI, C/P y L/P del TAVEC en cada grupo A y B en el cambio.

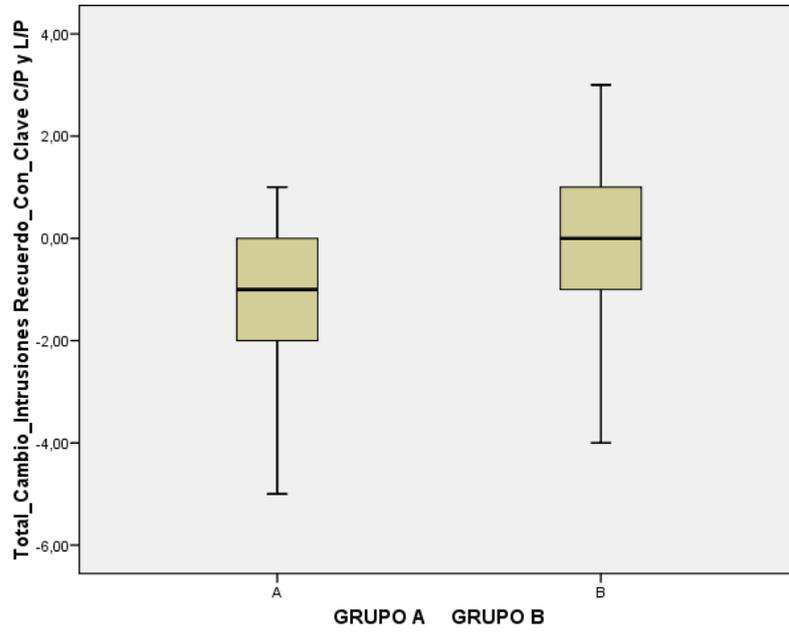


Figura 21. Total de perseveraciones del TAVEC en cada grupo A y B respecto al cambio.

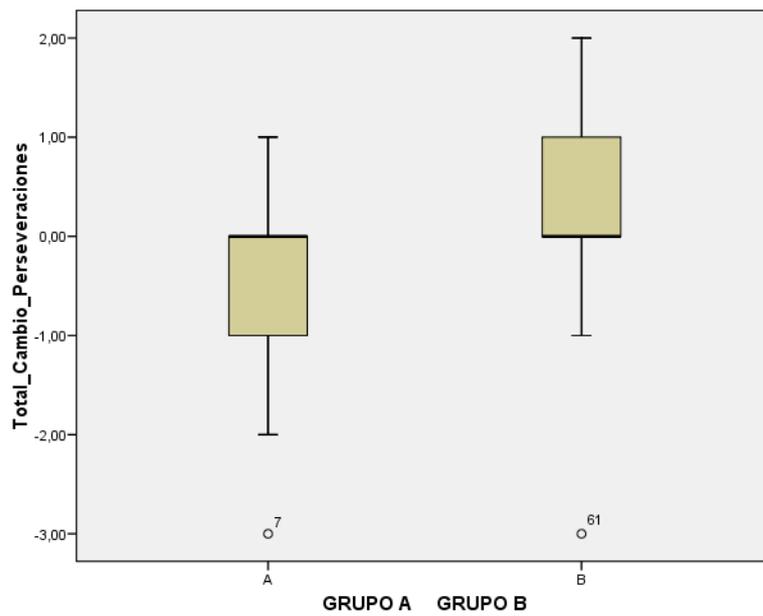


Figura 22. Índice de Recencia del TAVEC en cada grupo A y B respecto al cambio.

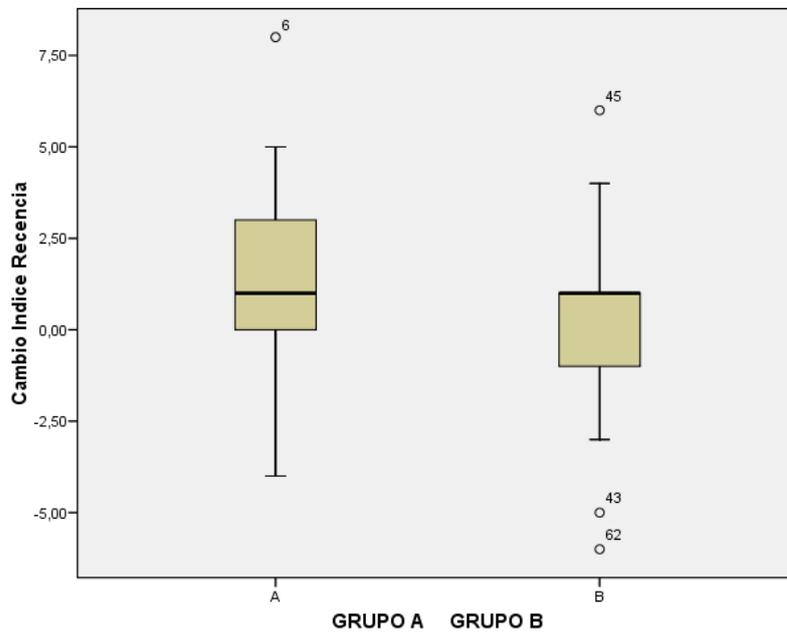


Figura 23. Efecto de primacía, media y recencia del TAVEC en cada grupo A y B respecto al cambio.

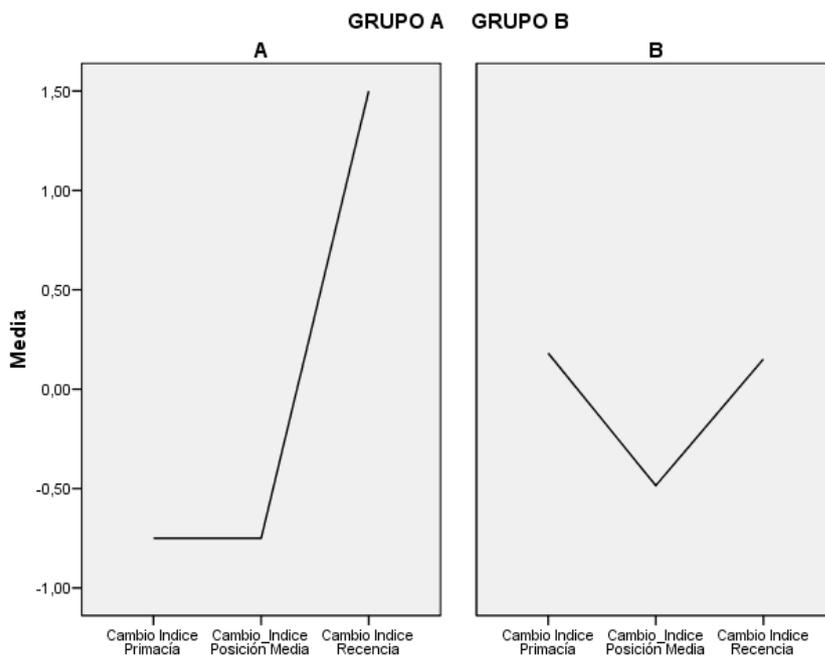


Figura 24. Comparación en RSE -Autoestima (Escala de Rosenberg) en ambos grupos A y B respecto al cambio.

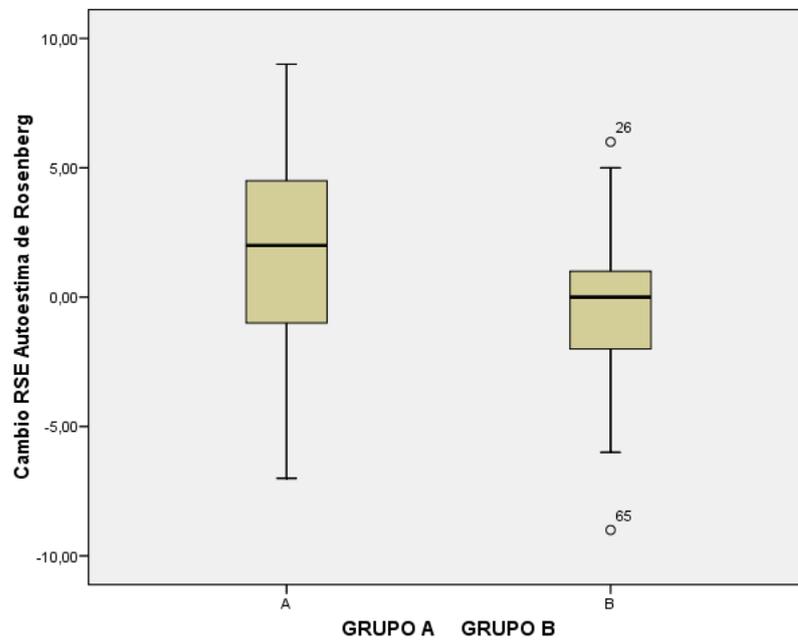


Tabla 10. Estadísticos descriptivos del cambio en las puntuaciones TAVEC y su comparación en ambos grupos A y B mediante la prueba de U de Mann Whitney en situación tras la terapia.

Variable TAVEC	Grupo Tratamiento	PRE-POST = CAMBIO Cuartiles						U de Mann- Whitney	Z	Sig. Asintót. (bilateral)
		Media (DT)	Min	Max	25	50	75			
RI1°E	A	0 (1,21)	-2	2	-1	0	1	296	-0,645	0,519
	B	0,24 (1,25)	-2	4	-1	0	1			
RTLA	A	-0,2 (1,80)	-6	2	-1	0	1	318	-0,23	0,818
	B	0 (1,44)	-5	3	-0,5	0	1			
RI5°E	A	0,4 (2,37)	-4	5	-1	0	1	319	-0,209	0,835
	B	-0,03 (1,70)	-7	3	-1	0	1			
RLCP	A	0,35 (1,13)	-2	2	0	0	1	251	-1,517	0,129
	B	-0,18 (1,13)	-3	2	-1	0	0,5			
RLLP	A	0,35 (0,88)	-1	2	0	0	1	256	-1,426	0,154
	B	-0,12 (1,08)	-3	2	-1	0	1			
Esem_RI	A	-0,3 (0,80)	-3	1	-0,8	0	0	280,5	-1,146	0,252
	B	0 (0,79)	-2	3	0	0	0			
Eser_RI	A	-01 (1,77)	-4	5	-1	0	1	317	-0,25	0,803
	B	-0,18 (1,18)	-3	3	-1	0	0			
Esem_CP	A	0,05 (0,76)	-2	1	0	0	0,8	297	-0,733	0,463
	B	-0,03 (0,68)	-2	2	0	0	0			
Eser_CP	A	-0,85 (2,00)	-6	1	-1	0	0	302	-0,569	0,569
	B	-018 (1,3)	-2	3	-1	0	0			
Esem_LP	A	-0,1 (0,64)	-2	1	0	0	0	302,5	-0,57	0,569
	B	-0,18 (0,77)	-2	1	-1	0	0			
Eser_LP	A	-0,2 (1,47)	-5	2	-0,8	0	0	327	-0,059	0,953
	B	-0,09 (0,98)	-3	2	-1	0	0,5			
Rc/C_CP	A	0,4 (1,35)	-3	2	0	1	1	229	-1,921	0,055
	B	-0,18 (1,18)	-4	2	-1	0	0,5			
Rc/C_LP	A	0 (1,81)	-4	4	-1	0	1	314	-0,306	0,76
	B	0,30 (1,05)	-2	3	0	0	1			
LA_Reconoc	A	0,75 (2,27)	-5	5	0	0	2,5	311	-0,358	0,72
	B	0,45 (1,48)	-3	4	0	0	1,5			
Discrimin	A	0,6 (1,93)	-3	4	-0,8	1	2	292	-0,717	0,474
	B	0,24 (1,73)	-5	4	0	0	1			

(DT) (Desviación Típica), Min. (Mínimo), Max. (Máximo), RI1°E (Recuerdo Inmediato 1° Ensayo), RTLA (Recuerdo Total Palabras Lista A), RI5°E (Recuerdo Inmediato 5° Ensayo), RLCP (Recuerdo Libre Corto Plazo), RLLP (Recuerdo Libre Largo Plazo), Esem_RI (Estrategias Semánticas Recuerdo Inmediato), Eser_RI (Estrategias Seriales Recuerdo Inmediato), Esem_CP (Estrategias Semánticas Corto Plazo), Eser_CP (Estrategias Seriales Corto Plazo), Esem_LP (Estrategias Semánticas Largo Plazo), Eser_LP (Estrategias Seriales Largo Plazo), Rc/Clave_CP (Recuerdo con Clave Corto Plazo), Rc/Clave_LP (Recuerdo con Clave Largo Plazo), LA_Reconoc (Lista Acierto Reconocimiento), Discrimin (Discriminación).

Tabla 11. Estadísticos descriptivos del cambio en puntuaciones TAVEC y su comparación en ambos grupos A y B mediante la prueba de U de Mann Whitney en situación tras la terapia.

Variable TAVEC	Grupo Tratamiento	PRE-POST = CAMBIO Cuartiles						U de Mann-Whitney	Z	Sig. Asintót. (bilateral)
		Media (DT)	Min	Max	25	50	75			
Indice de Sesgo	A	-0,9 (2,4)	-4	5	0	1	2	196	-2,2	0,013
	B	0,67 (2,1)	-3	5	-1	0	2			
Indice 5	A	-0,1 (3,3)	-6	6	-2,5	0	2	308,5	-0,401	0,688
	B	0,4 (2)	-6	5	-1	0	2			
Indice 7	A	0,15 (2,7)	-5	6	-1,75	0	2	247,5	-1,532	0,125
	B	-0,9 (1,8)	-5	3	-2	-1	0			
Intrusiones RL: RI C/P y L/P	A	-0,4 (1,2)	-3	2	-1	0	0	277	-1,037	0,3
	B	-0,03 (0,9)	-2	2	-0,5	0	0,5			
Intrusiones c/Clave C/P y L/P	A	-1,2(1,6)	-5	1	-2	-1	0	229,5	-1,882	0,06
	B	-0,2 (1,6)	-4	3	-1,5	0	1			
Perseveraciones	A	-0,3 (1)	-3	1	-1	0	0	241	-1,817	0,069
	B	0,2 (0,9)	-3	2	0	0	1			
Indice Primacía	A	-0,8 (3,1)	-8	6	-2,75	-0,5	1	262	-1,263	0,207
	B	0,2 (1,8)	-4	4	-1	0	1,5			
Indice Región Media	A	-0,8 (1,9)	-6	3	-1,75	-1	0	324,5	-0,103	0,918
	B	-0,5(2,7)	-5	6	-2	-1	1,5			
Indice Recencia	A	1,5 (2,8)	-4	8	0	1	3	238,5	-1,701	0,089
	B	0,2 (2,3)	-6	6	-1	1	1,5			

Indice de Sesgo (Tendencia a contestar SI o responder NO en fase del Reconocimiento), Indice 5 -Rc/Clave_CP frente Rc/Clave_LP(Recuerdo con Clave Corto Plazo Frente al Recuerdo con Clave Largo Plazo), Indice 7 - Rc/Clave_LP frente al RLLP (Recuerdo con Clave Largo Plazo frente al Recuerdo Libre Largo Plazo), Intrusiones RL C/P y L/P (Recuerdo Libre Corto Plazo y Largo Plazo), Intrusiones Rc/Clave C/P y L/P (Recuerdo con Clave Corto Plazo y Largo Plazo).

Tabla 12. Estadísticos descriptivos del cambio en puntuaciones RSE (Autoestima) y su comparación en ambos grupos A y B mediante la prueba U de Mann Whitney.

Variable n=53	Grupo Tratamiento	POST-PRE = CAMBIO Percentiles						U de Mann-Whitney	Z	Sig. Asintót. (bilateral)
		Media (DT)	Min	Max	25	50	75			
RSE_AUTOESTIMA	A	1,6 (4,3)	-7	9	-1	2	4,8	226,5	-1,907	0,057
	B	-0,4 (3,3)	-9	6	-2,5	0	1,5			

(DT) (Desviación Típica), Min. (Mínimo), Max. (Máximo) Rc/Clave_CP (Recuerdo con Clave Corto Plazo), RSE (Escala de Autoestima de Rosenberg)

7.4. Cuarto Objetivo:

Explorar las posibles asociaciones y correlaciones entre las variables cognitivas (Variables psicométricas del TAVEC) basales y cambio de estas tras el tratamiento metacognitivo, con el resto de variables, incluyendo el tipo de tratamiento metacognitivo.

Se encontraron diversas asociaciones y correlaciones estadísticamente significativas entre las variables TAVEC basales o pretratamiento y el resto de variables incluidas en el estudio (demográficas, diagnósticas, terapéuticas y psicométricas). Se presentan en las tablas 13, 14, 15, 16 y 17.

El recuerdo inmediato en el 1º ensayo (RI1ºE) fue mejor entre participantes en el estudio de sexo femenino que entre los de sexo masculino, y en personas con mayor nivel de formación que entre las de formación inferior. La puntuación STAI-ansiedad rasgo (STAI-AR) y las dosis en DDD de fármacos anticonvulsivantes (N03) correlacionaron negativamente con RI1ºE (véase figuras 25, 26, 27 y 28).

Figura 25. Comparación entre sexo femenino y masculino en el rendimiento Recuerdo Inmediato 1º ensayo del TAVEC - pre-tratamiento.

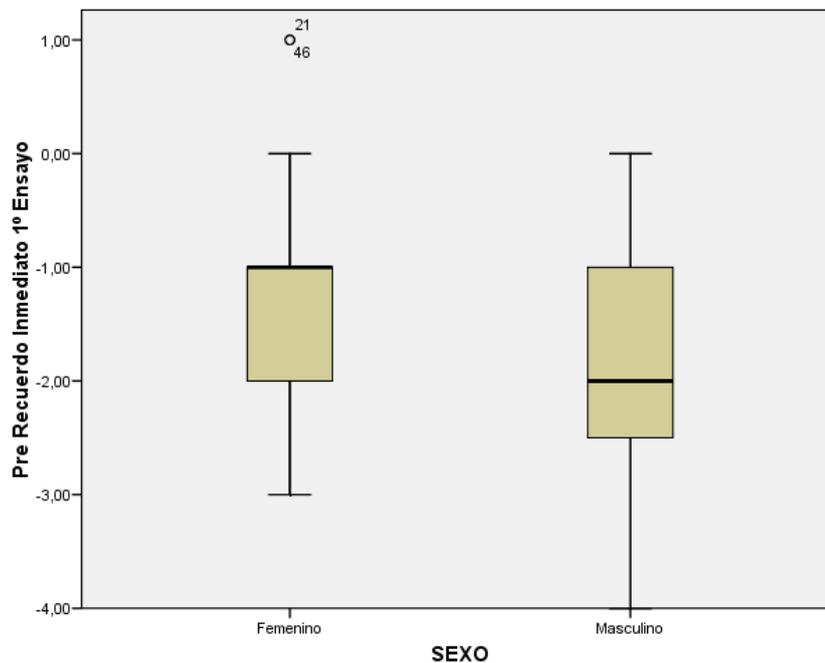


Figura 26. Comparación entre los niveles de estudios respecto al rendimiento en Recuerdo Inmediato 1º ensayo del TAVEC - pre-tratamiento.

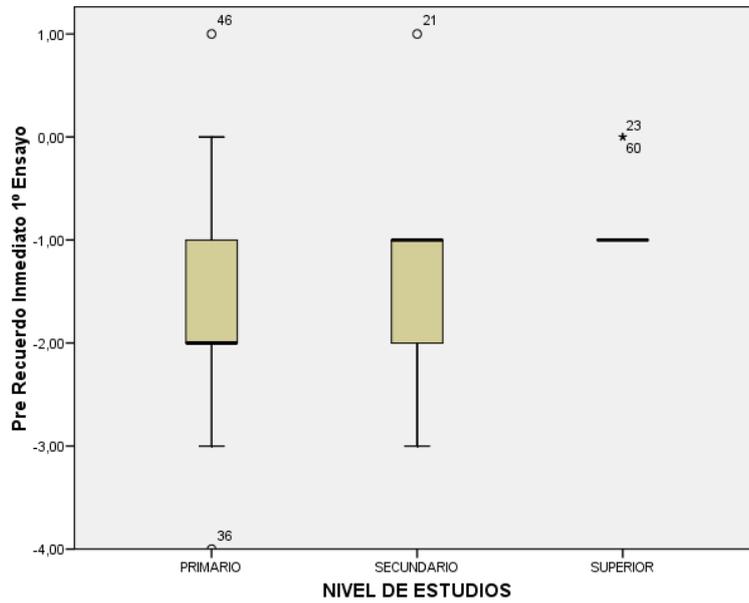


Figura 27. Asociación negativa entre el Recuerdo inmediato 1º ensayo del TAVEC y puntuación STAI ansiedad-rasgo - pre-tratamiento.

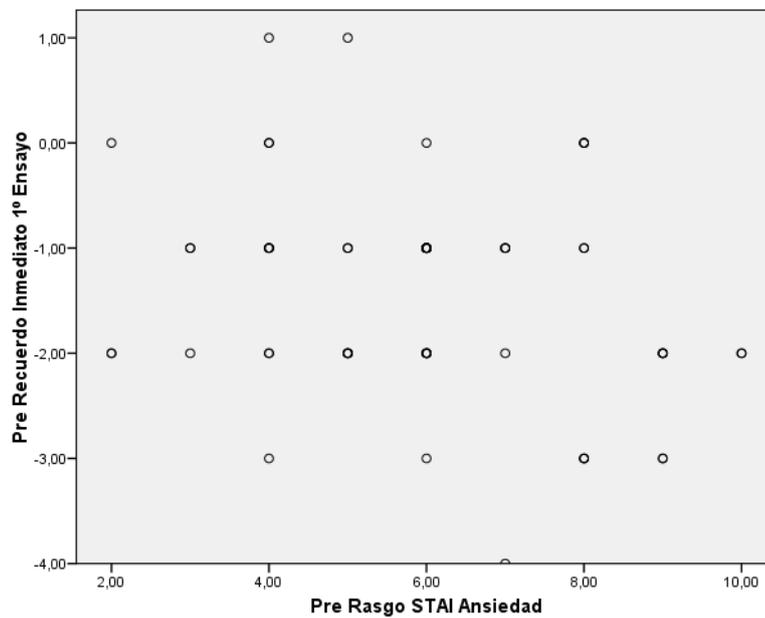
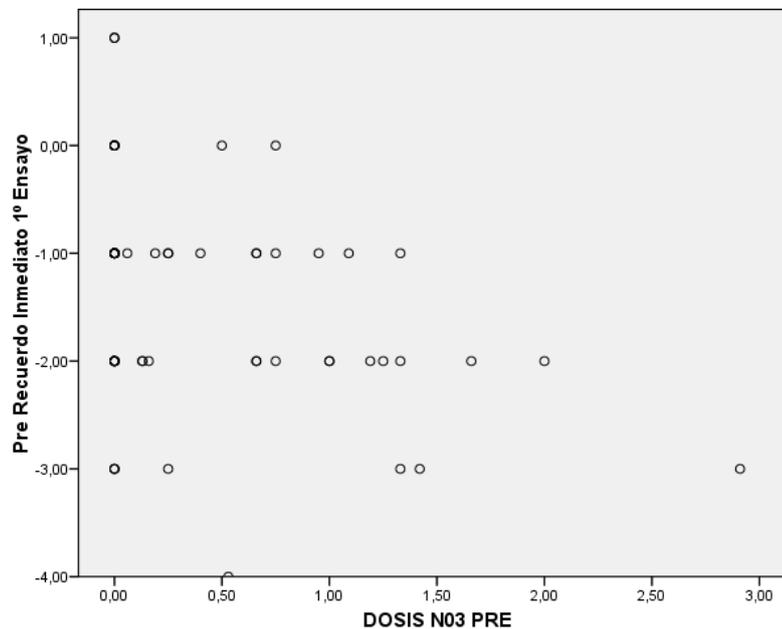


Figura 28. Asociación negativa entre el Recuerdo inmediato 1º ensayo del TAVEC y las dosis en DDD de fármacos anticonvulsivantes (N03) -Pre-tratamiento.



El recuerdo inmediato al 5º ensayo (RI5ºE) de nuevo fue mejor entre as personas con mayor nivel de formación que con las de menor nivel. En esta variable, los participantes con diagnósticos de enfermedades del aparato circulatorio puntuaron mejor que los que no los tenían, y por el contrario los que tenían diagnósticos del aparato genitourinario puntuaron peor que los que no los tenían (véase figuras 29, 30 y 31).

Figura 29. Comparación de participantes con diferentes niveles de estudios respecto al rendimiento en el recuerdo inmediato en el 5º ensayo del TAVEC - Pre-tratamiento.

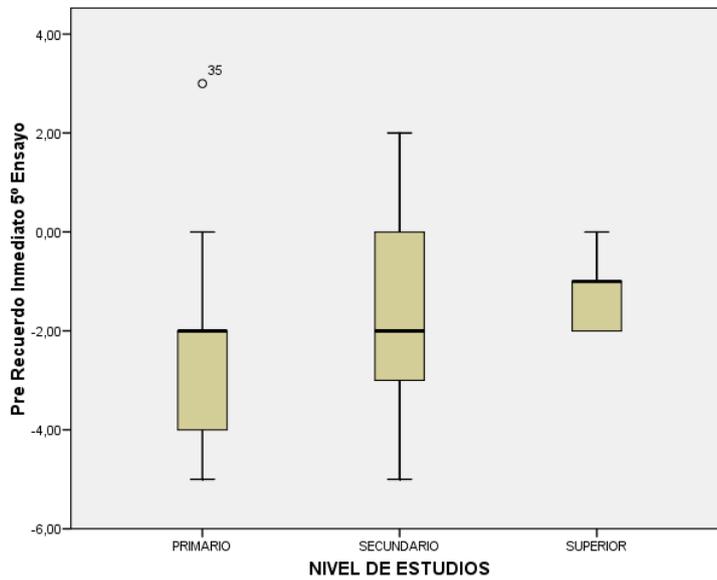


Figura 30. Comparación de participantes que padecen y no padecen enfermedad aparato circulatorio respecto al rendimiento en el recuerdo inmediato en el 5º ensayo del TAVEC - Pre-tratamiento.

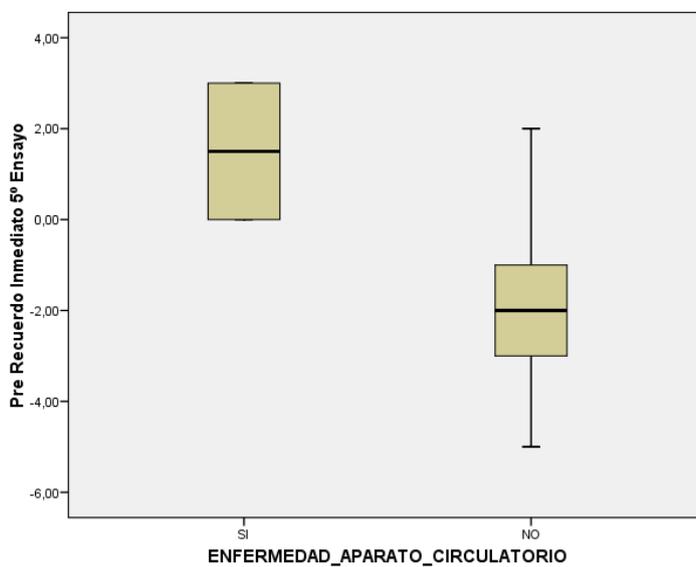
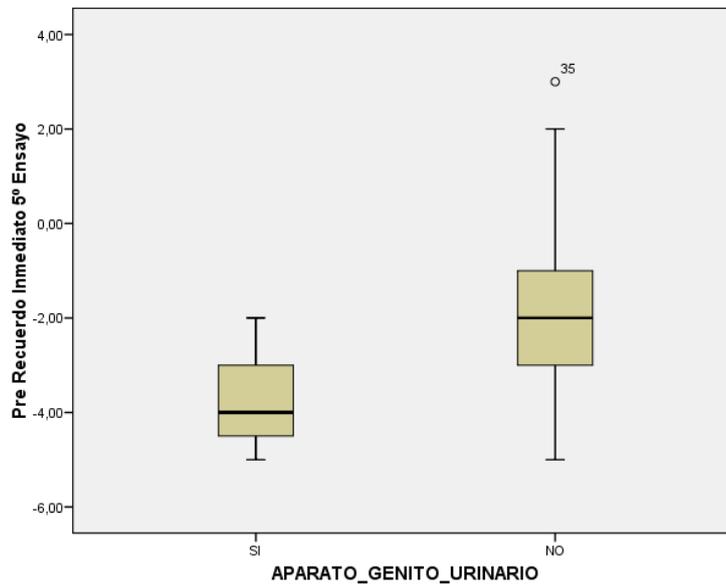
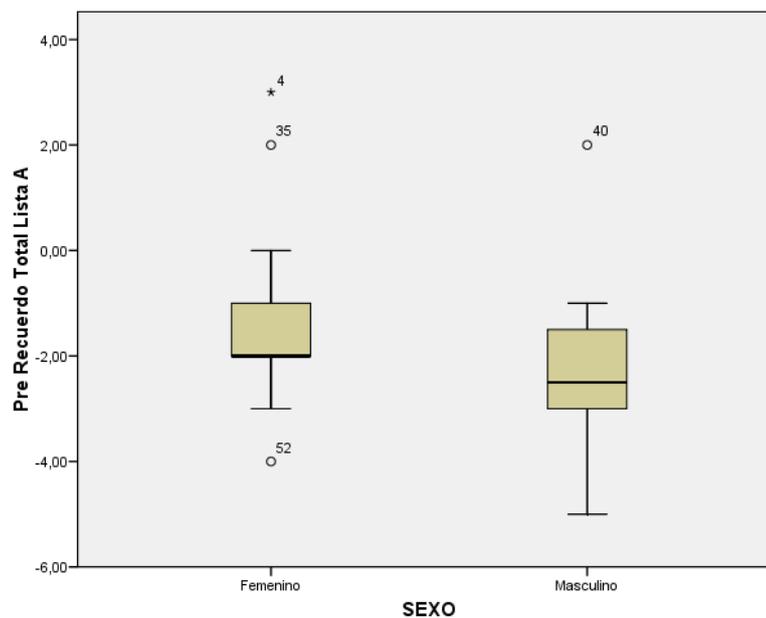


Figura 31. Comparación de participantes que padecen y no padecen enfermedad del aparato genito urinario respecto al rendimiento en el recuerdo inmediato en el 5º ensayo del TAVEC- Pre-tratamiento.



El recuerdo total de las palabras de la lista A (RTL A) fue mejor en el sexo femenino que en el sexo masculino (véase figura 32).

Figura 32. Comparación entre los participantes del sexo femenino y masculino respecto al rendimiento del recuerdo total de palabras de la lista A del TAVEC – Pre-tratamiento.



El uso de estrategias seriales en el recuerdo inmediato (Eser_RI) fue mejor entre los diagnosticados de trastorno de la personalidad o trastorno de aparato respiratorio que entre los que no tenían uno de estos diagnósticos (véase figuras 33 y 34).

Figura 33. Comparación de participantes que padecen y no padecen trastorno de la personalidad y del comportamiento respecto al rendimiento en el uso de las estrategias seriales en recuerdo inmediato del TAVEC- Pre-tratamiento.

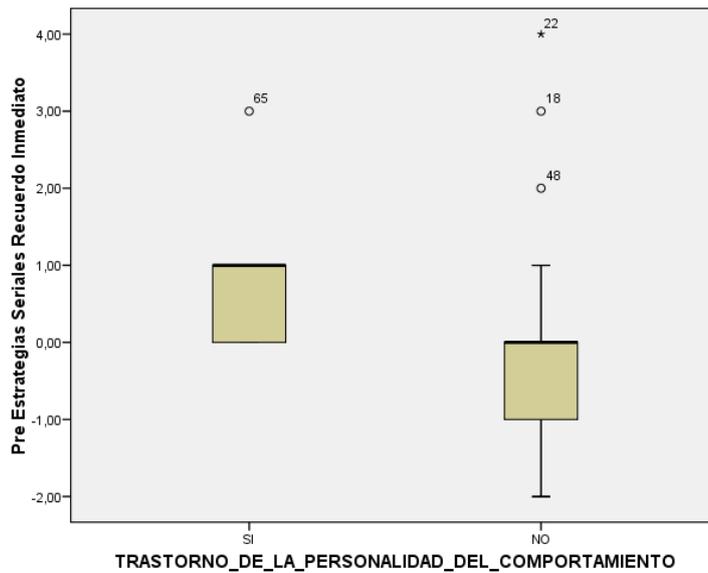
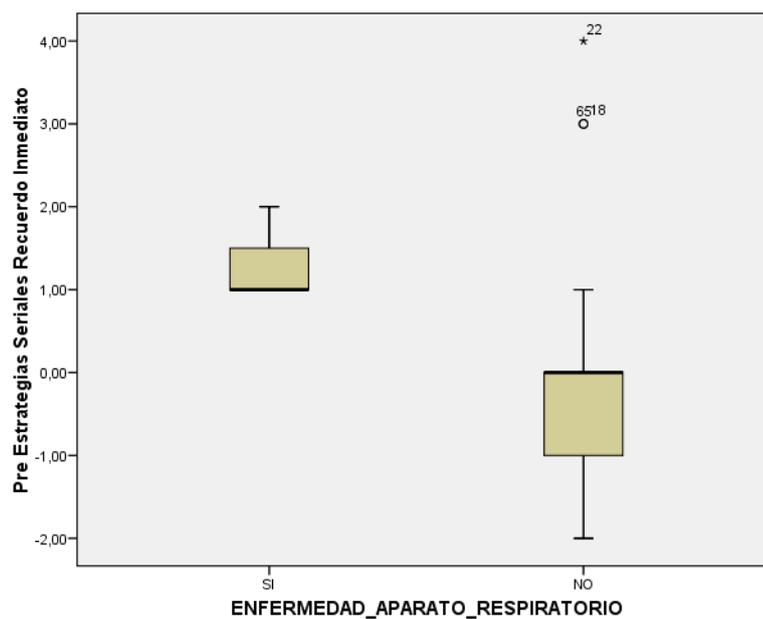


Figura 34. Comparación de participantes que padecen y no padecen enfermedad del aparato respiratorio respecto al rendimiento en el uso de las estrategias seriales en recuerdo inmediato del TAVEC- Pre-tratamiento.

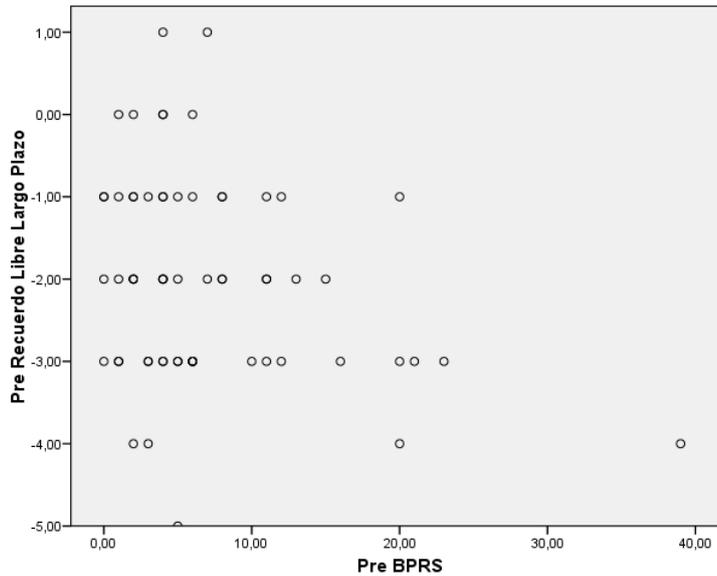


El recuerdo libre a largo plazo (RLLP) fue mejor entre quienes no tenían diagnóstico de trastorno del humor que entre los que si tenían este diagnóstico. Hubo una correlación negativa entre la puntuación RLLP y la puntuación BPRS (véase figuras 35 y 36).

Figura 35. Comparación de participantes que padecen y no padecen trastorno del humor respecto al rendimiento en el recuerdo libre a largo plazo del TAVEC- Pre-tratamiento.

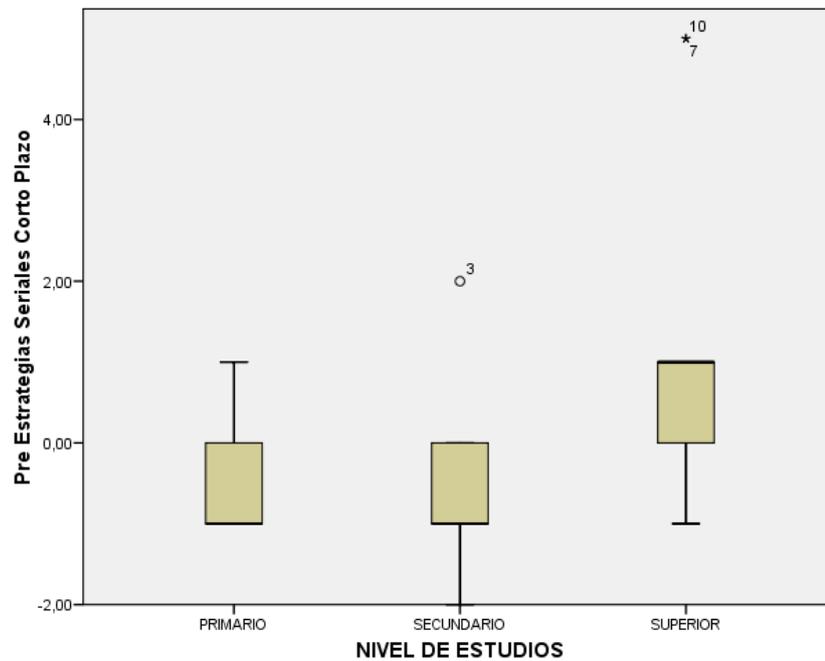


Figura 36. Asociación negativa entre el Recuerdo libre a largo plazo del TAVEC y puntuaciones de la BPRS en el pre-tratamiento.



Las estrategias seriales a corto plazo (Eser_CP) fueron más utilizadas entre los que tenían estudios superiores que entre el resto (véase figura 37).

Figura 37. Comparación de participantes con diferentes niveles de estudios respecto al uso de las estrategias seriales a corto plazo del TAVEC - Pre-tratamiento.



Las estrategias semánticas a corto plazo (Esem_CP) fueron más empeladas entre los que no tenían enfermedades que afectaban a los órganos sensoriales que entre los que si tenían. Así mismo, la edad en años correlacionó positivamente con la puntuación del uso de Esem_CP (véase figuras 38 y 39).

Figura 38. Comparación de participantes que padecen y no padecen trastorno enfermedad del SN de los órganos sensoriales en el uso de estrategias semánticas a corto plazo del TAVEC- Pre-tratamiento.

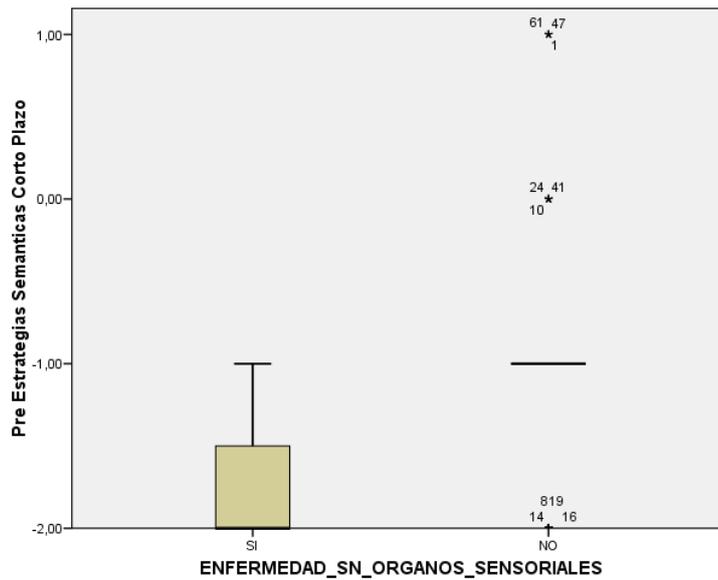
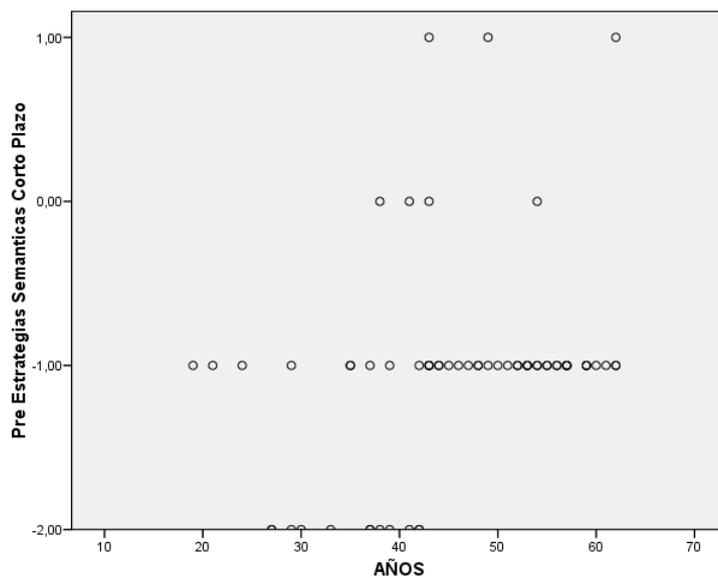
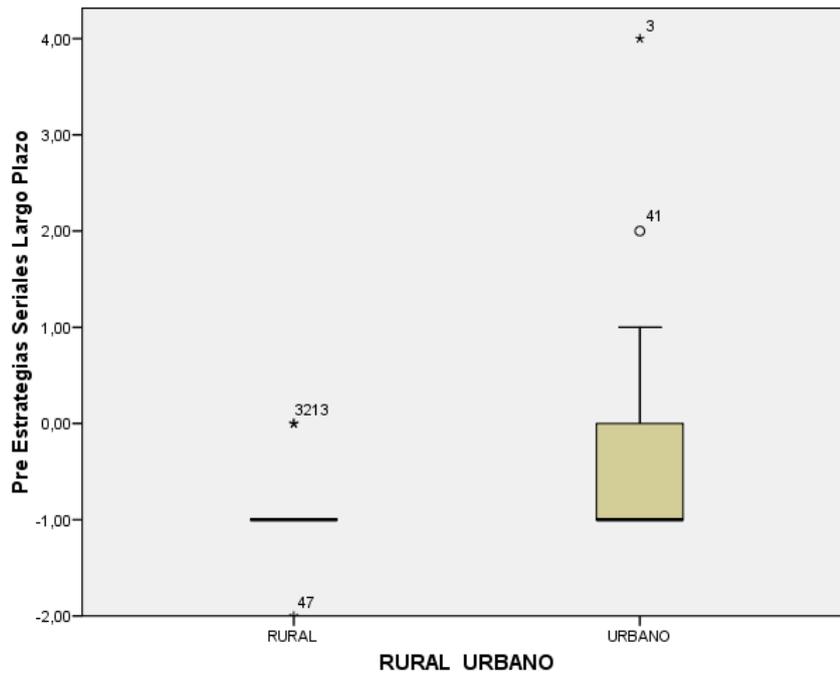


Figura 39. Asociación positiva entre la edad (en años) y las estrategias semánticas a corto plazo del TAVEC – Pre-tratamiento.



Las estrategias seriales a largo plazo (Eser_LP) fueron más empleadas por los sujetos procedentes del medio urbanos que por los procedentes del medio rural (véase figura 40).

Figura 40. Comparación de participantes que proceden de los medios rurales y urbanos en el rendimiento del uso de estrategias seriales a largo plazo del TAVEC – Pre-tratamiento.



Las estrategias semánticas a largo plazo (Esem_LP) fueron más empleadas por el sexo femenino que por el sexo masculino; además la puntuación BPRS correlacionó negativamente con la puntuación Esem_LP (véase figuras 41 y 42).

Figura 41. Comparación de participantes del sexo femenino y masculino respecto al rendimiento del uso de estrategias semánticas LP (largo plazo) del TAVEC (Pre-tratamiento).

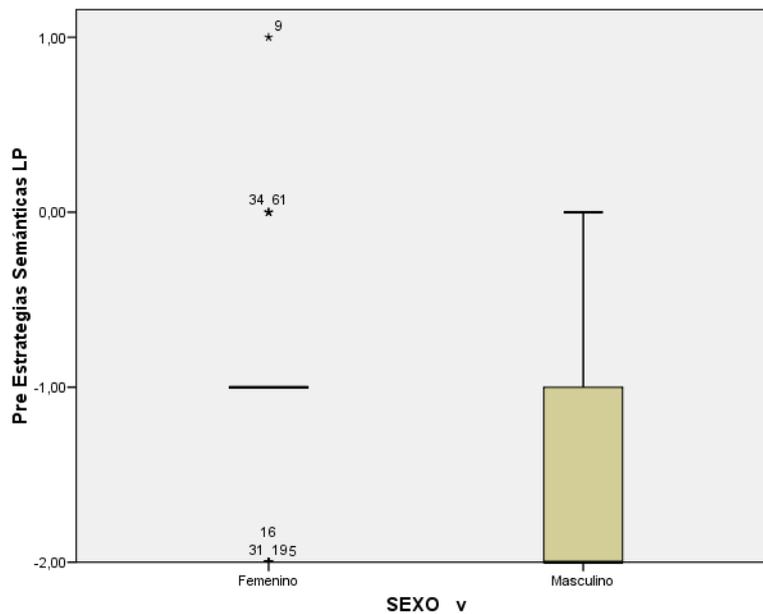
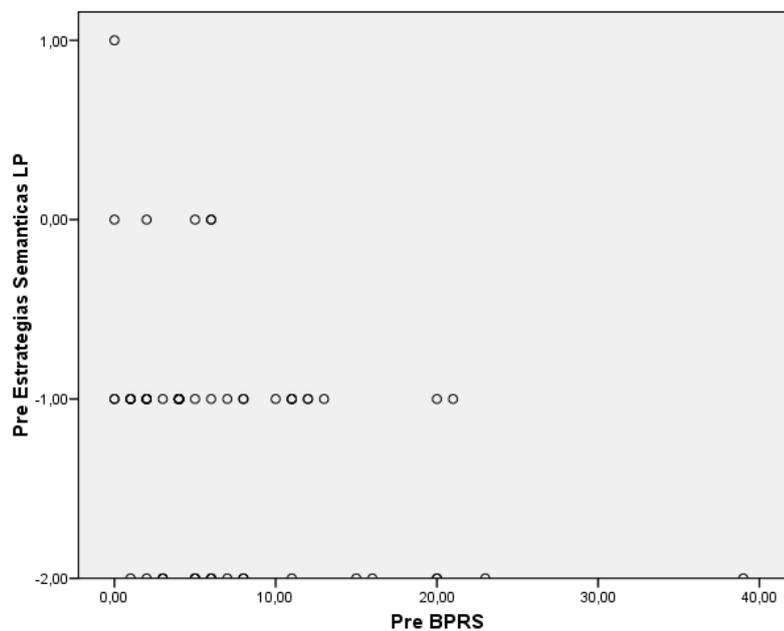


Figura 42. Asociación negativa entre las puntuaciones en el uso de las estrategias semánticas LP (largo plazo) del TAVEC y las puntuaciones de la BPRS en el pre-tratamiento.



El recuerdo con clave a corto plazo (Rc/Clave_CP) fue mejor entre los participantes sin trastorno de la personalidad o sin trastorno de los órganos sensoriales que entre los que tenían alguno de estos diagnósticos. Por el contrario, fue mejor entre los que tenían trastornos del aparato respiratorio que entre los que no los tenían (véase figuras 43, 44 y 45).

Figura 43. Comparación de participantes que padecen y no padecen trastorno de la personalidad y del comportamiento respecto al rendimiento en el recuerdo con clave CP (corto plazo) del TAVEC- Pre-tratamiento.

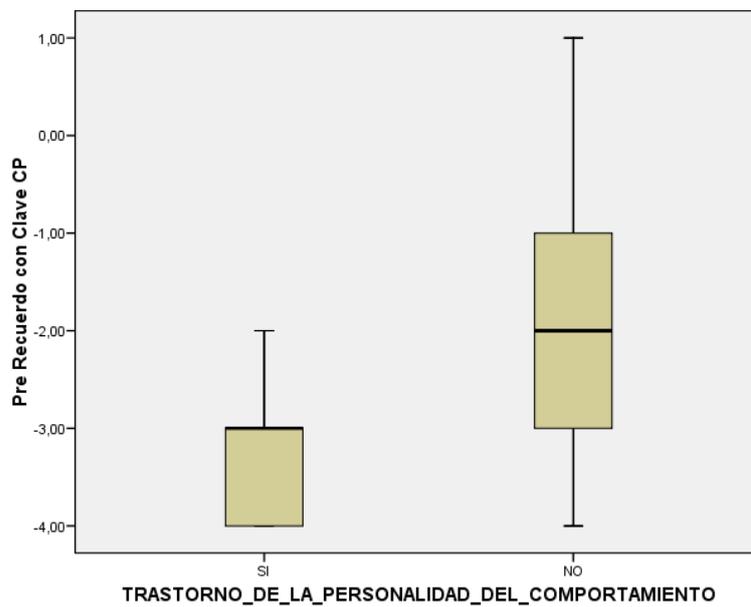


Figura 44. Comparación de participantes que padecen y no padecen enfermedad de los órganos sensoriales respecto al rendimiento en el recuerdo con clave CP (corto plazo) del TAVEC- Pre-tratamiento.

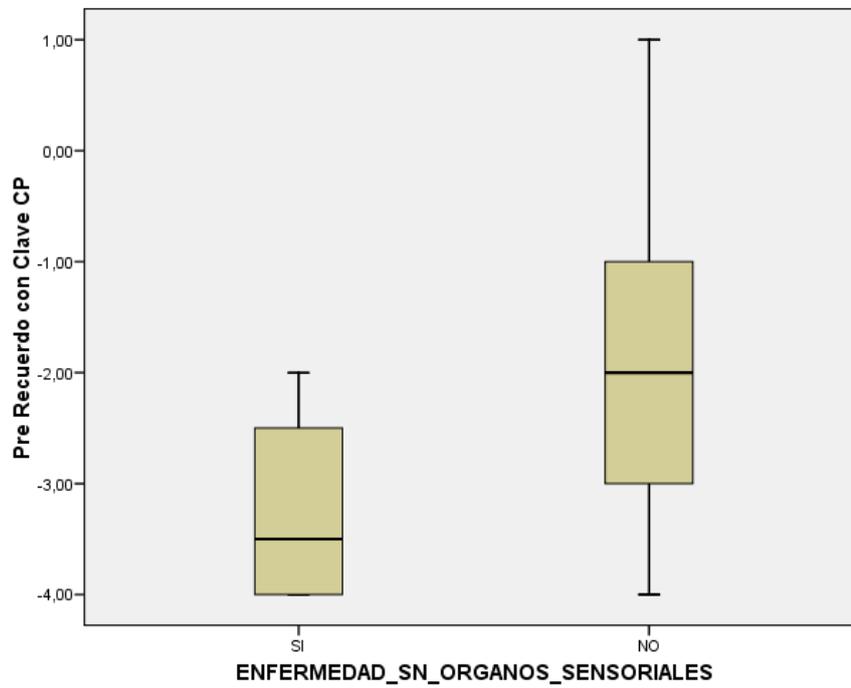
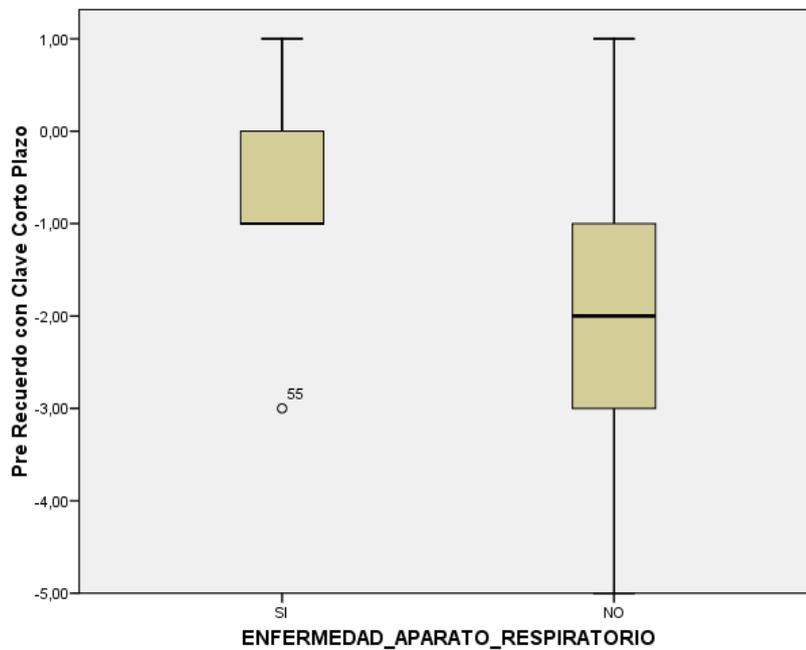


Figura 45. Comparación de participantes que padecen y no padecen enfermedad del aparato respiratorio respecto al rendimiento en el recuerdo con clave a corto plazo del TAVEC- Pre-tratamiento.



El recuerdo con clave largo plazo (Rc/Clave_LP), fue peor entre los varones y entre los sujetos con solo estudios primarios que entre las mujeres y los sujetos con estudios más avanzados (véase figuras 46 y 47).

Figura 46. Comparación entre participantes del sexo femenino y masculino respecto al rendimiento en el recuerdo con clave largo plazo del TAVEC – Pre-tratamiento.

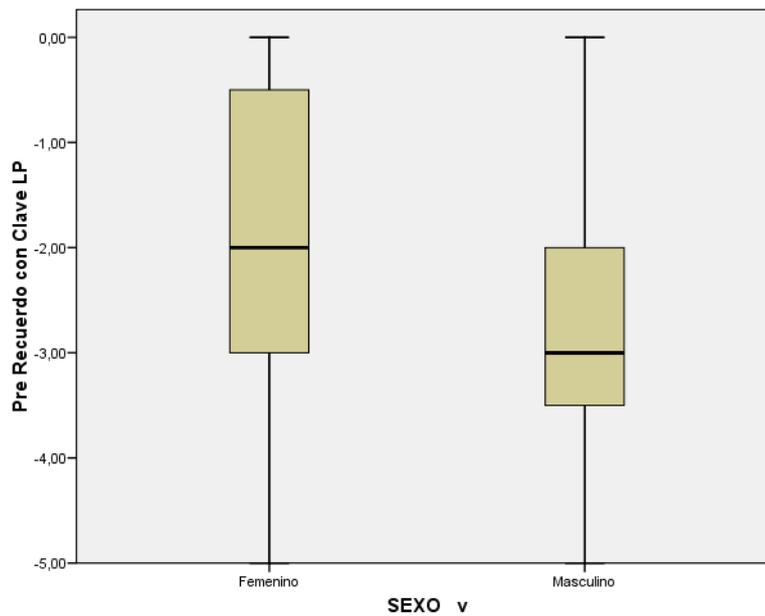
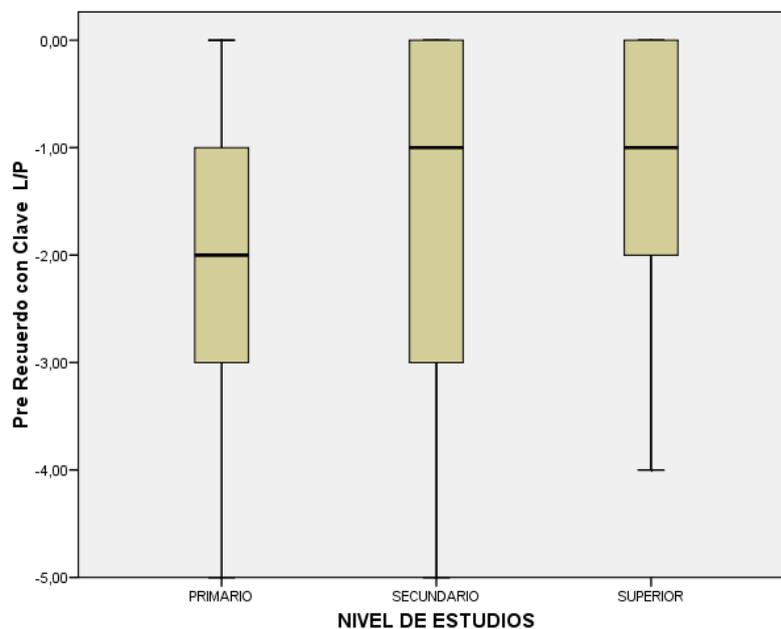
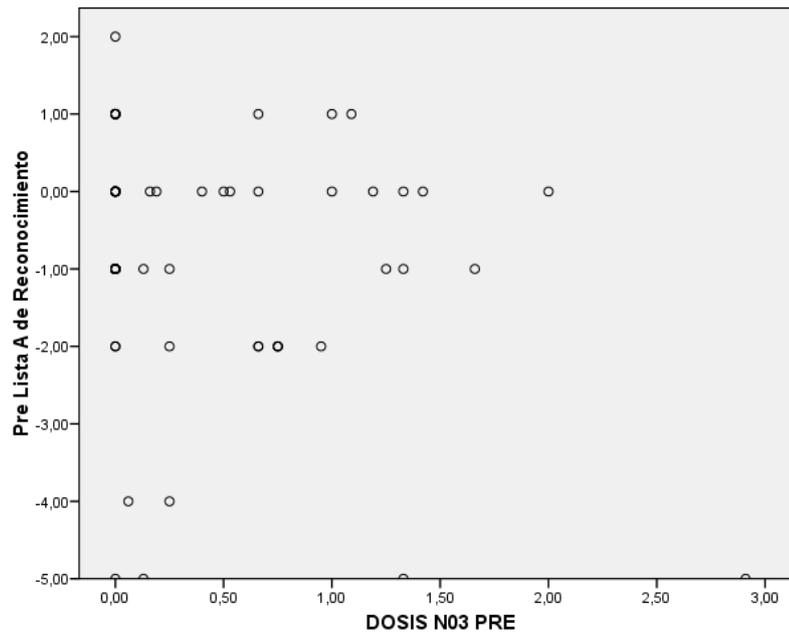


Figura 47. Comparación de participantes con diferentes niveles de estudios respecto al rendimiento en el recuerdo con clave L/P (largo plazo) del TAVEC – pre-tratamiento.



La puntuación en la lista de acierto reconocimiento (LA_Reconoc) correlacionó negativamente con las dosis en DDD de los medicamentos antiepilépticos o convulsivantes (N03) (véase figura 48).

Figura 48. Asociación negativa entre el recuerdo total de la lista A de acierto reconocimiento del TAVEC y dosis en DDD de medicamentos convulsivantes (N03) en el pre-tratamiento.



La puntuación discriminación (Discriminac) correlacionó negativamente con las puntuaciones BPRS y con las dosis en DDD de los medicamentos anticonvulsivantes (N03) (véase figura 49 y 50).

Figura 49. Asociación negativa entre la puntuación de discriminación del TAVEC y puntuación de la BPRS en el pre-tratamiento.

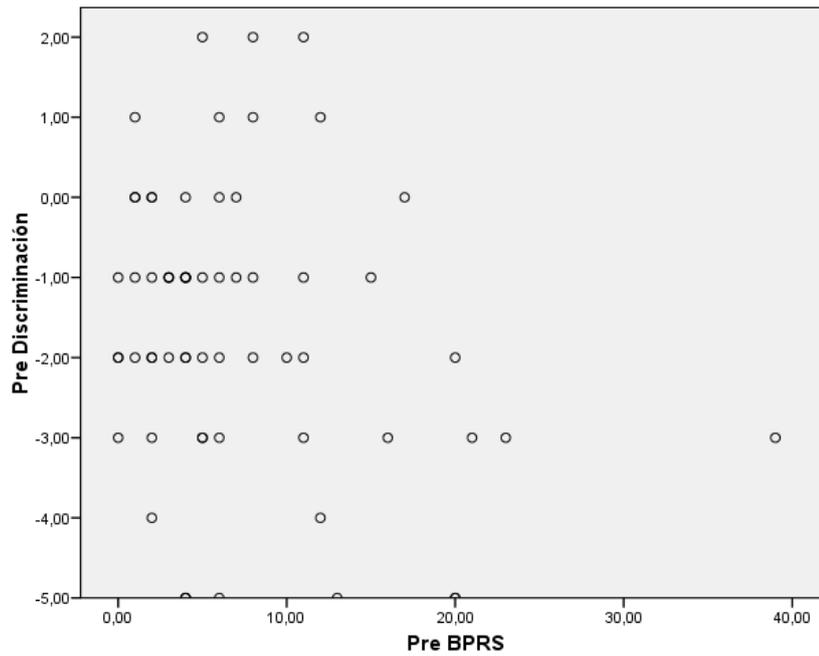
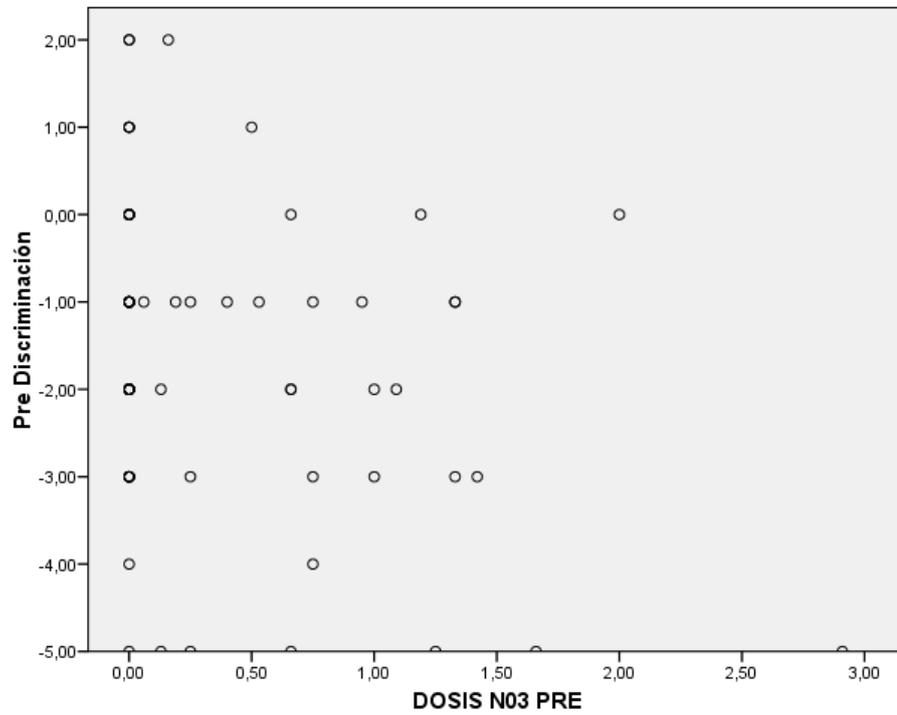
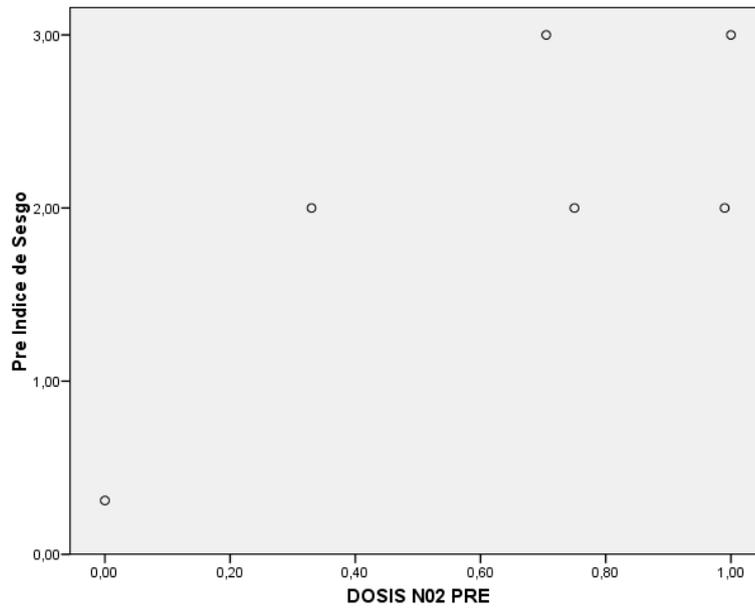


Figura 50. Asociación negativa entre las puntuaciones de discriminación del TAVEC y dosis en DDD de medicamentos convulsivantes (N03) en el pre-tratamiento.



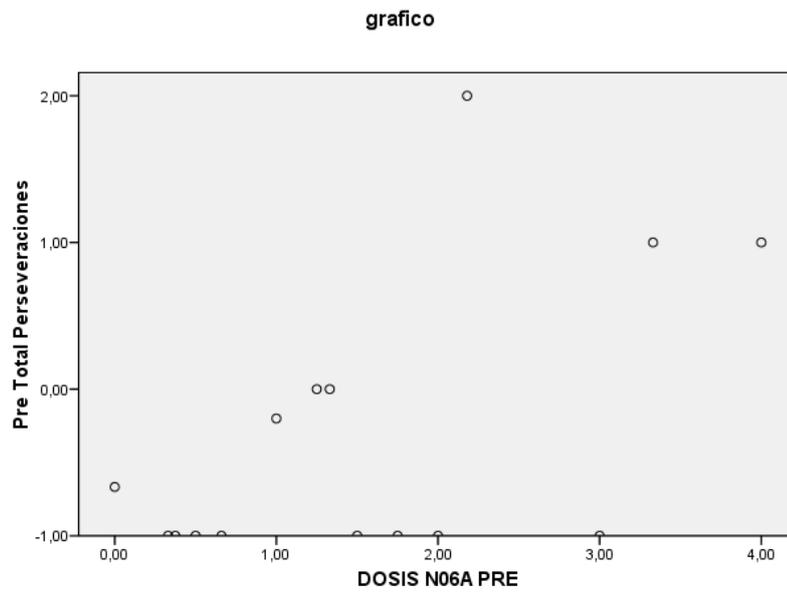
El índice sesgo correlacionó positivamente con las dosis en DDD de fármacos analgésicos (N02) (véase figura 51).

Figura 51. Asociación positiva entre el índice de sesgo del TAVEC y dosis en DDD de fármacos analgésicos (N02) en el pre-tratamiento.



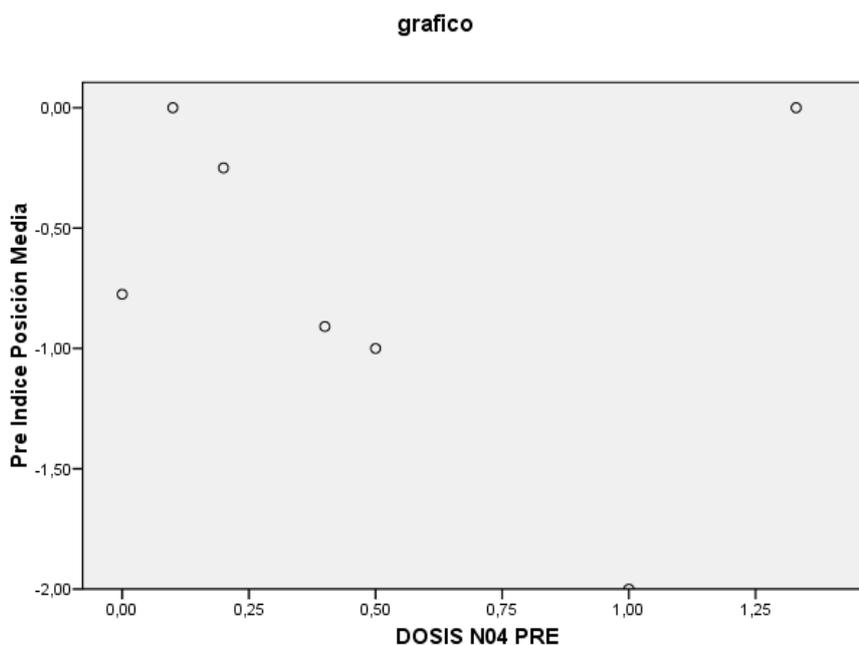
La puntuación perseveraciones correlacionó positivamente con las dosis en DDD de fármacos antidepresivos (N06A) (véase figura 52).

Figura 52. Asociación positiva entre las puntuaciones de perseveraciones del TAVEC y las dosis en DDD de fármacos antidepresivos (N06A) – pre-tratamiento.



El recuerdo de las palabras en índice posiciones medias correlacionó negativamente con las dosis en DDD de medicamentos antiparkinsonianos (N04) (véase figura 53).

Figura 53. Asociación negativa entre recuerdo de posición media de la lista A del TAVEC y dosis en DDD de medicamentos antiparkinsonianos (N04).



Consideramos de interés analizar explorar las posibles influencias sobre el cambio en las variables TAVEC con el resto de variables consideradas. Algunas eran constantes, como el sexo o el nivel de estudios, pero otras podían cambiar entre las evaluaciones pre y post tratamiento, como el tipo y dosis de fármaco recibidos, o la puntuación en las escalas psicométricas. En el caso de variables modificables se exploró la asociación de cambio en estas con el cambio en las variables TAVEC. Se encontró significación estadística en las que se indican a continuación.

El cambio en el recuerdo inmediato tras el 1º ensayo correlacionó negativamente con el cambio entre la evaluación pre- y la post- en las dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C) (véase figura 54).

Figura 54. Asociación negativa entre el cambio en el recuerdo inmediato 1º ensayo del TAVEC y el cambio en dosis DDD de medicamentos hipnóticos (N05C).

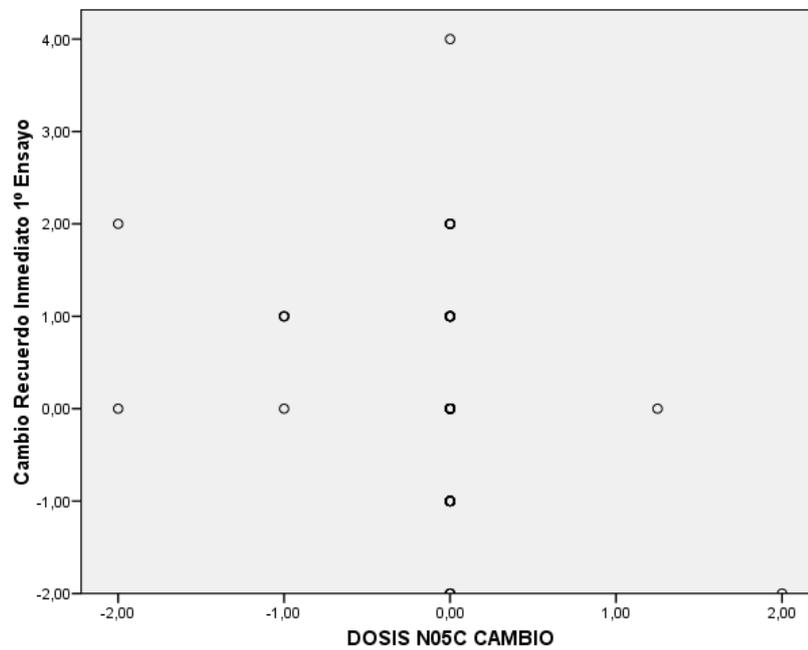
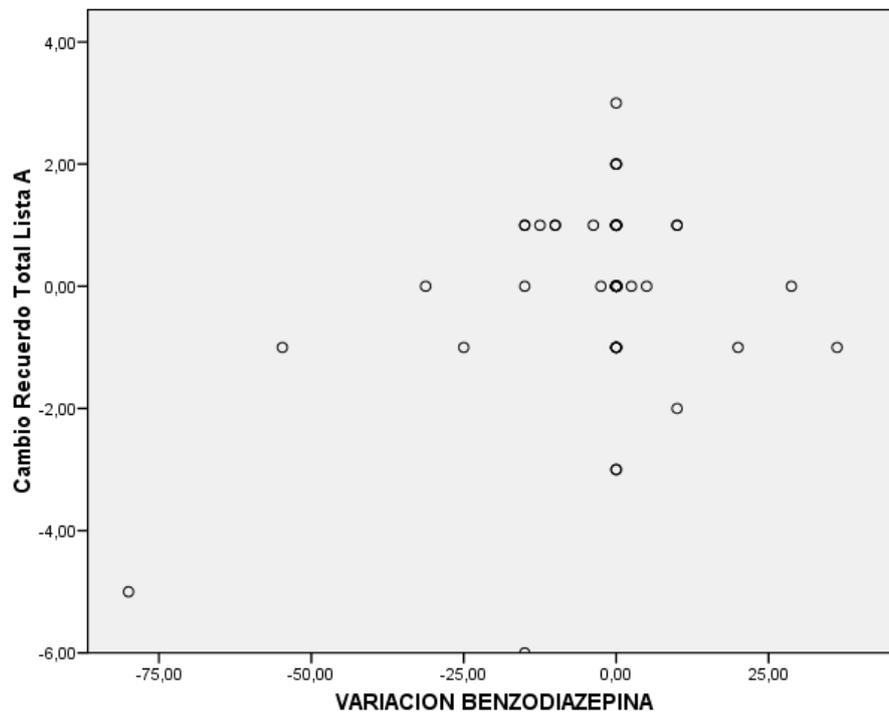
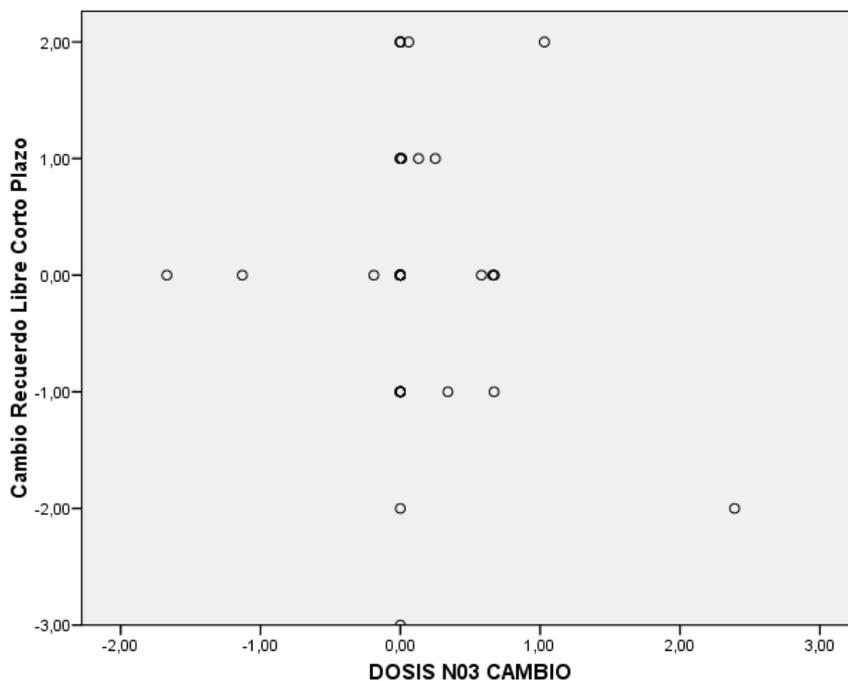


Figura 56. Asociación positiva entre el cambio en el recuerdo total lista A del TAVEC y el cambio en la dosis de benzodiazepinas expresadas como mg equivalentes de diazepam.



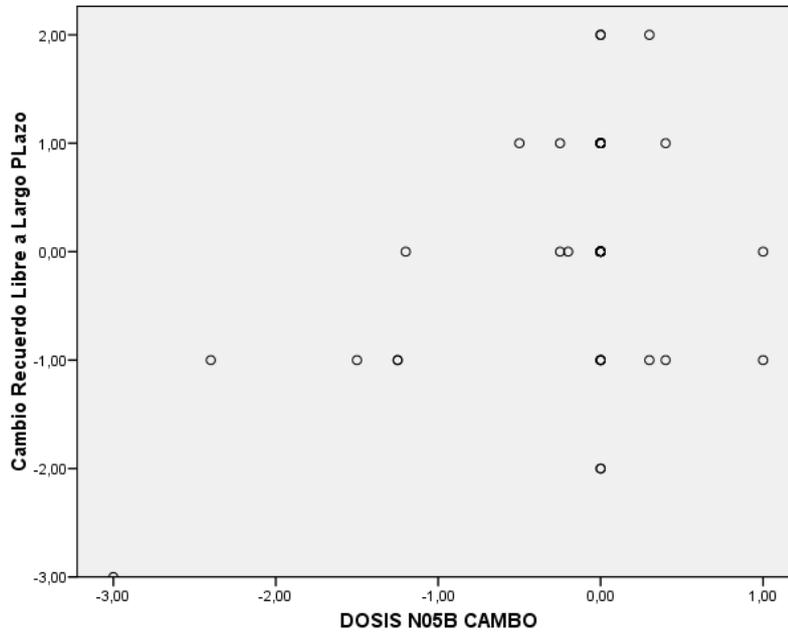
El cambio en el recuerdo libre a corto plazo correlacionó negativamente con el cambio en la dosis de anticonvulsivantes (N03) expresado en DDD (véase figura 57).

Figura 57. Asociación negativa entre el cambio del recuerdo libre corto plazo del TAVEC con el cambio en dosis de anticonvulsivantes (N03) expresado en DDD.



El cambio en el recuerdo libre a largo plazo correlacionó positivamente con las dosis en DDD de medicamentos ansiolíticos (N05B) (véase figura 58).

Figura 58. Asociación positiva entre el cambio del recuerdo libre largo plazo del TAVEC con el cambio en DDD de medicamentos ansiolíticos (N05B).



Los cambios en el empleo de estrategias seriales y de estrategias semánticas, en el recuerdo inmediato, ambos, correlacionaron positivamente con el cambio en la puntuación STAI-AE (véase figuras 59 y 60).

Figura 59. Asociación positiva entre el cambio en el empleo de estrategias seriales recuerdo inmediato del TAVEC y el cambio en la puntuación STAI - Ansiedad-Estado.

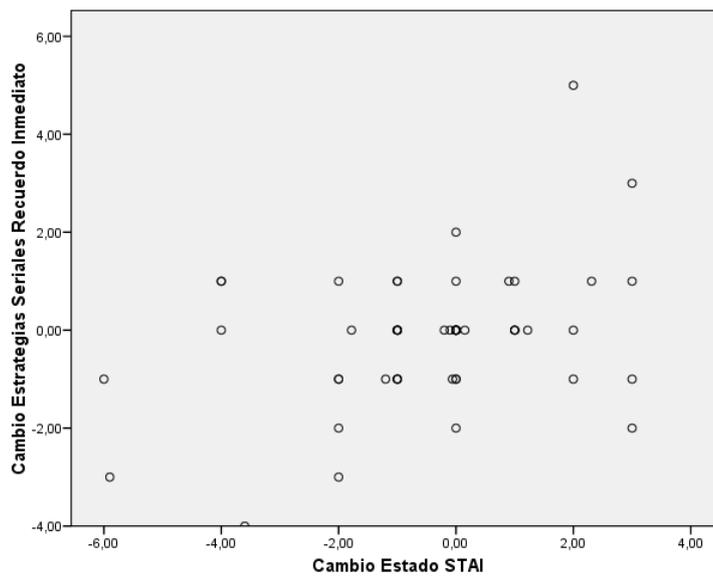
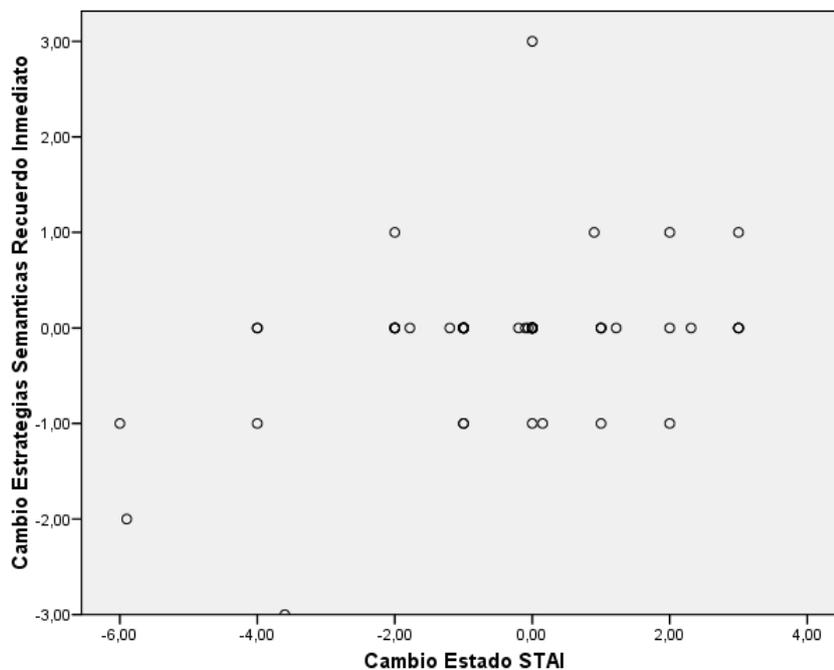
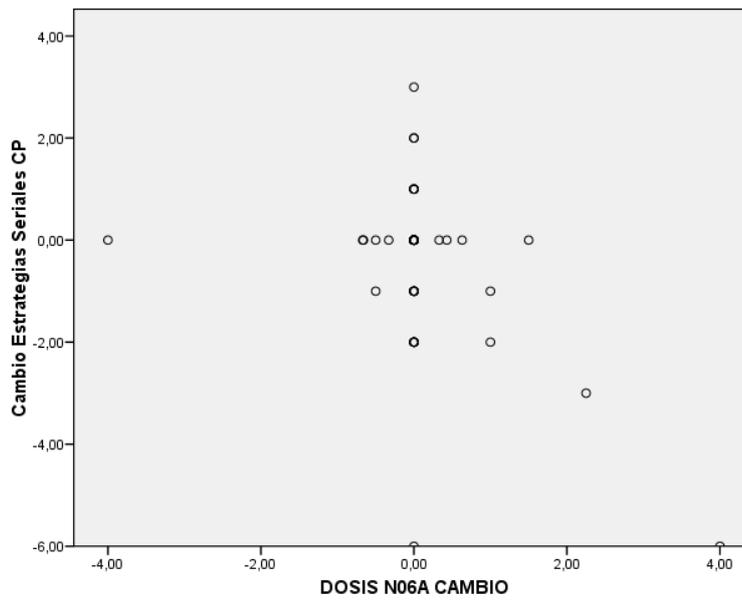


Figura 60. Asociación positiva entre el cambio en el empleo de estrategias semánticas recuerdo inmediato del TAVEC y el cambio en la puntuación STAI - Ansiedad-Estado.



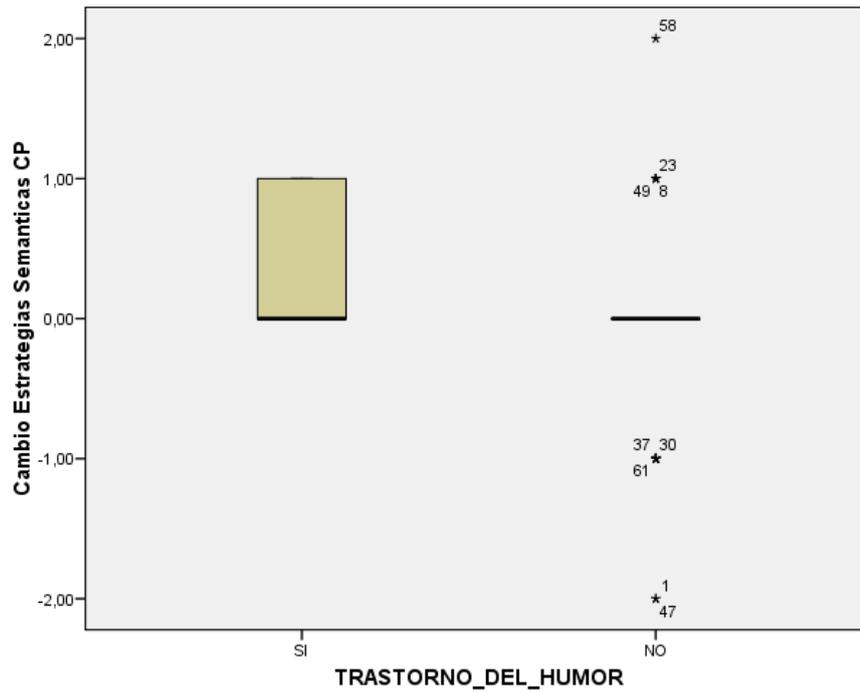
El cambio en estrategias seriales a corto plazo correlacionó negativamente con el cambio en las dosis de medicamentos antidepresivos (N06A) expresada en DDD (véase figura 61).

Figura 61. Asociación negativa entre el cambio del empleo de estrategias seriales CP (corto plazo) del TAVEC y el cambio en las dosis DDD de Antidepresivos (N06A).



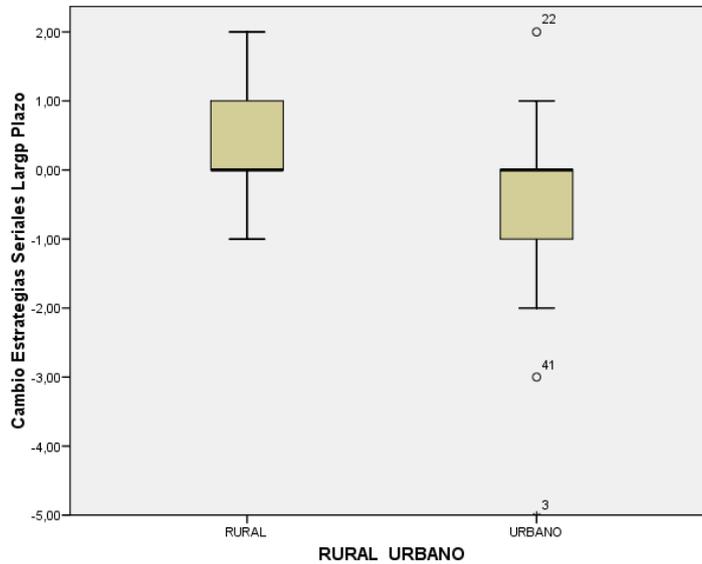
El cambio en estrategias semánticas a corto plazo fue a mejor entre los que padecían trastorno del humor que entre los que no tenían este diagnóstico (véase figura 62).

Figura 62. Comparación de los participantes que padecen o no padecen trastorno del humor respecto al cambio en el rendimiento del empleo de estrategias semánticas a corto plazo del TAVEC.



El cambio en estrategias seriales a largo plazo fue a mejor entre los participantes que tenían procedencia rural frente a los de procedencia urbana (véase figura 63).

Figura 63. Comparación de los participantes que proceden del entorno rural y urbano respecto al cambio en el empleo del empleo en estrategias seriales a largo plazo del TAVEC.



El cambio en las estrategias semánticas a largo plazo fue a mejor entre los participantes masculinos que entre los femeninos, además correlacionó positivamente con el cambio en las dosis en DDD de fármacos antidepresivos (N06A) (véase figura 64 y 65).

Figura 64. Comparación entre los participantes del sexo femenino y masculino respecto al cambio en rendimiento en el uso de las estrategias semánticas a LP (largo plazo) del TAVEC.

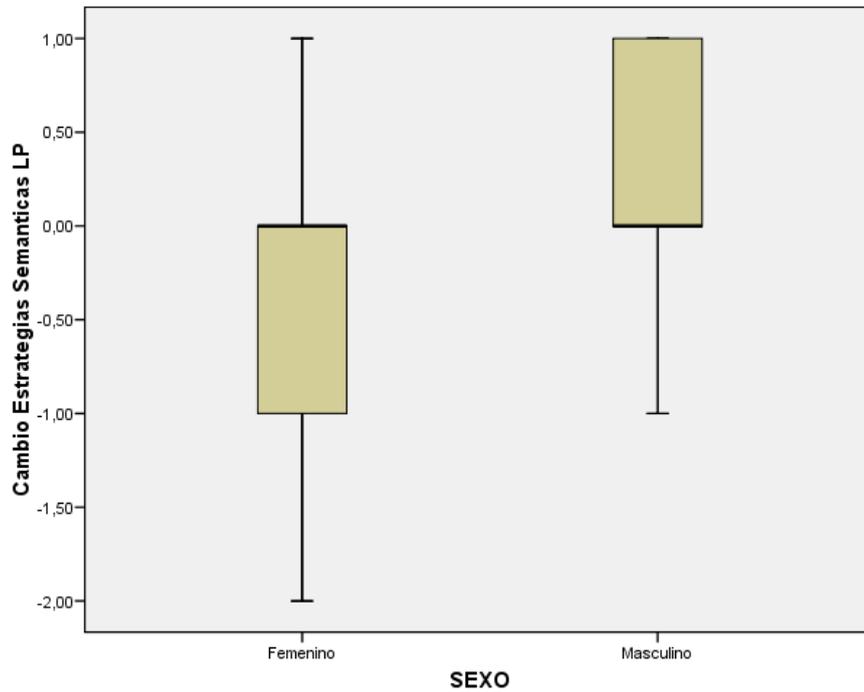
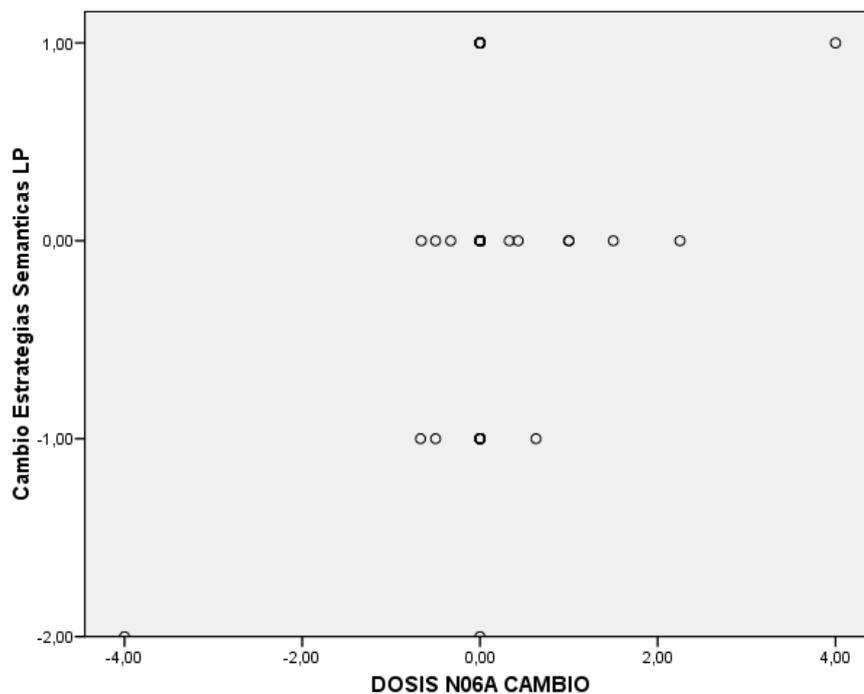
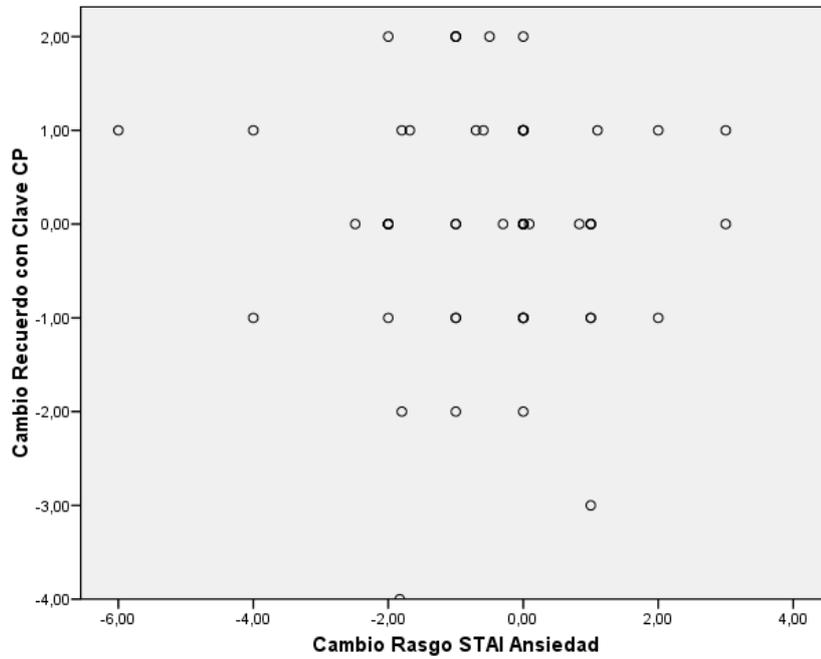


Figura 65. Asociación positiva entre el cambio del empleo de estrategias semánticas LP del TAVEC y el cambio en las dosis en DDD de fármacos antidepresivos (N06A).



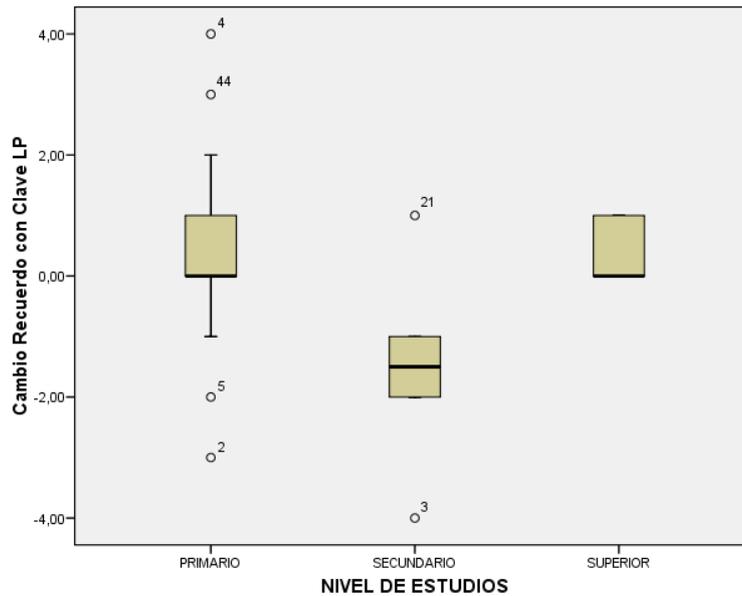
El cambio en el recuerdo con clave a corto plazo correlacionó negativamente con el cambio en la puntuación STAI-AR (véase figura 66).

Figura 66. Asociación negativa entre el cambio en el recuerdo con clave a corto plazo (CP) del TAVEC y el cambio en las puntuaciones STAI-Ansiedad Rasgo



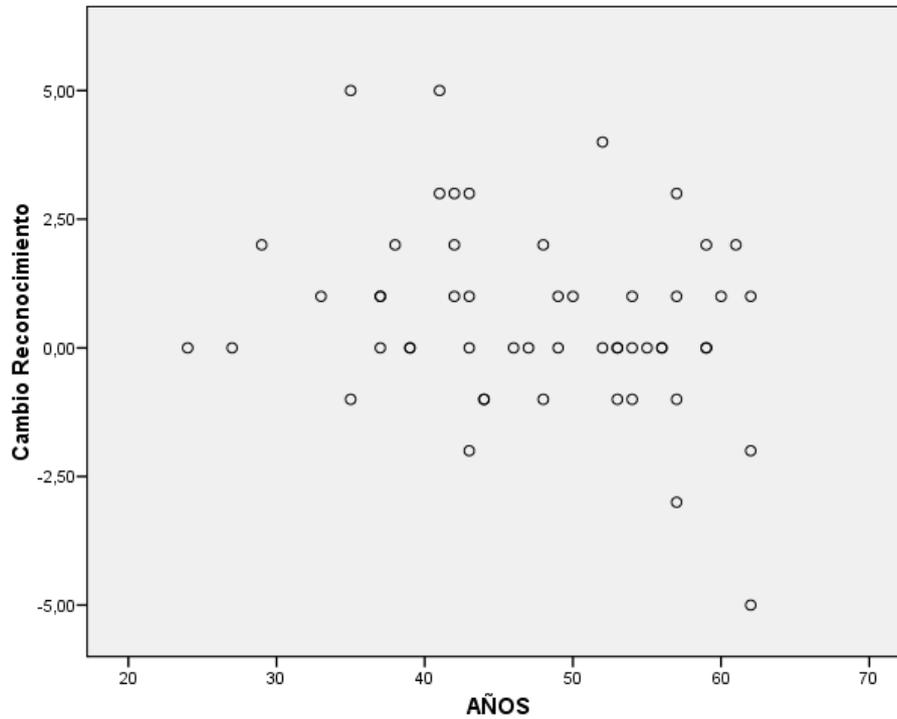
El cambio en el recuerdo con clave a largo plazo fue peor entre los sujetos con estudios de nivel secundario que entre los que tenían estudios superiores o estudios primarios (véase figura 67).

Figura 67. Comparación de los participantes con diferentes niveles de estudios respecto al rendimiento en el cambio del recuerdo con clave a LP (largo plazo) del TAVEC.



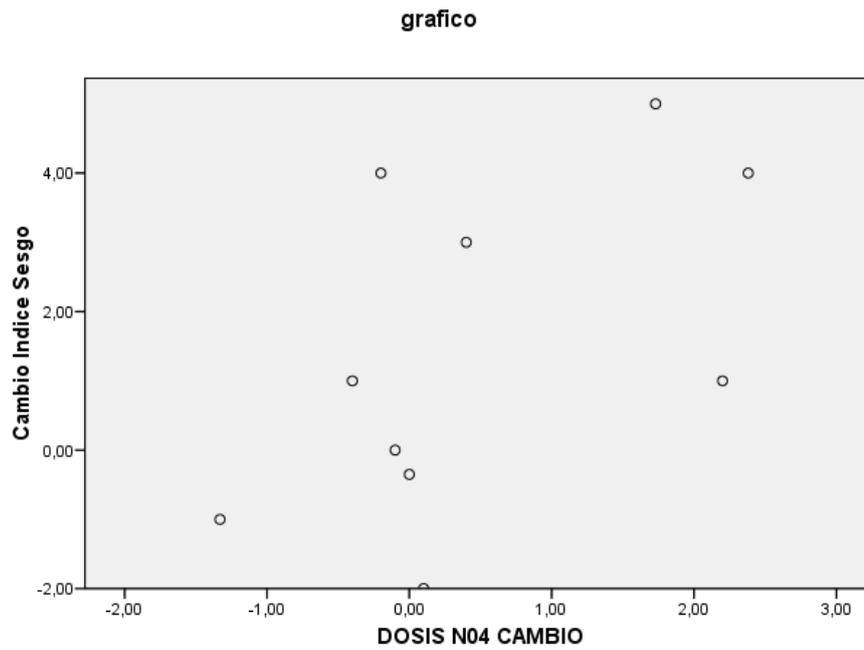
El cambio de puntuación lista A de acierto reconocimiento correlacionó negativamente con la edad de los sujetos (véase figura 68).

Figura 68. Asociación negativa entre el cambio de las puntuaciones en la lista A de acierto del reconocimiento del TAVEC y la edad en años de los participantes.



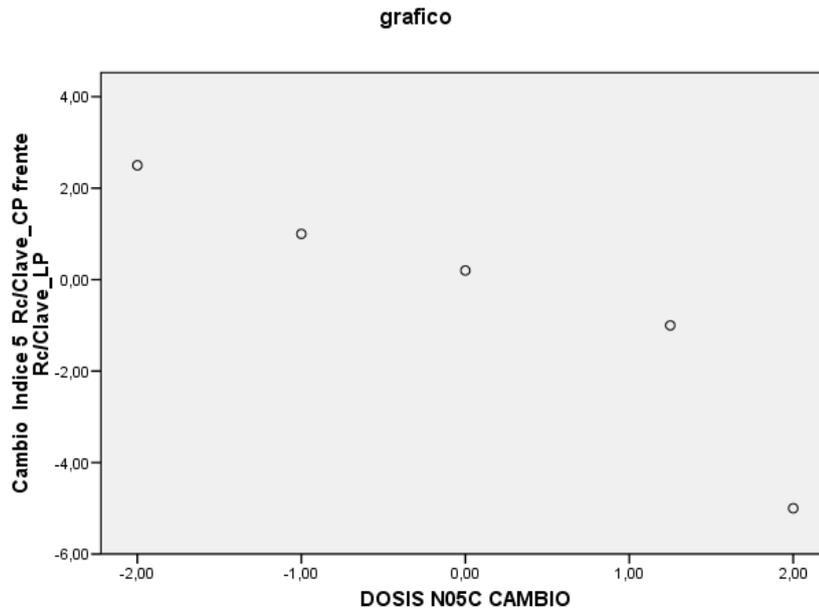
El cambio en el “índice de sesgo” correlacionó positivamente con el cambio en las dosis en DDD de medicamentos antiparkinsonianos (N04) (véase figura 69).

Figura 69. Asociación positiva entre el cambio en el índice de sesgo del TAVEC y el cambio en las dosis en DDD de medicamentos antiparkinsonianos (N04).



El cambio en el “índice 5” del TAVEC correlacionó negativamente con el cambio en la dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C) (véase figura 70).

Figura 70. Asociación negativa entre el cambio en el índice 5 del TAVEC y el cambio en la dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C).



El cambio en el “índice 7” y en la puntuación “intrusiones en el recuerdo libre correlacionaron, ambos, positivamente con el cambio de las dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C) (véase figura 71 y 72).

Figura 71. Asociación positiva entre el cambio en el índice 7 del TAVEC y el cambio de las dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C).

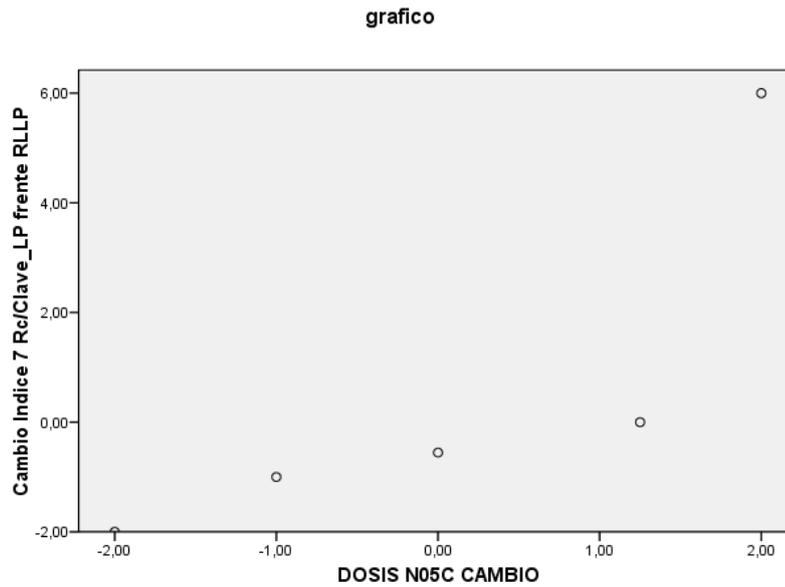
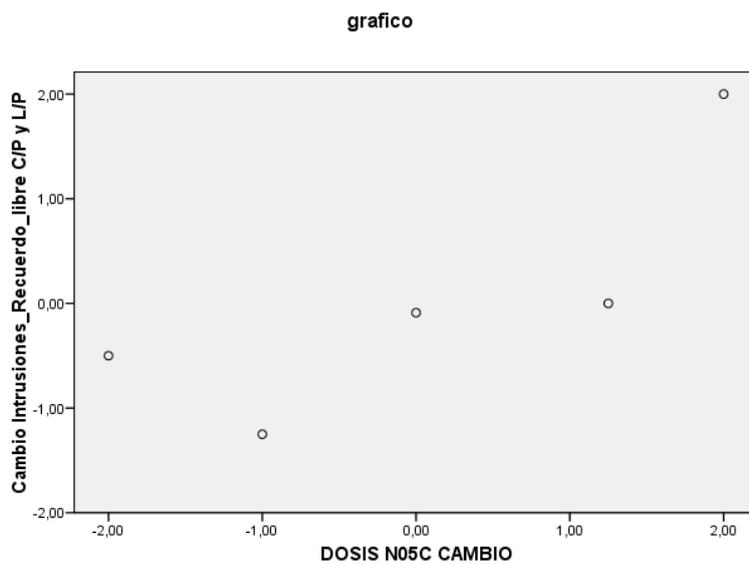
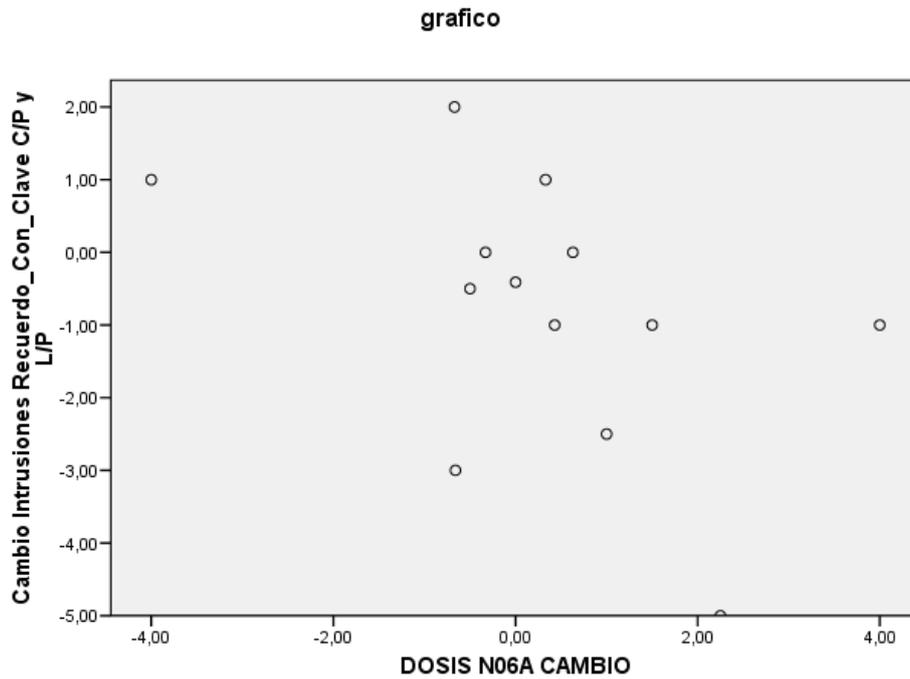


Figura 72. Asociación positiva entre el cambio en la puntuación de las intrusiones en el recuerdo libre C/P y L/P del TAVEC y el cambio de las dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C).



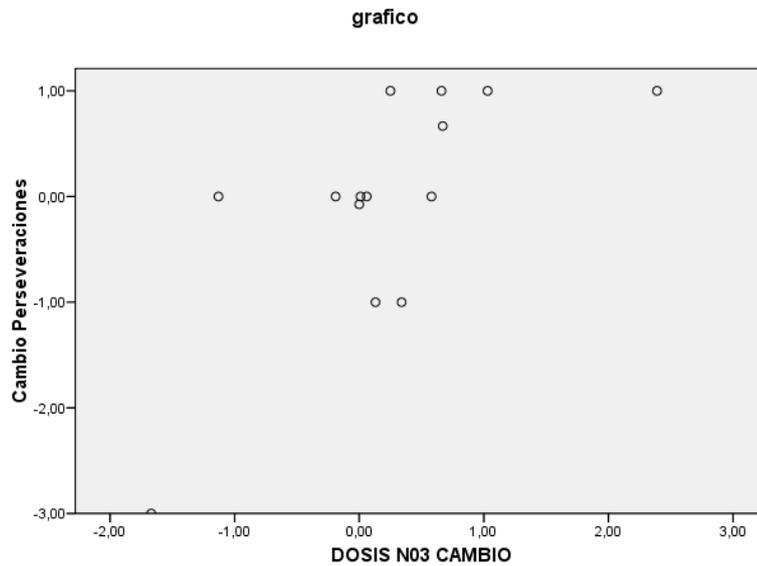
El cambio en las puntuaciones de “intrusiones recuerdo con clave a corto y largo plazo” correlacionó negativamente con el cambio en las dosis de antidepresivos (N06A) expresada en DDD (véase figura 73).

Figura 73. Asociación negativa entre las puntuaciones de intrusiones del recuerdo con clave a corto (C/P) y largo plazo (L/P) y el cambio en las dosis de antidepresivos (N06A) expresada en DDD.



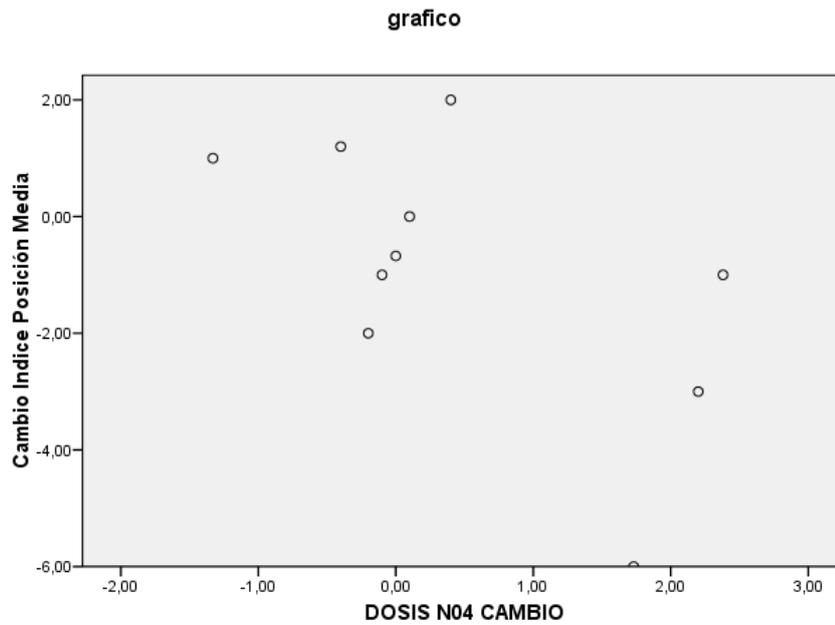
El cambio en “perseveraciones” correlacionó positivamente con el cambio en las dosis en DDD de medicamentos anticonvulsivantes (N03) (véase figura 74).

Figura 74. Asociación positiva entre el cambio en el total de perseveraciones y el cambio en las dosis en DDD de medicamentos anticonvulsivantes (N03).



El cambio en recuerdo de “posiciones medias” correlacionó negativamente con el cambio en las dosis de fármacos antiparkinsonianos (N04) (véase figura 75).

Figura 75. Asociación negativa entre el cambio en el recuerdo de posiciones medias de la lista A del TAVEC y el cambio en las dosis de fármacos antiparkinsonianos (N04).



El cambio en “recencia” correlacionó negativamente con el cambio en las dosis de analgésicos (N02) (véase figura 76).

Figura 76. Asociación negativa en el cambio del índice de recencia del TAVEC y el cambio en las dosis de analgésicos (N02).

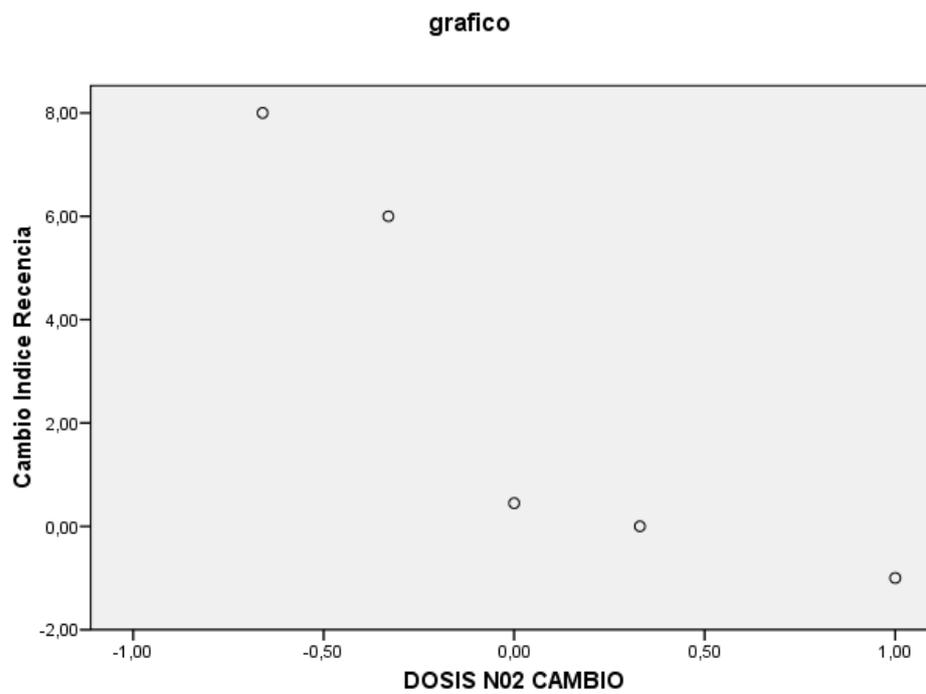


Tabla 13. Asociaciones estadísticamente significativas en las variables TAVEC y categóricas correspondiente al grupo de los 53 participantes que finalizaron el estudio en línea basal (antes del tratamiento).

TAVEC Pre-Tratam.	VARIABLE	padece SI/NO	Media (DT)	Min.	Max.	Percentiles			U de Mann- Whitney	Sig. Asintót. (bilateral)	Kruskall Wallis χ^2	gl	Sig. Asintót. (bilateral)
						25	50	75					
RI1°E	Femenino		-1,1(1)	-3	1	-2	-1	-1	200,5	0,012	7,037	2	0,03
	Masculino		-1,9 (1)	-4	0	-2,75	-2	-1					
	Primario		-1,6 (1,0)	-4	1	-2	-2	-1					
	Secundario		-1 (1,3)	-3	1	-1,5	-1	-0,5					
	Superior		-0,8 (0,44)	-1	0	-1	-1	-0,5					
RI5°E	Primario		-2,6 (1,5)	-5	3	-4	-3	-2		13,67	2	0,001	
	Secundario		-0,5 (1,8)	-2	2	-2	-1	1,25					
	Superior		-1,2 (0,7)	-2	0	-2	-1	-1					
	Enfermedad	SI	2 (2,1)	0	3	0	1,5	.	3	0,022			
	Aparato Circulatorio	NO	-2,2 (1,5)	-5	2	-3	-2	-1					
	Aparato Genito	SI	-3,8 (1,3)	-5	-2	-4,75	-4	-2,5	35	0,03			
Urinario	NO	-2 (1,6)	-5	3	-3	-2	-1						
RTLA	Femenino		-1,4 (1,3)	-3	3	-2	-1	-1	206,5	0,019			
	Masculino		-2,2 (1,4)	-4	2	-3	-2,5	-1					
Eser_RI	Trastorno de la	SI	1 (1,2)	0	3	0	1	2	45,5	0,015			
	Personalidad	NO	-0,2 (1,1)	-2	4	-1	0	0					
	Enfermedad	SI	1,3 (0,5)	1	2	1	1	1,75	16,5	0,003			
	Aparato Respiratoria	NO	-0,2 (1,1)	-2	4	-1	0	0					
RLLP	Trastorno Humor	SI	-0,9 (1,0)	-3	1	-1	-1	0	107	0,005			
		NO	-0,2(1,2)	-4	1	-3	-2	-1					
Eser_CP	Primario		-0,5 (0,7)	-1	1	-1	-1	0		6,991	2	0,03	
	Secundario		-0,3(1,4)	-2	2	-1,25	-0,5	0,5					
	Superior		1,2 (2,3)	-1	5	-0,5	1	3					
Esem_CP	Enfermedad	SI	-1,8 (0,5)	-2	-1	-2	-2	-1,25	33,5	0,015			
	Órganos Sensoriales	NO	-0,9 (0,7)	-2	1	-1	-1	-1					

Pre-Tratam. (Pre-tratamiento), (DT) (Desviación Típica), Min. (Mínimo), Max. (Máximo), RI1°E (Recuerdo Inmediato 1° Ensayo), RI5°E (Recuerdo Inmediato 5° Ensayo), RTLA (Recuerdo Total Palabras Lista A), Eser_RI (Estrategias Seriales Recuerdo Inmediato), RLLP (Recuerdo Libre Largo Plazo), Eser_CP (Estrategias Seriales Corto Plazo), Esem_CP (Estrategias Semánticas Corto Plazo).

Nota:

- Los resultados corresponden al pre-tratamiento TAVEC con el pre-tratamiento en las otras variables.
- Los resultados corresponden al cambio TAVEC con cambio en las otras variables.

Tabla 14. Asociaciones estadísticamente significativas entre las variables TAVEC y categóricas, correspondiente al grupo de los 53 participantes que finalizaron el estudio, en línea basal (antes del tratamiento).

TAVEC Pre-Tratamiento	VARIABLE	padece SI/NO	Media (DT)	Min.	Max.	Percentiles			U de Mann- Whitney	Sig. Asintót. (bilateral)	Kruskall Wallis χ^2	gl	Sig. Asintót. (bilateral)
						25	50	75					
Esem_LP	Femenino		-1,2 (0,6)	-2	1	-1	-1	-1	207,5	0,011			
	Masculino		-1,5 (0,7)	-2	0	-2	-2	-1					
Eser_LP	Rural		-0,9 (0,5)	-2	0	-1	-1	-1	169,5	0,017			
	Urbano		-0,3 (1,1)	-1	4	-1	-1	0					
Rc/Clave_CP	Trastorno de la Personalidad	SI	-3,2 (0,8)	-4	-2	-4	-3	-2,5	38	0,01			
		NO	-1,7 (1,2)	-4	1	-3	-2	-1					
	Enfermedad Órganos Sensoriales	SI	-3,3 (1)	-4	-2	-4	-3,5	-2,25	38	0,01			
		NO	-1,7 (1,2)	-4	1	-3	-2	-1					
	Enfermedad Aparato Respiratoria	SI	-0,3 (1)	-1	1	-1	-0,5	0,75	25	0,011			
		NO	-2 (1,2)	-4	1	-3	-2	-1					
Rc/Clave_LP	Femenino		-1,6 (1,3)	-4	0	-2,5	-2	-0,5	199	0,014			
	Masculino		-2,6 (1,2)	-4	0	-3,75	-3	-2					
	Primario		-2,3 (1,2)	-4	0	-3	-2	-1,75			8,025	2	0,018
	Secundario		-0,8 (1,2)	-3	0	-1,5	-0,5	0					
	Superior		-1,4 (1,2)	-4	0	-2,5	-1	0					

(DT) (Desviación Típica), Min. (Mínimo), Max. (Máximo), Esem_LP (Estrategias Semánticas Largo Plazo), Eser_LP (Estrategias Seriales Largo Plazo), Rc/Clave_CP (Recuerdo con Clave Corto Plazo), Rc/Clave_LP (Recuerdo con Clave Largo Plazo), Esem_CP (Estrategias Semánticas Corto Plazo).

Nota:

- Los resultados corresponden al pre-tratamiento TAVEC con el pre-tratamiento en las otras variables.
- Los resultados corresponden al cambio TAVEC con cambio en las otras variables.

Tabla 15. Asociaciones estadísticamente significativas entre las variables TAVEC y categóricas, correspondiente al grupo de los 53 participantes que finalizaron el estudio, correspondiente al cambio.

TAVEC CAMBIO	VARIABLE	padece SI/NO	Media (DT)	Min.	Max.	Percentiles			U de Mann-Whitney	Sig. Asintót. (bilateral)	Kruskall		Sig. Asintót. (bilateral)
						25	50	75			Wallis χ^2	gl	
Esem_CP	Trastornos del Humor	SI	0,4 (0,5)	0	1				148,5	0,028			
		NO	-0,1 (0,7)	-2	2								
Esem_LP	Femenino		-0,4 (0,7)	-2	1	-1	0	0	196	0,006			
	Masculino		0,2 (0,6)	-1	1	0	0	1					
Eser_LP	Rural		0,4 (0,9)	-1	2	0	0	1	176	0,034			
	Urbano		-0,3 (1,2)	-5	2	-1	0	0					
Rc/Clave_LP	Primario		0,4 (1,3)	-3	4	0	0	0			7,746	2	0,021
	Secundario		-1,5 (1,6)	-4	1	2,5	-1,5	-0,5					
	Superior		0,3 (0,5)	0	1	0	0	1					

(DT) (Desviación Típica), Min. (Mínimo), Max. (Máximo), Esem_CP (Estrategias Semánticas Corto Plazo), Esem_LP (Estrategias Semánticas Largo Plazo), Eser_LP (Estrategias Seriales Largo Plazo), Rc/Clave_LP (Recuerdo con Clave Largo Plazo).

Nota:

- Los resultados corresponden al pre-tratamiento TAVEC con el pre-tratamiento en las otras variables.
- Los resultados corresponden al cambio TAVEC con cambio en las otras variables.

Tabla 16. Correlación bilateral r de Pearson entre variables TAVEC, edad, diagnósticas y terapéuticas en fase pre-tratamiento y la variación del pos-pre-tratamiento (cambio).

VARIABLES	r	RII°E	RTLA	RLCP	RLLP	Eser_RI	Esem_RI	Eser_CP	Esem_CP	Esem_LP	Rc/clave_CP	LA_Reconoc	Discriminac
PRE-TRATA													
EDAD	r Sig. (bil.)								0,321(*) 0,019				
BPRS	r Sig. (bil.)				-0,273(*) 0,048					-0,338(*) 0,013			-0,297(*) 0,031
STAI_AR	r Sig. (bil.)	-0,279(*) 0,043											
N03	r Sig. (bil.)	-0,405(**) 0,003										-0,281(*) 0,041	-0,347(*) 0,011
CAMBIO													
EDAD	r Sig. (bil.)											-0,261 0,059	
STAI_AE	r Sig. (bil.)					0,372(**) 0,006	0,385(**) 0,004						
STAI_AR	r Sig. (bil.)										-0,363(**) 0,008		
N03	r Sig. (bil.)		-0,318(*) 0,04	-0,301(*) 0,028									
N05B	r Sig. (bil.)				0,405(**) 0,003								
N05C	r Sig. (bil.)	-0,280(*) 0,042											
N06A	r Sig. (bil.)							-0,430(**) 0,001		0,389(**) 0,004			
EQUIV.BEN	r Sig. (bil.)		0,318(*) 0,02										

PRE-TRATA (Pre-Tratamiento) BPRS (Escala de Evaluación Psiquiátrica), STAI-AR (Escala-Ansiedad Rasgo), N03 (Anticonvulsivo), STAI-AE (Escala Ansiedad Estado), N05B (Ansiolíticos), N05C (Hipnóticos y Sedantes), N06A (Antidepresivos), Equiv. Benz (Equivalencia Benzodiazepina), RII°E (Recuerdo Inmediato Primer Ensayo, RTLA (Recuerdo Total Lista A), RLCP (Recuerdo Libre Corto Plazo), RLLP (Recuerdo Libre Largo Plazo), Eser_RI (Estrategias Seriales Recuerdo Inmediato), Esem_RI (Estrategias Semánticas Recuerdo Inmediato), Eser_CP (Estrategias Seriales Corto Plazo), Esem_CP (Estrategias Semánticas Corto Plazo), Esem_LP (Estrategias Semánticas Largo Plazo), Rc/Clave_CP (Recuerdo con Clave Corto Plazo), LA_Reconoc (Lista Acierto Reconocimiento), Discriminac (Discriminación). N05B (Ansiolíticos), N06A (Antidepresivos), Equiv. Benz (Equivalencia Benzodiazepina).

(*) La correlación es significativa al nivel 0,05

(**) La correlación es significativa al nivel 0,01

Nota:

-Los resultados corresponden al pre-tratamiento TAVEC con el pre-tratamiento en las otras variables.

-Los resultados corresponden al cambio TAVEC con cambio en las otras variables.

Tabla 17. Correlación bilateral r de Pearson entre las variables TAVEC y terapéuticas en el pre-tratamiento y el cambio.

VARIABLES	r	Indice				Intrusiones	Intrusiones	Perseveraciones	Posición	Posición
PRE-TRATA	Pearson	Sesgo	Perseveraciones	Indice 5	Indice 7	R/L	Re/Clave C/P y L/P		Media	Recencia
N02	r Sig. (bil.)	,345(*) 0,012								
N06A	r Sig. (bil.)		,306(*) 0,026							
N04	r Sig. (bil.)								-,289(*) 0,036	
CAMBIO										
N02	r Sig. (bil.)									-,354(**) 0,009
N03	r Sig. (bil.)							,452(**) 0,003		
N04	r Sig. (bil.)	,289(*) 0,036							-,289(*) 0,036	
N05C	r Sig. (bil.)			-,321(*) 0,019	,328(*) 0,017	,342(*) 0,012				
N06A	r Sig. (bil.)						-,285(*) 0,038			

Sig. (bil.) (Significación bilateral), Indice de Sesgo (Tendencia a contestar SI o responder NO en fase del Reconocimiento), Indice 5 - Re/Clave_CP frente Re/Clave_LP (Recuerdo con Clave Corto Plazo frente al Recuerdo con Clave Largo Plazo), Indice 7 - Re/Clave_LP frente al RLLP (Recuerdo con Clave Largo Plazo frente al Recuerdo Libre Largo Plazo), Intrusiones R/L (Recuerdo Libre), Intrusiones Re/Clave C/P y L/P (Recuerdo con Clave Corto y Largo Plazo), N02 (Analgésicos), N03 (Antiepilépticos), N04 (Antiparkinsonianos), N05C (Hipnóticos y Sedantes), N06A (Antidepresivos).

(*) La correlación es significativa al nivel 0,05

(**) La correlación es significativa al nivel 0,01

Nota:

-Los resultados corresponden al pre-tratamiento del TAVEC con el pre-tratamiento en las otras variables.

-Los resultados corresponden al cambio TAVEC con cambio en las otras variables.

8. DISCUSIÓN

Dentro del primer objetivo de este estudio está la descripción basal de la distribución de las variables demográficas, clínicas y terapéuticas correspondiente a una muestra de pacientes entre 19 y 62 años de edad que padecen TMG. Teniendo en cuenta los datos de la tabla 1 se observó que la mayoría son del sexo femenino, con mayor frecuencia de soltero/as y nivel de estudios primarios, además casi la totalidad de los participantes proceden del entorno urbano, y poco más de un tercio tiene ingresos mensuales <300€ y solo una ínfima minoría recibe ingresos mayores que 999€. En este sentido, más mujeres cumplieron los criterios de inclusión que los hombres, esto concuerda que el género femenino tiene mejor ajuste premórbido ya que los hombres presentan mayor comorbilidad en abuso de sustancias (Ayuso-Mateos *et al.*, 2006; Usall, 2003; Weiser *et al.*, 2000).

Por otro lado, en la tabla 2, los pacientes presentan un trastorno de esquizofrenia con una alta prevalencia del 80% y en menor medida manifiestan un trastorno del humor y trastorno de la personalidad, de los cuales exhiben un importante deterioro cognitivo, siendo la esquizofrenia el trastorno más frecuente y estudiado (Grupo de Trabajo del Plan Estratégico de Salud Mental de Madrid, 2018; Tandon *et al.*, 2009). Por otra parte, varias investigaciones han mostrado los problemas de salud que sufren los pacientes con TMG, por un lado son provocados por los efectos secundarios de los antipsicóticos, los antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo, que se asocian con un mayor riesgo de sufrir trastornos físicos como la obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus, trastornos de la tiroides, hiponatremia; cardiovascular, tracto respiratorio, gastrointestinal y por otro, estilos de vida poco saludables, factores genéticos y factores inherentes a la enfermedad. Como consecuencia, la esperanza de vida de estas personas se reduce considerablemente comparada con la población en general, relacionándose con un alto riesgo de mortalidad, muriendo en un promedio entre 10 y 20 años antes que la población en general (Correll *et al.*, 2015; Saiz Ruiz *et al.*, 2008; Schneider *et al.*, 2019; Saiz Ruiz *et al.*, 2008; Tajima Pozo, Hernández *et al.*, 2009). En el presente estudio, los datos indican que las enfermedades somáticas más prominentes afectan a la piel y tejido subcutáneo, al aparato músculo-esquelético y con mayor frecuencia al sistema metabólico endocrino, en esta última categoría se encuentra diabetes,

hiperlipemia, obesidad etc. Pues el IMC (Índice de Masa Corporal) es semejante entre población general y los pacientes que padecen un primer episodio de esquizofrenia, no obstante, los valores en este índice obtenidos en pacientes crónicos son excepcionalmente elevados, y estaría relacionado con los psicofármacos en especial antipsicóticos, antidepresivos y el desarrollo de la enfermedad (Villegas Martínez *et al.*, 2005). Aunque el resto de enfermedades físicas se presentan con menos frecuencia en los participantes, nuestros datos muestran un número mayor de diagnósticos que de participantes, sugiriendo una pluripatología.

Paralelamente, en la tabla 3 se indica la frecuencia de uso de los distintos grupos ATC de medicamentos en la población estudiada. Siendo los más empleados, por orden de frecuencia de mayor a menor, los grupos N (Sistema nervioso), A (Aparato digestivo y metabolismo), C (Aparato cardiovascular) y B (Sangre y órganos hematopoyéticos). Las clasificaciones de los medicamentos y de las enfermedades son independientes entre sí, y no existe una correspondencia clara entre ellas, además hay patologías que no requieren tratamiento farmacológico, así mismo algunos medicamentos se emplean sin que haya un diagnóstico en correspondencia anotado en las historias clínicas y por último, es frecuente que se prescriban para otras indicaciones distintas de las usualmente utilizados, por esta razón existe una discrepancia entre estos medicamentos y las categorías de enfermedades físicas indicadas en la tabla 2.

También, en la misma tabla 3 se indican las frecuencias de uso por los pacientes de los psicofármacos, subgrupos N. Por orden de frecuencia decreciente, fueron los antipsicóticos (N05A), seguido de los antiepilépticos (N03), ansiolíticos (N05B), antidepresivos (N06A), antiparkinsonianos (N04) e hipnóticos y sedantes (N05C). Al respecto, cada participante recibía más de una categoría de psicofármacos, indicando la existencia de una politerapia psiquiátrica, generalmente utilizada en pacientes refractarios al tratamiento. En esta línea también se observa a menudo, un aumento del número de medicación para tratar efectos adversos, generando una espiral de comorbilidades en los pacientes, que conlleva a un mayor riesgo de error, requiriendo la mayoría de las veces intervención en urgencias (Bakhsh *et al.*, 2014). Centorrino *et al.* (2004) además, advierten que los pacientes con trastornos psiquiátricos y con politerapia antipsicótica tienen mayores efectos adversos y mayores días de

hospitalización. Un problema inherente a esto, es la falta de adherencia al tratamiento farmacológico en la esquizofrenia (Fisher *et al.*, 2014).

Así mismo, los resultados arrojados en la tabla 4 indican las distribuciones de dosis empleadas de medicamentos para el SNC. En esta línea, podemos señalar que en general los sujetos reciben dosis medias altas, e incluso muy altas de antipsicóticos, siendo las dosis empleadas de los otros grupos mucho más moderada. Como se pudo observar, en los grupos N03, N05A, N05B, N05C y N06A, el 25% de la muestra recibían dosis $\geq 0,705\text{DDD}$; $3,83\text{DDD}$; 1DDD , $0,875\text{DDD}$ y 1DDD respectivamente. Llegando alguno a recibir la dosis antipsicótica correspondiente a $>8\text{DDD}$. Estos datos señalan que las dosis de antipsicóticos superan en algunos casos las recomendadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Hay que tener en cuenta que la media de dosis se refiere al total de sujetos, y algunos de ellos no reciben medicación de una determinada categoría, correspondiéndole dosis cero, pero contando en el número de sujetos.

Además, se ha calculado la carga global por paciente de benzodiazepinas, ya que son un grupo de medicamentos con similar mecanismo de acción – potenciación alostérica gabaérgica – pero que se clasifican en diversas categorías ATC, por ejemplo, clonazepam entre los anticonvulsivantes, diazepam entre los ansiolíticos y lormetazepam entre los hipnótico-sedantes. Se da además la circunstancia que, dado que se emplean en diferentes indicaciones, no existe una correspondencia clara entre los efectos deseados, las DDD, potencias farmacológicas y las dosis utilizadas expresada en mg equivalentes de diazepam. Para aclarar este punto tomemos el caso de clonazepam, es una benzodiazepina autorizada para diversos tipos de epilepsia, indicación para la cual 1DDD equivale a 8mg. En la práctica clínica psiquiátrica este fármaco es utilizado como ansiolítico – en indicación no aprobada por la agencia del medicamento – y se emplea a dosis más bajas, raramente a dosis superiores a 6mg y usualmente entre 1 y 4mg. Si consideramos la potencia farmacológica comparada con el diazepam – que se considera benzodiazepina de referencia – 1 mg de clonazepam ($1/8\text{DDD}$) equivalen a 20 mg de diazepam (2 DDD). Dada esta inequivalencia entre DDD (que está más relacionada con la indicación) y actividad farmacológica, hemos

añadido el cálculo de los equivalentes de benzodiazepina expresados en mg de diazepam (carga benzodiazepínica).

Por un razonamiento similar, hemos calculado también la carga anticolinérgica (empleando el BDI-Índice de Carga Medicamentosa). Algunos, pero no todos, medicamentos antipsicóticos, antidepresivos, antihistamínicos, antiparkinsonianos, antiepilépticos, contra la incontinencia urinaria, contra la hipermotilidad gastrointestinal, relajantes del músculo liso, y otros, poseen actividad anticolinérgica en grado diversos, pero además de las diferencias de potencia anticolinérgica y de indicación, que complican la relación entre DDD efectos adversos anticolinérgicos, hay que considerar el diferente grado de liposolubilidad que condiciona el paso de barreras biológicas y la penetrabilidad en el SNC.

Así, en la Tabla 4 también se muestra la distribución de la carga benzodiazepínica y de la carga anticolinérgica. Las medias respectivas fueron 21,16 mg equivalentes de diazepam (equivalente a > 2 DDD de diazepam), y 2,80 u DBI. También, si nos fijamos el 25% de la muestra recibe ≥ 25 mg equivalentes de diazepam y $\geq 3,52$ u DBI carga anticolinérgica. Además, observando los valores máximos puede verse que algún paciente está recibiendo 129,9mg equivalentes de diazepam (que correspondería a 13DDD de diazepam) y 5,44 u DBI de carga anticolinérgica, superando la primera con creces las dosis recomendadas por la agencia del medicamento, y respecto a la segunda hay que mencionar que el instrumento DBI considera que una puntuación ≥ 2 u es de riesgo de reacciones adversas anticolinérgicas.

Se sabe que, en el SNC mayoritariamente se encuentran los receptores $M_{1,4-5}$ y N_n , de la acetilcolina, los cuales median funciones de la memoria y el aprendizaje y estarían implicados en la fisiopatología de diversos trastornos mentales (López-Valdés y García-Colunga, 2003; Kruse *et al.*, 2014). De tal manera que los medicamentos denominados antimuscarínicos tanto para trastornos psiquiátricos como neurodegenerativos bloquean los receptores muscarínicos de la acetilcolina (ACh) (Abad Santos *et al.*, 2003) como la escopolamina un anticolinérgico que parece afectar a las funciones cognitivas y psicomotoras de voluntarios sanos (Liem-Moolenaar *et al.*, 2010). En esta línea, los pacientes con trastornos psicóticos son tratados a menudo con

una variedad de medicamentos que tienen una importante carga anticolinérgica, entre ellos los más afectados son los que sufren esquizofrenia con una mayor susceptibilidad cognitiva provocando mayor deterioro cognitivo (Eum *et al.*, 2017). También se ha observado que el biperideno un anticolinérgico central empleado para tratar los efectos extrapiramidales de los neurolépticos, causa deterioro cognitivo (Schneider *et al.*, 2013), con la posibilidad de presentar delirium, síntomas psicóticos y trastorno mental orgánico (López-Álvarez *et al.*, 2015; Pita Calandre y Manzanares Iribas, 1992). Aunque también se ha mencionado que los ansiolíticos y antidepresivos son necesarios en el trastorno esquizofrénico cuando se derivan síntomas de angustia, insomnio, agitación, elevación del estado de ánimo y/o depresión (Nuechterlein y Dawson, 1984). Es así que la polifarmacia de medicamentos psicotrópicos es común en entornos psiquiátricos y, en algunos grupos de pacientes puede haber aumentado en los últimos años (Mojtabai y Olfson, 2010). A pesar de la falta de eficacia y seguridad en la medicación, se sigue agregando nuevos fármacos al tratamiento aunque el riesgo de efectos secundarios es superior a las ganancias del tratamiento (Correll y Gallego, 2012; Landa Contreras y Fortes Álvarez, 2011).

Paralelamente, en la tabla 5 se indican datos relevantes sobre depresión y ansiedad, siendo comorbilidades comunes en pacientes con TMG (Kaneda *et al.*, 2003; So, 2015). En la muestra se observa depresión moderada a grave en la escala de Beck, también en la BPRS (Escala de Evaluación Psiquiátrica) el 75% de la muestra padece un trastorno leve de síntomas positivos y negativos con una puntuación $\leq 10,5$; aunque como indican los valores máximos, alguno de los pacientes presenta un trastorno grave. Por otra parte, el cuestionario de ansiedad del STAI-AE (Cuestionario de Ansiedad - Estado) y RSE (Escala de Autoestima de Rosenberg), ambas pruebas muestran normalidad en los participantes, aunque los datos medios en rasgo de ansiedad del STAI-AR (Cuestionario de Ansiedad - Rasgo) son ligeramente elevados respecto a la media normalizada, el cual sugiere que en ciertas situaciones podría predecir un estado de ansiedad. Según Kaneda *et al.* (2003) el rasgo de ansiedad en la esquizofrenia podría ser un factor de riesgo en el padecimiento del trastorno. También los datos en el índice de interferencia del STROOP se encontraron por debajo de la media de la población normal, en este sentido la capacidad de inhibir la información irrelevante para llevar a cabo la tarea requerida se encuentra deficitaria. Pues, los procesos de control inhibitorio

(la habilidad para mantener activa una meta y suprimir una respuesta habitual a favor de una menos familiar), atención, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva involucrados en la tarea Stroop están alterados en pacientes con esquizofrenia (Breton *et al.* 2011; Fuentes *et al.* 2000; Fuentes, 2001; García-Ogueta, 2001).

Respecto al estado cognitivo basal de la muestra según los datos del TAVEC, indicados en la tabla 6, se detectan importantes alteraciones neurocognitivas. En los primeros cinco ensayos del TAVEC (Lista A) se observa un deterioro en el rendimiento en RI1ºE (Recuerdo Inmediato Primer Ensayo), RI5ºE (Recuerdo Inmediato tras el 5º Ensayo) y RTLA (Recuerdo Total Palabras Lista A). En esta fase, se observó un efecto de primacía y recencia en la lista A de aprendizaje, y muy poco recuerdo de palabras que se situaron en la región media. Según Benedet y Alejandre (2014) se ha hallado en diferentes investigaciones, que en el aprendizaje serial de una lista de palabras en la condición de recuerdo inmediato, suele ser más fácil recordar las tres o cuatro primeras palabras o las últimas cuatro o cinco palabras de la lista. En tanto que el efecto de primacía se ve afectado por la longitud de la lista, por el significado o las frecuencias de las palabras, lo contrario sucede con el efecto de recencia que se produce por el intervalo de tiempo transcurrido entre la presentación de la lista y la prueba de recuerdo, originándose poco recuerdo de palabras que ocupan la zona intermedia de la lista.

Posteriormente, se pidió el recuerdo inmediato en un solo ensayo de la lista B de interferencia, consecutivamente se volvió a solicitar la evocación de la lista A observándose, un marcado deterioro en el RLCP, que también se reflejó en la condición de RLLP tras un intervalo de veinte minutos, y parece una falta de control atencional. En este sentido se ha concebido a la atención como un conjunto de redes neuronales que controla mentalmente la capacidad del procesamiento de la información, pues se han hallado dos tipos de sistemas neuronales, el primero encargado de la orientación llevado a cabo por una red atencional posterior: lóbulo parietal posterior, culículo superior y núcleo pulvinar del tálamo y la segunda red neuronal que realiza funciones de tipo ejecutivo implica a los lóbulos prefrontales dorsolateral, de entre los cuales el córtex cingular ejercería control atencional sobre los estímulos lingüísticos. Pues se ha encontrado en esta última red un déficit asociado al control atencional de procesos inhibitorio en la esquizofrenia (Fuentes, 2001; Lyda *et al.*, 2009).

Además, se advirtió en todos los casos mayor empleo de estrategias seriales que organizaciones semánticas a corto y a largo plazo. Estos resultados son respaldados por Baldo y Shimamura (2002) y Matsui *et al.* (2008) en que hay una tendencia en estos pacientes a utilizar estrategias seriales como mecanismo de compensación en detrimento de agrupaciones semánticas (Bowie y Harvey, 2005). También Rannikko *et al.* (2012) observaron una asociación entre menor volumen de tejido cerebral parahipocampal y deficientes funciones semánticas, alteración que podría ser causado por antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia, además se observó alta agrupación serial y un volumen más pequeño en el gyrus cingulado anterior y mayor tamaño de corteza intracalcarina. En esta línea, se ha sugerido que existe un déficit en el procesamiento de la información que reflejaría un deterioro en el uso estratégico de la información semántica y provocaría alteración en el proceso de codificación y recuperación debido a una mala interacción entre el lóbulo frontal y el temporal, regiones más específicas de la corteza prefrontal dorsolateral y las regiones límbicas temporales en la esquizofrenia (Ragland *et al.*, 2001; Saykin *et al.*, 1991). También se ha indicado, que los pacientes con esquizofrenia tienen bajo rendimiento en tareas que implican procesos ejecutivos como la memoria de trabajo, función del córtex cingular del lóbulo frontal (Fuentes, 2001).

Con referencia al índice 5 (comparación del Recuerdo con Clave Corto Plazo Frente al Recuerdo con Clave Largo Plazo) e índice 7 (comparación del Recuerdo con Clave Largo Plazo frente al Recuerdo Libre Largo Plazo), las claves semánticas incitan a la producción de intrusiones tal como se apreciaron en la tabla 6, las cuales son las responsables de la elevadas desviaciones de las puntuaciones correspondientes a variables que hacen referencia a las pruebas de recuerdo con clave. Por un lado, las intrusiones que proceden del sistema semántico del paciente, se sugiere que reflejan una alteración del componente organizativo y planificación en la MT (Benedet y Alejandre, 2014) en que la función de este sistema es mantener activa y manipular la información según la tarea, a la vez se dividiría en el EC o centro del control atencional y estratégico del sistema que controla, coordina y supervisa los procesos mentales, por tanto es necesario para llevar a cabo nuevos aprendizajes (Baddeley, 1992). Y por otro lado, las intrusiones que provienen de la lista B de interferencia indicarían un problema en el control atencional del EC en que se ven afectados los procesos de aprendizaje (Benedet y Alejandre, 2014). De esta manera, se ha indicado que el EC es un “Sistema Atencional

de Trabajo” donde se realizan procesos complejos de manipulación de la información, el cual interviene la MT y suele estar alterado en el trastorno esquizofrénico y que daría lugar a un pobre recuerdo en la MLP (Tirapu-Ustárrroz *et al.*, 2002). Según Orellana y Slachevsky (2006) el déficit en el uso de estrategias podría deberse a la dificultad de acceder a la información verbal a causa de una alteración en la memoria semántica. También, este deterioro se ha visto en personas con trastorno esquizotípico de la personalidad con elevado riesgo de desarrollar esquizofrenia (Martinena Palacio *et al.*, 2006).

Por otro lado, los datos indicados de la variable LA_Reconoc (Total Lista A de reconocimiento) del TAVEC, proceso por el cual se presentaron todos los elementos de la lista A que habían sido estudiados previamente durante la codificación junto a las palabras de la Lista B de interferencia y otros estímulos nuevos, los participantes obtuvieron una puntuación promedio ligeramente por debajo de la media de la población normal. Estos datos se vieron afectados por un alto índice de sesgo dando lugar a falsos positivos (tendencia a contestar “sí” o contestar “no” en fase del reconocimiento diferido) que influyeron de manera negativa en el proceso de discriminación del TAVEC. Esto sugiere que pese a la aparente normalidad en la fase de reconocimiento y un bajo índice de discriminación nos indica que al menos parte de las palabras que proceden de la lista A los participantes las acertaron, pero no las aprendieron. Según Benedet y Alejandro (2014) para que haya un verdadero aprendizaje no solo es almacenar la información sino almacenarla de forma discriminada, afectando al recuerdo en la memoria a largo plazo.

Para Orellana y Slachevsky (2006) el perfil cognitivo que se presenta regularmente en personas que sufren esquizofrenia es una alteración mnésica en que los procesos del aprendizaje estarían involucrados con un mal uso de estrategias de aprendizaje y un reconocimiento relativamente normal.

En el análisis estadístico indicado en las tablas 7 y 8 se comparan las características de los pacientes que abandonaron el estudio antes de la evaluación postratamiento y los que llegaron hasta el final del estudio. De los 65 pacientes que aceptaron participar y recibieron una evaluación inicial, durante el desarrollo de esta

investigación se perdieron 12 personas, que no recibieron evaluación final. El motivo fue en todos los casos “alta médica por mejoría clínica”. Ningún participante ni tutor retiró el consentimiento para participar, por lo que procedimos a comparar los pacientes perdidos con los participantes que finalizaron el estudio. En comparación con los participantes que recibieron evaluación final, los que abandonaron el estudio tempranamente, los resultados basales indicaron que eran más jóvenes y con recursos económicos más bajos. Además, recibieron dosis más altas en medicación de N04 (antiparkinsonianos), N05C (hipnóticos y sedantes) y N06A (antidepresivos). De acuerdo a Correll y Gallego (2012) las personas jóvenes con esquizofrenia, trastornos esquizoafectivo y psicóticos la polifarmacia psicofarmacológica al inicio de la enfermedad se asocia con una mayor gravedad y peores resultados. En este sentido, la politerapia tiene como objetivo un mejor manejo (docilidad) del paciente minimizando los días de hospitalización o la cantidad de internamientos en instituciones sanitarias (López-Muñoz *et al.*, 2000). Y, de acuerdo a las puntuaciones TAVEC, se observó un peor estado cognitivo basal en personas que abandonaron en comparación con los participantes que terminaron el experimento. Puede que los motivos de abandono adheridos al alta médica por mejoría clínica fueran a petición de la propia familia, derivados a otros centros con mejores recursos para formación e integración laboral, pisos tutelados o protegidos etc. en tanto que es necesario ampliar la vida social de estos pacientes hacia un ambiente comunitario (Moll Fernandes y Saeki, 2009). De esta manera, el nuevo modelo de atención aboga por que estas personas sean atendidas en las primeras fases de la enfermedad, es más benigno y el paciente podrá responder de forma más sencilla a estrategias terapéuticas (de la Fuente-Tomas *et al.*, 2019), en caso contrario, suele traer como consecuencia una recuperación posterior más lenta e incompleta de la enfermedad, incluso un aumento de la comorbilidad como depresión, consumo de tóxicos y suicidio, déficit en el ámbito social y familiares y peor pronóstico (Marshall *et al.*, 2005).

En el segundo objetivo se analizó y comparó el estado cognitivo reflejado en las puntuaciones TAVEC del antes y después de los pacientes que completan el estudio, junto a las restantes variables demográficas, clínicas y terapéuticas. De esta manera, en las diferencias intrasujeto que se aprecian en la tabla 9 entre el pre y postratamiento se observó que el rasgo de ansiedad del STAI (Cuestionario Ansiedad – Rasgo) se

normalizó en el pos-tratamiento, ya que tiende reducirse con la terapia (Ries *et al.*, 2011). Por otro lado, el Índice de Interferencia del Stroop empeoró después del tratamiento, esto significa que las palabras provocaron una respuesta involuntaria de lectura interfiriendo con la conducta objetivo - nombrar el color de la tinta en que está escrita dicho estímulo - y se evidenció que la capacidad de control inhibitorio mediado por el control atencional del EC en la atención selectiva está alterado, ya que exige inhibir el proceso automático de la lectura y centrarse en nombrar el color de la tinta de la palabra. Por tanto, el aumento de errores y la latencia de respuesta en esta tarea indicaron la dificultad de los participantes para resistir a la interferencia, ya que a menor puntuación más interferencia. El aumento del periodo de latencia en las respuestas, indica que los pacientes se hicieron conscientes del riesgo de error, esta toma de consciencia del propio pensamiento y capacidades es el principal objetivo de la terapia metacognitiva, siendo esta reflexión metacognitiva fundamental para identificar las aptitudes y dificultades sobre los propios procesos cognitivos y ejecutivos como el control, monitorización y planificación de la propia actuación. En este contexto es fundamental enseñar estrategias metacognitivas cuando los pacientes no son capaces de llevar a cabo una tarea con una carga cognitiva alta o demasiado compleja como es la última fase de la tarea Stroop. Esta observación es positiva ya que la persona es capaz de darse cuenta de su propio error, pero su atención selectiva y focalizada sigue estando alterada, como se ha visto los procesos cognitivos aunque son independientes están íntimamente relacionados, no obstante son susceptibles de intervención por separado.

De esta manera el control inhibitorio es una de las funciones ejecutivas que subyace al componente de atención selectiva del EC (Miyake *et al.*, 2000), sistema que monitoriza los pasos para conseguir una meta y está relacionado con la flexibilidad cognitiva. Sin embargo, el control inhibitorio no tiene relación con la memoria a largo plazo, pero sí se asocia con la memoria de trabajo ya que actúa en las primeras fases del procesamiento de la información con la ayuda de la atención selectiva y focalizada, ya que comparten el área rectora prefrontal del córtex cingular y en ella reside el córtex orbital, sustrato neural del control inhibitorio (Vayas Abascal y Carrera Romero, 2012). Esta estructura del córtex prefrontal permite filtrar y suprimir información irrelevante para evitar interferencia e inhibir respuestas conductuales dominantes que comprometen el discurso o la cognición (Bausela Herreras, 2014; Fuentes, 2001; Tirapu-Ustároz y

Grandi, 2016). En este sentido, se ha podido comprobar que las personas que sufren esquizofrenia tienen serios problemas en esta función ejecutiva provocando alteración en el rendimiento en tareas cognitivas complejas. De lo anterior, se ha observado que el control inhibitorio estaría estrechamente relacionado con experiencias traumáticas premórbidas durante la infancia y por otro lado, el uso crónico de benzodiazepinas empeora de manera sostenida en el tiempo los resultados de medidas de la función ejecutiva, vigilia y tiempo de reacción (Giménez-Donoso *et al.*, 2018; Van der Sluiszen *et al.*, 2019). Algunas benzodiazepinas como el alprazolam parecen reducir el rendimiento del aprendizaje verbal afectando principalmente a la consolidación de los recuerdos, aunque la MT se vería menos afectada (Pietrzak *et al.*, 2012). Además, también se ha sugerido que afecta a la atención y a la adquisición de la información nueva (Kiliç *et al.*, 1999).

También la medicación de analgésicos opiáceos (tramadol es un opiáceo usado en dolores moderados, empleado en nuestros participantes bajo prescripción médica, por tanto no se consideraron sustancias de abuso) interfiere, se ha observado que en tareas tipos Stroop los agonistas opioides, a través de los receptores “mu”, reducen las conductas de ajuste dirigidas al control al aumentar la precaución tras la identificación de un error (enlentecimiento tras error) y aumentar la atención ante la detección de estímulos incongruentes (van Steenbergen *et al.*, 2017).

A pesar de que los datos indicaron una marcada alteración en el control inhibitorio mediado por el control de atención selectiva e inferido a través de una baja resistencia en el índice interferencia Stroop, en el postratamiento se observó una mejoría en la memoria de trabajo medida a través del screening cognitivo SCIP, esto hace pensar que aunque comparten la estructura prefrontal, estos sistemas actúan por separado y, por tanto, son susceptibles de terapia cognitiva individualmente. En tanto se hipotetiza que si se aplica estimulación cognitiva dirigida a mejorar funcionalmente los mecanismos inhibitorios de atención selectiva y sostenida, el estímulo al ser atendido y percibido se transferiría a la memoria de trabajo, la atención se focalizaría en la tarea cognitiva requerida, llevando a cabo correctamente la conducta objetivo, y se evitaría carga cognitiva disminuyendo la interferencia, dando lugar a una mayor fluidez en la manipulación de la información en la memoria de trabajo. Por otro lado, en fase

postratamiento se observa mejoría en la LA_Reconoc y podría deberse a efectos beneficiosos de ambos tratamientos. No obstante, se debe tomar en cuenta los falsos positivos producidos en esta fase, como veremos en el siguiente apartado.

En el tercer objetivo era comparar el cambio obtenido en los dos grupos A y B después de la aplicación de los dos tratamientos. Previamente comparamos las variables demográficas, diagnósticas y farmacológicas y psicométricas basales, entre ambos grupos, no encontrándose en ellas diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los cambios de uso y dosis de fármacos. De esta manera, se determinó la variación (post - pretratamiento = cambio) en las puntuaciones cognitivas.

En la tabla 10 puede observarse que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cambios de los valores TAVEC tras las intervenciones A y B, a excepción de en el “índice de sesgos”, ver tabla 11, siendo mayor en el grupo B que el A, y nos indicaría que los falsos positivos producidos en grupo B ensombrece de forma moderada el rendimiento en el recuerdo con peor discriminación (véase figura 17).

Siguiendo con los datos de la tabla 11 ambos grupos se acercan a la media poblacional de la población en general de 0 (1) en el recuerdo C/P y L/P, así como también en el uso de estrategias semánticas y recuerdo con clave corto y largo plazo. Sin embargo, se observaron intrusiones en condición del RL y en Rc/Clave. De acuerdo a los resultados del índice 5 e índice 7 (véase figuras 18 y 19) obtenidos en ambos grupos, se infiere que también cometieron intrusiones, ya que presentan elevadas desviaciones. Según Benedet y Alejandre (2014), en algunos trastornos psiquiátricos y neurológicos las claves semánticas incitan a la producción de ellas siendo mayor número de palabras evocadas en el recuerdo con clave que en el recuerdo libre largo plazo, esto nos da una idea de que el problema puede estar en los procesos de recuperación a largo plazo. No obstante, como se ha observado en el segundo objetivo existe un grave deterioro en el control inhibitorio inferido a través del índice interferencia Stroop sugiriendo que el problema podría radicar en los mecanismos inhibitorios atencionales en la red ejecutiva de los lóbulos frontales, de estas evidencias

se sugiere que el rendimiento en el recuerdo libre largo plazo sería un problema secundario a un déficit atencional como se analiza en los siguientes apartados (Fuentes, 2001).

También las perseveraciones evocadas por los grupos sugieren una falta de atención (véase figura 21). Según Benedet y Alejandre (2014) hay dos tipos de perseveraciones, la primera ocurre cuando el evaluado no controla las palabras que dice, por lo que se produce un olvido de dichas palabras, y el otro tipo es cuando va acompañadas de “no sé si lo he dicho ya” y se produciría por un fallo del sistema de control atencional del EC. Selma Sánchez (2008) indicó que el circuito fronto-hipocampal participa en la inhibición y detección de errores, y podría estar relacionada con las perseveraciones.

También se pudo apreciar un efecto de primacía y recencia en ambos grupos, aunque este último efecto fue mayor en el grupo A, pero esta diferencia no es significativa (véase figura 22). Hay estudios que han señalado que el efecto de primacía en la esquizofrenia con sintomatología del pensamiento desorganizado y repetición del habla relacionado con las perseveraciones tiende a decrecer, en cambio el efecto de recencia se igualaría a controles sanos. No obstante, en personas sanas, el efecto de primacía viene dado por los procesos de ensayos, en que los elementos iniciales de una lista de palabras tienen acceso preferencial en la MT con capacidad limitada (Manschreck *et al.*, 1991). Stephane y Pellizzer (2007) también encontraron un déficit de posición de primacía en la esquizofrenia asociándose con alteraciones de la memoria de trabajo y el lenguaje. Por otro lado, en tabla 12 en la RSE (Escala Autoestima) se observó mejor autoestima que el grupo A beneficiándose de la terapia, aunque no se observó diferencia significativa en los dos grupos (véase figura 24).

En general como se ha podido observar, en algunas de las variables del TAVEC se desvían de la media a más de una, dos y tres desviaciones típicas de acuerdo a Benedet y Alejandre (2014) esto indica un déficit en el nivel de funcionamiento leve a moderado en la capacidad de aprendizaje. En este sentido no se descarta que los grupos se hayan beneficiado de ambos tratamientos mejorando su habilidad mnésica en el RLLP, pero como se observó en el antes y después de la intervención, los grupos

adolecen de un problema en el control ejecutivo atencional selectiva del EC que media los procesos de inhibición semántica, los procesos de organización y planificación en la MT y que repercute en la MLP. Koh y Peterson (1978) indicaron que las personas con esquizofrenia tienen mejor recuerdo en tareas de reconocimiento diferido ya que el procesamiento de la información es más o menos automático comparado con proceso del RLLP que necesita todos los recursos atencionales para realizarse. Esto sugiere que podrían estar afectados los lobulos frontales (Benedet y Alejandre, 2014). Según Fuentes (2001) los mecanismos inhibitorios atencionales implicados en la red ejecutiva y que dependen del cortex cingular del area prefrontal, se encuentran alterados en pacientes con esquizofrenia. Posteriormente, estos datos son corroborados por otros estudios postulando que la estructura especifica que estaría relacionada con la atención ejecutiva es la corteza cingulada del cortex prefrontal, y en la esquizofrenia se ha mostrado anomalias en la regulación de la dopamina junto a una reducción del metabolismo celular del cortex cingulado, unido a una alteración en el cortex prefrontal dorsolateral encargado de la función en MT (Orellana y Slachevsky, 2006) y que podría empeorar con las elevadas dosis de antipsicóticos y cargas anticolinérgicas produciendo somnolencia y menor concentración provocando errores en el aprendizaje (Barbanoj *et al.*, 2006; Ho *et al.*, 2011; Rannikko *et al.*, 2012).

Por otra parte, en el cuarto objetivo se exploraron las posibles correlaciones y asociaciones de las variables cognitivas (TAVEC), con las variables demográficas, clínicas, terapéuticas y psicométricas, tanto en el pretratamiento como en el cambio tras el tratamiento cognitivo. Los resultados de estas correlaciones (con variables cuantitativas) y asociaciones (con variables categóricas) se muestran las Tablas 13, 14, 15, 16 y 17 y figuras de la 25 a la 76.

La decisión de correlacionar cambio con cambio es debida a que el cerebro tiende adaptarse a las situaciones cambiantes, y en el caso de las intervenciones farmacológicas al aumento de las dosis, el cerebro se acostumbra a los efectos de las mismas. Por tanto, los potenciales efectos sobre la memoria tanto de los síntomas psicopatológicos como de los psicofármacos pueden pasar desapercibidos en los tratamientos estables, pero quizá puedan ser más fácilmente detectables al observar cómo varían las puntuaciones de las pruebas de memoria con los cambios con las

puntuaciones de las escalas psicopatológicas y los cambios de dosis. La interpretación de estas correlaciones se puede complicar en los casos de retirada de fármacos, ya que, si se hace demasiado deprisa observaremos fenómenos de abstinencia o ausencia de adopción del cerebro a la falta del fármaco.

La puntuación STAI-ansiedad rasgo (STAI-AR) y las dosis en DDD de fármacos anticonvulsivantes (N03) correlacionaron negativamente con RI1°E. Estos resultados son respaldados por estudios que indican que el rasgo de ansiedad como característica relativamente estable conlleva a una preocupación y emoción excesiva que no se manifiesta directamente en la conducta y debe ser inferida por la frecuencia con que se experimenta aumentos en su estado de ansiedad, las situaciones se perciben como amenazantes originando vulnerabilidad a padecer ansiedad-estado de forma más frecuente con mayor intensidad (Rodríguez Biglieri y Vetere, 2010). En esta línea se han encontrado correlaciones tanto en estado como en rasgo del inventario de ansiedad (STAI-AE-AR) con la memoria a corto plazo en pacientes con esquizofrenia (Klasik *et al.*, 2006), pudiendo interferir en los demás procesos cognitivos (Sierra *et al.*, 2003). Por otro lado, según la literatura referente a los N03 y RI1E indica que los medicamentos como el valproato y el litio (estabilizador del estado del ánimo) pueden afectar a la memoria inmediata sobre todo a la modalidad verbal, velocidad del procesamiento y funciones ejecutivas (Senturk *et al.*, 2007). También otros anticonvulsivantes en concreto la fenitoína y carbamazepina tienen junto a otros medicamentos un impacto sobre la comprensión e integración cognitiva en MTV, FE y VP (Muralidharan *et al.*, 2015; Sabaa *et al.*, 2020). En este sentido parece que la politerapia anticonvulsiva podría empeorar los déficit cognitivos (Javed *et al.*, 2015).

El recuerdo inmediato al 5° ensayo (RI5°E) de nuevo fue mejor entre las personas con mayor nivel de formación que con las de menor nivel. En esta variable, los participantes con diagnósticos de enfermedades del aparato circulatorio puntuaron mejor que los que no los tenían, y por el contrario los que tenían diagnósticos del aparato genitourinario puntuaron peor que los que no los tenían. En este sentido, Cuesta *et al.* (2015) hallaron evidencias que un buen ajuste premórbido se sustenta en el comportamiento social, interpersonal, ocupacional y académico antes del inicio de la enfermedad, es así que el desempeño académico influye en los resultados tanto en uno

como dos años después, en memoria verbal y de trabajo respectivamente. En tanto que un mal ajuste premórbido subyacería a las alteraciones del neurodesarrollo y sería un pronóstico clave de indicadores en la esquizofrenia. También, se ha sugerido que personas que padecen esquizofrenia con mayores recursos neuropsicológicos evolucionan mejor y se recuperan antes en atención, memoria y función ejecutiva (Selma Sánchez, 2008). Por otro lado, los medicamentos utilizados para el aparato genitourinario poseen alta carga anticolinérgica que pueden perjudicar la memoria como el trospio (Geller *et al.*, 2012). También, otros medicamentos que no son para la incontinencia urinaria pero que poseen carga anticolinérgica como la clorpromazina y la tioridazina (AT) y clozapina (AA) producen sedación y por una acción anticolinérgica muscarínica (Buj Álvarez *et al.*, 2008), aunque también, puede ser producida por otros mecanismos, por una actividad bloqueante α_1 -adrenérgica, antihistamínica H₁. Denolle *et al.* (2002) llevaron a cabo un estudio en personas de avanzada edad sobre los efectos cognitivos de la clonidina y la nicardipina, dos fármacos para tratar la hipertensión arterial y angina de pecho (patologías del aparato circulatorio), y observaron que el primero tuvo efectos adversos de sedación y el segundo no afectó al SNC, la clonidina se emplea en psiquiatría fundamentalmente para el tratamiento de efectos adversos como la sialorrea y la enuresis por clozapina.

El uso de estrategias seriales en el recuerdo inmediato (Eser_RI) fue mejor entre los diagnosticados de trastorno de la personalidad o trastorno de aparato respiratorio que entre los que no tenían uno de estos diagnósticos. Se ha observado, que los pacientes con trastorno de la personalidad tienden a usar estrategias seriales y es común en personas con alta impulsividad y rasgos esquizotípicos (Martinena Palacio *et al.*, 2006; Matsui *et al.*, 2004).

El recuerdo libre a largo plazo (RLLP) fue mejor entre quienes no tenían diagnóstico de trastorno del humor que entre los que sí tenían este diagnóstico. Hubo una correlación negativa entre la puntuación RLLP y la puntuación BPRS. En el trastorno bipolar se ha observado deterioro cognitivo con mayor gravedad aquellas personas con síntomas psicóticos, aunque otros estudios no han encontrado diferencias entre ambos (Ancín *et al.*, 2013; Bora, 2017; Frydecka *et al.*, 2014). Las funciones más afectadas son las funciones ejecutivas y memoria verbal (Levy y Weiss, 2010). Se ha

indicado que los déficits se presentan durante los episodios afectivos, afectando la funcionalidad del paciente (Martínez-Arán, Vieta, Colom *et al.*, 2004). Pero también se presentan en los periodos eutímicos de normalidad (Martínez-Arán, Vieta, Reinas *et al.*, 2004). Igualmente, se ha indicado que en la depresión existe riesgo potencial de demencia, ya que las personas que la padecen sufren deterioro funcional y de atención que no se limitan a los episodios agudos del trastorno (da Silva *et al.*, 2013). Respecto al RLLP y BPRS, hay evidencia que los síntomas negativos se asocian con las funciones neurocognitivas y los síntomas positivos se relacionan con los procesos atencionales (Lyda *et al.*, 2009). Según Serrano Cartón *et al.* (2012) sugirieron que los déficits neuropsicológicos premórbidos se asocian de forma significativa con las dimensiones clínico-psicopatológicas desorganizada y negativa provocando un peor funcionamiento social en la esquizofrenia.

Con referencia al rendimiento en las variables psicométricas del TAVEC respecto al sexo femenino y masculino, se halló que el recuerdo inmediato en el 1º ensayo (RI1ºE) fue mejor entre participantes en el estudio de sexo femenino que entre los de sexo masculino, y en personas con mayor nivel de formación que entre las de formación inferior y también con mejor recuerdo total de las palabras de la lista A (RTL A) en el sexo femenino que en el masculino. En este sentido, existe debate referente a si hay diferencias de género en personas con esquizofrenia concerniente al rendimiento cognitivo, sugiriendo que el sexo femenino manifiesta peor ajuste premórbido que en el masculino, sin embargo, varios estudios demuestran que se debe a un sesgo de muestra sin grupo de control (Goldstein *et al.*, 1998, como se citó en Usall, 2003). Además, se ha comprobado en estudios con neuroimagen un proceso neurodegenerativo más severo con mayores déficits cognitivos en hombres con esquizofrenia y con mejor desempeño mnésico en mujeres (Selma Sánchez, 2008; Weiser *et al.*, 2000). De la misma manera, el recuerdo con clave largo plazo (Rc/Clave_LP) fue peor entre los varones y entre el grupo con solo estudios primarios que entre las mujeres y los participantes con estudios más avanzados. Además, las estrategias semánticas a largo plazo (Esem_LP) fueron más empleadas por el sexo femenino que por el sexo masculino. Tal como indicamos anteriormente, las personas del sexo femenino tienen mejor ajuste premórbido, pero además presentan mejor pronóstico tanto clínico como funcional (Serrano Cartón *et al.*, 2012).

Además, las estrategias seriales a corto plazo (Eser_CP) fueron más utilizadas entre los que tenían estudios superiores que entre el resto. Según Benedet y Alejandre (2014) indicaron que es posible que los pacientes al principio utilicen estrategias en serie en el aprendizaje de la lista, pero más tarde pueden descubrir la estructura semántica y valerse de ella para aprender y recordar. En este sentido, Gill *et al.* (2018) indicó que las personas que padecen esquizofrenia con estudios superiores utilizan más estrategias de aprendizaje que otros grupos, especialmente las de agrupación semántica.

Las estrategias semánticas a corto plazo (Esem_CP) fueron más empeladas entre los que no tenían enfermedades que afectaban a los órganos sensoriales que entre los que si tenían. Una investigación llevada a cabo por Güell y Bernácer (2015) indicaron que los órganos de los sentidos puede ser un buen indicador para diagnosticar trastornos mentales como la esquizofrenia. Mencionaron que en el caso de la visión en la esquizofrenia hay estudios que han mostrado una relación entre este trastorno y las anomalías de percepción visual, así como los movimientos anormales relacionados con el ojo. Concretamente, se ha indicado anomalías anatómicas y funcionales de la retina, afectando a la percepción y cognición integradas en un proceso de entrada y salida de información. Además, la sordera supone un factor de riesgo de paranoia y otras psicosis (Cooper *et al.*, 1976).

Así mismo, la edad en años correlacionó positivamente con la puntuación del uso de Esem_CP. Palomo *et al.* (2012) hallaron un efecto significativo de la edad de adultos jóvenes en la memoria inmediata y demorada (MLP), en cambio otros indican que hay un descenso en el aprendizaje con el aumento de la edad, pero no en el reconocimiento, pues el déficit en la memoria del reconocimiento debería considerarse como posible marcador del envejecimiento patológico (Campo y Morales, 2004). También se ha visto que con la edad disminuía el rendimiento cognitivo en general a excepción de la cognición social (Selma Sánchez, 2008). La asociación positiva de la memoria semántica con la edad, puede relacionada asociada con el efecto atenuante de los años en los síntomas psicótica (Leon y Leon, 1996; Ruiz-Iriondo *et al.*, 2013).

Las estrategias seriales a largo plazo (Eser_LP) fueron más empleadas por los participantes procedentes del medio urbanos que por los procedentes del medio rural. Kelly *et al.* (2010) y Susser y Martínez-Alés (2018) indicaron que los factores

ambientales influyen negativamente en la psicosis, habiendo más riesgo en zonas urbanas que en rurales. Según Matsui *et al.* (2008) las estrategias seriales no aportan nada al aprendizaje y los pacientes con TMG las utilizan como un mecanismo de compensación del aprendizaje.

Además, la puntuación BPRS correlacionó negativamente con la puntuación Esem_LP. Según Lyda *et al.* (2009) los síntomas positivos correlacionan con problemas atencionales, pero los negativos se asocian con los déficits cognitivos.

El recuerdo con clave a corto plazo (Rc/Clave_CP) fue mejor entre los participantes sin trastorno de la personalidad o sin trastorno de los órganos sensoriales que entre los que tenían alguno de estos diagnósticos. Por el contrario, fue mejor entre los que tenían trastornos del aparato respiratorio que entre los que no los tenían. Se ha comprobado en varios estudios, que las personas que padecen trastorno de la personalidad no se benefician de claves semánticas cometiendo más errores de intrusión (Martínez Palacio *et al.*, 2006; Matsui *et al.*, 2008). También es necesario indicar que las personas con problemas del aparato respiratorio son una minoría en este estudio cuya frecuencia no alcanza el 10%, y se ha indicado que las personas con problemas respiratorios como apnea del sueño, tienen hasta un 26 por ciento de probabilidades de acabar desarrollando deterioro cognitivo (Leng *et al.*, 2017). Pero los fármacos beta-2 adrenérgicos forman parte del tratamiento básico de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), y se ha postulado que estos fármacos podrían restaurar la plasticidad dendrítica y mejorar las funciones cognitivas (Dang *et al.*, 2014). Además, una vez que un paciente es diagnosticado de EPOC, se le recomienda restricción en el uso del tabaco, aunque la abstinencia es infrecuente, si hay al menos un racionamiento de cigarrillos. Se observó que dosis bajas de nicotina poseen acción activante central con mejoramiento de las funciones cognitivas, al contrario que el uso de dosis altas que las deterioran (Almeida *et al.*, 2020).

Por otro lado, las correlaciones entre variables cuantitativas arrojaron los siguientes resultados: La puntuación en la lista de acierto reconocimiento (LA_Reconoc) correlacionó negativamente con las dosis en DDD de los medicamentos antiepilépticos o convulsivantes (N03). También, la puntuación discriminación (Discrimin) correlacionó negativamente con las puntuaciones BPRS y con las dosis en

DDD de los medicamentos anticonvulsivantes (N03). Tal como hemos visto en los resultados del primer y tercer objetivo, el recuerdo de palabras en el reconocimiento diferido se vio afectado por los falsos positivos dando lugar a mayor índice de sesgo y peor discriminación, datos que son avalados por el estudio de Thoma *et al.* (2006), con detección de señales aplicado al rendimiento de memoria de reconocimiento, observaron en pacientes que a mayor puntuación en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) en sintomatología negativa más falsas alarmas (sesgo de respuesta) cometieron en el reconocimiento diferido viéndose afectada la discriminación. Asimismo, está documentado que algunos anticonvulsivantes producen deterioro cognitivo (Hernández *et al.*, 2005; Sabaa *et al.* 2020).

La puntuación en el índice sesgo correlacionó positivamente con las dosis en DDD de fármacos analgésicos (N02). Estos analgésicos podrían inducir somnolencia provocando falta de reacción ante estímulos (Holgado *et al.*, 2017; Ojeda *et al.*, 2011). Un metaanálisis mostró que los opioides reducen, cuando se emplean en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, la atención, pero no el tiempo de reacción, las funciones ejecutivas, la rapidez psicomotora, la memoria ni la memoria de trabajo. Efecto que se ve potenciado cuando se combinan con antidepresivos o anticonvulsivantes (Allegri *et al.*, 2019). Sin embargo, en las personas con dolor crónico, se ha podido observar que el uso continuado de opiáceos, al reducir el dolor, mejoran los resultados de las pruebas psicomotoras y neuropsicológicas (Jamison *et al.*, 2003).

Con referencia a los pacientes que sufren cáncer medicados con opiáceos para el dolor oncológico, 1/3 de ellos posiblemente padecen deterioro cognitivo (Mimi Mental State Examination <27) siendo éste un riesgo dosis dependiente, mayor entre los que reciben una dosis de opioides ≥ 400 mg equivalentes de morfina/ día (corresponde a ≥ 4 DDD de morfina oral) que entre los que reciben dosis <80mg equivalente de morfina / día o 0,8 DDD de morfina oral (Kurita *et al.*, 2011).

La puntuación perseveraciones correlacionó positivamente con las dosis en DDD de fármacos antidepresivos (N06A), se ha comprobado que el uso de antidepresivos puede provocar alteraciones en la fluidez verbal, memoria inmediata y diferida por los

efectos anticolinérgicos (López-Álvarez *et al.*, 2015), además, se ha hecho mención que el tratamiento prolongado con ISRS para la depresión mayor o por trastorno de ansiedad, en algunos pacientes pueden causar síntomas de deterioro cognitivo como fatiga, distraibilidad, falta de concentración y la pérdida de memoria (Popovic *et al.*, 2015).

La puntuación en recuerdo de las palabras en posiciones medias correlacionó negativamente con las dosis en DDD de medicamentos antiparkinsonianos (N04). Se ha demostrado que la levodopa con el uso prolongado puede contribuir a una alteración global en el sistema cognitivo (Alonso-Prieto *et al.*, 2004), pero este medicamento no es de uso entre las personas con TMG., ya que antagoniza el efecto de los neurolépticos e induce impulsividad. Los medicamentos empleados en esta población clasificados en el grupo N04 son biperideno y trihexifenidilo, anticolinérgicos de acción central, por tanto, este efecto debe ser anticolinérgico central (Schneider *et al.*, 2013).

En el cambio en el recuerdo total de lista A, correlacionó negativamente con el cambio en la dosis de anticonvulsivantes (N03) expresado en DDD y positivamente con el cambio en la dosis de benzodiazepinas expresadas como mg equivalentes de diazepam. Además, el cambio en el recuerdo libre a corto plazo correlacionó con el cambio en la dosis de anticonvulsivantes (N03) expresado en DDD. Como se puede observar, los convulsivantes correlacionan negativamente con el rendimiento en las variables TAVEC antes mencionadas. Algunos de estos datos son respaldados por estudios en que el valproato puede afectar a la memoria inmediata sobre todo a la modalidad verbal, velocidad del procesamiento y funciones ejecutivas (Senturk *et al.*, 2007). También otros anticonvulsivantes en concreto la fenitoína y carbamazepina tienen junto a otros medicamentos un impacto sobre la comprensión e integración cognitiva y MTV, FE y VP (Muralidharan *et al.*, 2015; El Sabaa *et al.*, 2020). En este sentido parece que la politerapia anticonvulsiva podría empeorar los déficits cognitivos (Javed *et al.*, 2015). Barkley *et al.* (2018) indicaron que el topiramato y lorazepam se asociaron con alteraciones en MT y podría influir en el déficit del RLCP. Por otro lado, según Hernández *et al.* (2005) los fármacos a difenilhidantoína o fenitoína y la carbamazepina podrían contribuir al deterioro cognitivo personas que sufren epilepsia.

Por otra parte, aunque algunas benzodiazepinas son consideradas anticonvulsivantes a dosis relativamente altas, las dosis ansiolíticas e hipnóticas bajas y a corto plazo podría ayudar a la memoria al mejorar el descanso nocturno y reducir la ansiedad, pero cuando se administran de forma crónica y a altas dosis, a largo plazo aumenta el riesgo de demencia (Duan *et al.*, 2019).

El cambio en el recuerdo libre a largo plazo correlacionó positivamente con las dosis en DDD de medicamentos ansiolíticos (N05B). En este sentido, algunos ansiolíticos a dosis bajas parece beneficiar la percepción, creatividad y memoria de trabajo como el clobazam (Zaidi *et al.*, 2018). Además, como coadyuvante de los antidepresivos pueden beneficiar a los pacientes en pruebas de velocidad de procesamiento y sustitución de símbolos / dígitos (Duan *et al.*, 2019).

Los cambios en el empleo de estrategias seriales y de estrategias semánticas, en el recuerdo inmediato, ambos, correlacionaron positivamente con el cambio en la puntuación STAI-AE. Esto podría deberse a que los medicamentos en benzodiazepinas a dosis bajas utilizados para la ansiedad tienen un efecto procognitivo en percepción, creatividad y MT (Zaidi *et al.*, 2018). También se halló que el cambio en el recuerdo con clave a corto plazo correlacionó negativamente con el cambio en la puntuación STAI-AR. El rasgo de ansiedad como característica relativamente estable conlleva a una preocupación y emoción excesiva que no se manifiesta directamente en la conducta y debe ser inferida por la frecuencia con que se experimenta aumentos en su estado de ansiedad, las situaciones se perciben como amenazantes originando vulnerabilidad a padecer ansiedad-estado de forma más frecuente con mayor intensidad (Rodríguez Biglieri y Vetere, 2010). Pues en esta línea se han encontrado correlaciones tanto en estado como en rasgo del inventario de ansiedad (STAI-AE-AR) con la memoria a corto plazo en pacientes con esquizofrenia (Klasik *et al.*, 2006), pudiendo interferir en los demás procesos cognitivos (Sierra *et al.*, 2003).

El cambio en estrategias semánticas a corto plazo fue a mejor entre los que padecían trastorno del humor que entre los que no tenían este diagnóstico. Los pacientes con trastornos afectivos tienen peor rendimiento cognitivo que la población normal, pero mejor que los pacientes con trastornos esquizofrénicos (Huang *et al.* 2020).

Además, estos datos se podrían relacionarse con la toma de algunos antidepresivos que se han señalado como procognitivos, así como también, los medicamentos glutamatérgicos se han mostrado eficaces en mejorar la memoria verbal y reducir los errores, beneficiando la memoria a largo plazo y la capacidad de razonamiento (Bortolato *et al.*, 2016; Jeon *et al.*, 2014; Nevado-Holgado *et al.*, 2016). Otro medicamento como la acetilcisteína empleado como mucolítico y de amplio uso posee acción glutamatérgica y ha mostrado efectos positivos en el procesamiento de la información auditiva (Gunduz-Bruce *et al.*, 2012). Además posiblemente reduzcan la impulsividad (Mechler *et al.*, 2018). En cambio, en otros estudios no se han encontrado dichos efectos positivos, por ejemplo en personas con depresión comórbida y en otros trastornos neurológicos (Price *et al.*, 2011).

El cambio en estrategias seriales a largo plazo fue a mejor entre los participantes que tenían procedencia rural frente a los de procedencia urbana, esto podría deberse a intentar de recordar más palabras de lo que realmente lo harían aplicando estrategias semánticas. Hay estudios que respaldan de que las zonas rurales son entornos más seguros para las personas que padecen esquizofrenia (Selma Sánchez, 2008) sin embargo nuestros datos indican que no significa que haya una mejoría cognitiva.

El cambio en estrategias seriales a corto plazo correlacionó negativamente con el cambio en las dosis de medicamentos antidepresivos (N06A) expresada en DDD. En este contexto, los efectos de los antidepresivos hay estudios que no han encontrado beneficio terapéutico en la cognición (Vernon *et al.*, 2014; Price *et al.*, 2011). En el caso de la mirtazapina (antagonista alfa₂-presináptico) al principio puede provocar empeoramiento en el rendimiento psicomotor y cognitivo, pero con el uso continuado se produce tolerancia (Jellinger *et al.*, 1990; Sasada *et al.*, 2013). Además, hay estudios que no han encontrado efectos positivos sobre la cognición de los antidepresivos en personas con depresión comórbida con otros trastornos neurológicos (Price *et al.*, 2011). También la revisión efectuada por Vernon *et al.* (2014) señalaron que en el tratamiento antidepresivo coadyuvante con antipsicóticos no produjo los beneficios esperados en las alteraciones cognitivas de pacientes con esquizofrenia. Pero es posible que el efecto negativo sobre el uso de estrategias seriales esté reflejando realmente un mayor intento de empleo de estrategias semánticas.

En el cambio en las puntuaciones de “intrusiones recuerdo con clave a corto y largo plazo” correlacionó negativamente con el cambio en las dosis de antidepresivos (N06A) expresada en DDD y, además el cambio en las estrategias semánticas a largo plazo fue a mejor entre los participantes masculinos que entre los femeninos, además correlacionó positivamente con el cambio en las dosis en DDD de fármacos antidepresivos (N06A). Esto podría deberse a que las personas del sexo masculino se beneficiaron más de los tratamientos metacognitivos, que las del sexo femenino. Por otra parte, se ha encontrado que los ISRS o ISRN (inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina) han mostrado eficacia en memoria visual, memoria verbal, funciones ejecutivas y memoria de trabajo (Castellano *et al.*, 2016; Nagane *et al.*, 2014; Reddy *et al.*, 2016).

El cambio en el recuerdo con clave a largo plazo fue peor entre los participantes con estudios de nivel secundario que entre los que tenían estudios superiores o estudios primarios. En este sentido, el grupo de nivel educativo primario con menor puntuación basal se beneficiaron más de los tratamientos metacognitivo, lo que no sucedió en el caso de los participantes con estudios superiores a causa de un efecto techo. Según Ardila y Ostrosky (2012) el efecto techo se produce cuando una prueba es demasiado fácil para un grupo de participantes, (en nuestro caso para el grupo con nivel universitario), entonces la media será menor que la mediana y esta menor que la moda y lo mismo sucederá si sucede lo contrario, si la prueba es más difícil, las puntuaciones serán muy bajas originando un efecto suelo donde la media serán mayor que la mediana y esta mayor que la moda, en ambos casos la distribución de los valores será asimétrica en el primer caso negativa y en el segundo positiva. En este sentido se encontró que a menor puntuación basal más posibilidad de mejoría con la intervención no farmacológica.

El cambio de puntuación “lista A acierto reconocimiento” correlacionó negativamente con la edad de los sujetos. Se ha indicado que el reconocimiento se mantiene relativamente normal, aunque es susceptible de empeoramiento con la edad agravando estado cognitivo (Bowie y Harvey, 2005). También, hay estudios que avalan que el procesamiento semántico ligado al posterior reconocimiento de dichas palabras se encuentra alterado en personas con esquizofrenia, el cual se sugiere un déficit

procesamiento en asociaciones semánticas durante la codificación que afecta a la memoria episódica (Paz-Alonso *et al.*, 2013).

El cambio en el “índice de sesgo” correlacionó positivamente con el cambio en las dosis en DDD de medicamentos antiparkinsonianos (N04). Un estudio realizado por Cools (2006) indicó que la terapia con L-Dopa en la enfermedad temprana de Parkinson mejora los síntomas motores, aunque los efectos en el rendimiento cognitivo son más complejos, ya que se han hallado tanto efectos positivos como negativos, mencionando que las consecuencias nocivas de estos fármacos sobre el sistema cognitivo dependen del estado basal de las funciones cognitivas. Además, explicaron que estos procesos dependerían de los niveles de dopamina, en que bajos niveles provocarían un desempeño cognitivo deficiente que generalmente mejora con agonistas del receptor DA, sin embargo, altos niveles de DA reflejarían un buen desempeño cognitivo pero que se vería afectado por los agonistas del receptor DA. Pero los antiparkinsonianos empleados en la muestra no fueron dopaminérgicos, sino anticolinérgicos centrales y es conocido el efecto deletéreo de estas últimos sobre la cognición y la memoria. Por tanto, deducimos que el efecto positivo observado se ha de deber a la mejoría de los síntomas parkinsonizantes y la inercia psicomotora inducida por los antipsicóticos y algunos anticonvulsivantes como valproato y algunos antidepresivos. También, el cambio en el recuerdo en “posiciones medias” correlacionó negativamente con el cambio en las dosis de fármacos antiparkinsonianos (N04). Los antiparkinsonianos anticolinérgicos y los antiparkinsonianos dopaminérgicos pueden producir deterioro cognitivo (Alonso-Prieto *et al.*, 2004). También, Cools (2006) indicó que la terapia con L-Dopa en la enfermedad temprana de Parkinson mejora los síntomas motores, aunque los efectos en el rendimiento cognitivo son más complejos, ya que se han hallado tanto efectos positivos como negativos, dependiendo del estado cognitivo basal de los pacientes. Conjugando este hallazgo con el indicado justo antes, podemos sospechar que los antiparkinsonianos anticolinérgicos mejorarían la inercia psíquica, de ahí la reducción del índice de sesgo, pero dificultarían un intenso esfuerzo mnésico como el requerido para mejorar el recuerdo de las posiciones medias.

El cambio en el “índice 5” del TAVEC correlacionó negativamente con el cambio en la dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C). Pero en el cambio en

el “índice 7” y en la puntuación “intrusiones en el recuerdo libre correlacionaron, ambos, positivamente con el cambio de las dosis en DDD de medicamentos hipnóticos (N05C). Tal como se comentó en los resultados, ambos índices 5 y 7 en el primero se compara el Rc/Clave C/P frente el Rc/Clave L/P y el segundo se compara el Rc/Clave L/P frente al RLLP ambos resultaron con elevadas desviaciones en los dos grupos A y B indicando que las claves semánticas incitaron a la evocación de intrusiones (Benedet y Alexandre, 2014). Parece que los hipnóticos contribuyeron en la producción de intrusiones en RL, evocadas también en los índices 5 y 7. En este sentido, hay estudios que indican que los hipnóticos y sedantes afectan a la función cognitiva a corto plazo, causando déficit en memoria anterógrada. Además, su uso prolongado podría dar lugar a una alteración cognitiva de manera irreversible con un mayor riesgo de demencia (Agustí *et al.*, 2012).

El cambio en “perseveraciones” correlacionó positivamente con el cambio en las dosis en DDD de medicamentos anticonvulsivantes (N03). Hay estudios que indican que este grupo de fármacos podría contribuir al empeoramiento del procesamiento de la información y déficit en el recuerdo como consecuencia del deterioro de la excitabilidad neuronal, liberación de neurotransmisores y encimas que son fundamentales a nivel cognitivo (Hamed, 2009; Javed *et al.*, 2015). También se ha indicado dentro de los efectos adversos del topiramato, un antiepiléptico a dosis bajas para el tratamiento preventivo de la migraña, pero también usado en psiquiatría para contrarrestar los efectos metabólicos y el sobrepeso por antipsicóticos atípicos, causa enlentecimiento del pensamiento, problemas de concentración en las pruebas verbales y dificultades en el cálculo (Öztürk *et al.*, 2019).

El cambio en “recencia” correlacionó negativamente con el cambio en las dosis de analgésicos (N02). Un estudio de Whitlock *et al.* (2017) indicaron que las personas que sufren dolor crónico y con un uso continuado de analgésicos opioides mostraron peor rendimiento en pruebas de memoria, con más probabilidades de desarrollar demencia, comparadas con aquellas personas que no padecían dolor crónico. Además, también hallaron que las personas que consumían antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno también corrían casi el mismo riesgo de presentar demencia, aunque se le atribuyen propiedades procognitivas. Los analgésicos como el tramadol parecen causar

somnolencia y reducción en la capacidad de concentración o reacción ante estímulos (Holgado *et al.*, 2017). Sin embargo, otros han encontrado que una dosis aguda de tramadol no parece alterar (ni mejorar ni empeorar) la capacidad psicomotora en la práctica del ciclismo contrarreloj (Bejder *et al.*, 2020). De la misma manera, aunque pueden causar empeoramiento del estado cognitivo asociado al dolor crónico, pero si se trata con una buena analgesia podría aliviar el dolor y atenuar el deterioro cognitivo (Ojeda *et al.*, 2011).

Como se contempló sobre la descripción antes del tratamiento del estado cognitivo de la muestra de pacientes, en que sus capacidades cognitivas estaban gravemente mermadas, pero tras la aplicación de ambos tratamientos A o B, se observó mejoría (en algunos aspectos) en los dos grupos, respecto al estado basal. Y al comparar ambos tratamientos entre sí, a través del estadístico U de Mann Whitney, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la variación del estado cognitivo, salvo en el índice de sesgo que fue mayor en el grupo B generando más falsos positivos en la fase de reconocimiento, afectando al proceso de discriminación en comparación con el grupo A. Esto respalda la idea que tanto la MT como el control atencional inhibitorio a pesar que ambos sistemas actúan por separado están íntimamente relacionados (Vayas Abascal y Carrera Romero, 2012), y en nuestro trabajo se observó que, pese a la mejoría de las dos intervenciones terapéuticas A y B, los resultados indicaron que el recuerdo a largo plazo se vio afectado por la cantidad de intrusiones, falsos positivos y en menor medida por las perseveraciones. Esto afecta a la consistencia del recuerdo a largo plazo (Benedet y Alejandre, 2014). Lyda *et al.* (2009) por su parte, indicaron que los déficits en el córtex prefrontal son más pronunciados que en el lóbulo temporal infiriendo que los déficits de memoria a largo plazo sería más un problema de procesos ejecutivos que entorpece el rendimiento en el recuerdo, tal como se ha hallado en este estudio.

Asimismo, los participantes con estudios primarios se beneficiaron más que aquellos con estudios secundarios o superiores, contemplándose en este último un efecto techo. De esta manera, hay trabajos de investigación que avalan la eficacia del EMC en pacientes con trastornos psicóticos (Lam *et al.*, 2015; Moritz *et al.*, 2011; Naughton *et al.*, 2012). Así como también, en el entrenamiento en habilidades sociales, se ha indicado que son las que mejores resultados han obtenido cuando han sido

aplicadas en pacientes con trastornos mentales (Selma Sánchez, 2008). Crespo-Facorro *et al.* (2017) indicaron que la psicoeducación se ha mostrado eficaz, efectiva y posiblemente eficiente en el cumplimiento de la toma de medicamentos.

Creemos que este trabajo consolida estudios previos sobre la relación tanto positiva como negativa que existe entre sobre el estado cognitivo de la muestra de pacientes y las diferentes variables demográficas, clínicas y terapéuticas. Por otra parte los resultados indicados en las diferencias entre el antes y después del tratamiento se observó un marcado deterioro en el control inhibitorio inferido a través del índice de interferencia del Stroop y que subyace a los mecanismos inhibitorios de control atencional del EC. Por tanto, se sugiere que es una buena línea de investigación en la creación de ejercicios de estimulación cognitiva específicos, aplicados en restablecer las funciones en las áreas subyacentes implicadas en esta función.

No obstante, se presentan algunas limitaciones en este estudio, el tamaño de muestra es demasiado pequeño, y se refiere a una única institución psiquiátrica. Ha sido difícil encontrar relaciones y generalizaciones significativas en el cambio correspondiente al pos-tratamiento menos el pre-tratamiento, ya que las pruebas estadísticas normalmente requieren un tamaño de muestra más grande, para asegurar ausencia de errores aleatorios, especialmente cuando se miden muchas variables.

Tampoco se pudo comprobar el estado cognitivo premórbido de cada paciente ni el inicio de la enfermedad, ya que toda la literatura apunta que los déficits cognitivos comienzan antes de manifestarse la enfermedad mental, además con la muestra que se trabajó fueron pacientes crónicos.

Por otra parte, el constructo de memoria a largo plazo fue difícil delimitar, ya que es el resultado de un complejo proceso donde intervienen varios procesos cognitivos, por esta razón fue fundamental analizar todas las variables cognitivas posibles, para llegar finalmente a una firme conclusión sobre el proceso que nos lleva a esta compleja base de datos.

Tampoco se ha podido evaluar los conceptos en metacognición y metamemoria ya que el centro no dispuso de pruebas correspondiente para tal cometido. En este

sentido hubiese sido de gran ayuda saber el juicio que cada paciente hace de su propia memoria y haberlo sometido a un proceso estadístico correlacional y predictivo de sus conocimientos, tomando en cuenta las variables demográficas, cognitivas, clínicas y terapéuticas.

Hemos podido comprobar que algunas variables psicosociales, diagnósticas y farmacológicas interfieren en los resultados de la prueba TAVEC. Merece la pena resaltar la ausencia, en nuestros resultados, de la influencia de los antipsicóticos, a pesar del amplio reconocimiento de su implicación en la génesis de los estados deficitarios en la enfermedad mental grave, como hemos explicado en el apartado correspondiente a los fármacos. Probablemente esta ausencia de detectar tal influencia se debe al amplio uso y las dosis altas empleadas de los medicamentos neurolépticos en la población estudiada.

9. CONCLUSIONES

En relación con la hipótesis y objetivos planteados, y en base a los resultados obtenidos en el presente estudio, la memoria a largo plazo como variable principal de este estudio fue muy útil a la hora de comprender el proceso de consolidación del aprendizaje y la memoria en sus diferentes fases. Por ello se eligió el TAVEC para evaluar las capacidades cognitivas en el proceso de aprendizaje, screening cognitivo SCIP y el Índice de Interferencia Stroop para confirmar los resultados del TAVEC y descartar problemas atencionales respectivamente, lo que permitió un conocimiento exhaustivo del estado cognitivo de los participantes. En este sentido se tuvo en cuenta los diferentes aspectos que permitieron la noción de estado del control atencional del EC, procesos de memoria de trabajo y estrategias de aprendizaje en el proceso de recuperación en MCP y MLP.

Los datos de este estudio encontrados son corroborados por la mayoría de los estudios publicados, resaltando que en las personas con TMG existe deterioro en funciones ejecutivas específicamente en el control atencional, inhibición, organización y planificación en memoria de trabajo verbal interfiriendo en los procesos de aprendizaje. En este sentido es necesario indicar que tales déficits, aunque tienden aparecer en distintos trastornos como TB, esquizofrenia, trastornos de la personalidad etc. suelen diferenciarse en gravedad y cantidad de forma dimensional que podrían considerarse como futuros marcadores cognitivos.

Los cuatro objetivos permitieron una visión general y específica del estado cognitivo del colectivo de personas con una alta prevalencia en trastorno de esquizofrenia, cuyos resultados arrojaron alteraciones basales en el RLLP, proceso analizado a través de las distintas variables psicométricas TAVEC, SCIP y Stroop deduciendo que el sistema cognitivo es complejo y dinámico.

Tal como se pudo observar, en el pre-tratamiento desde el primer ensayo de la lista A del TAVEC se dilucidó una grave alteración de la memoria de trabajo verbal que repercutió en el deterioro en memoria corto y largo plazo, con claras deficiencias en el uso de estrategias semánticas y con una tendencia a utilizar estrategias en serie, que en algunos estudios es atribuido a un mecanismo de compensación del aprendizaje.

También se pudo observar efecto de primacía y recencia, pero casi nulo recuerdo en el índice de posición media. De la misma manera, en el proceso de recuerdo con clave semánticas, los pacientes generaron más palabras de lo que en realidad contiene la lista A de aprendizaje, evocando intrusiones en condición de Rc/Clave, índices 5 y 7 reflejado en las elevadas desviaciones de las puntuaciones, las cuales provocaron inconsistencia del recuerdo. Además, se produjo un elevado índice de sesgo en la fase de reconocimiento repercutiendo en una baja discriminación. De todo este proceso se sugiere que, más que aprender, los participantes acertaron las palabras en la fase de reconocimiento diferido, y pone de manifiesto un déficit moderado a severo en el nivel de funcionamiento.

Por consiguiente, tras la intervención, los resultados obtenidos en la fase final del experimento o cambio, indicaron mejoría en memoria inmediata, corto y largo plazo, con mayor uso de estrategias semánticas. En el proceso de reconocimiento el grupo A discriminó mejor que el grupo B con menor índice de sesgo. Además, se observaron intrusiones en condición del Rc/Clave C/P. También los resultados del índice 5 (comparación del Rc/Clave_C/P frente al Rc/Clave_L/P) e índice 7 (comparación Rc/Clave_L/P frente al RLLP) obtenidos en ambos grupos, se infiere que cometieron intrusiones ya que presentaron elevadas desviaciones, de esta manera las claves semánticas incitan a la producción de ellas, lo que sugiere un déficit en la organización y planificación de la información.

También se observó un efecto de primacía y recencia en los dos grupos A y B, pero en el A se produjo mayor efecto de recencia, aunque la diferencia entre los dos grupos no fue significativa. En este sentido, los participantes presentan un nivel de funcionamiento leve a moderado en la mayoría de las funciones cognitivas medidas con el TAVEC y SCIP, presumiblemente debido a un déficit en el control atencional del EC de la atención selectiva en el procesamiento de la información en la MT. Esto es significativo, ya que cuando se comparó el antes y después del tratamiento, en fase del pos-tratamiento el índice de interferencia del Stroop reflejó una clara alteración en el control inhibitorio mediado por la contribución de la atención selectiva. Sin embargo, los datos del SCIP indicaron una moderada mejoría en la MT y en el AVI. Esto sugiere que, aunque la MT y el control inhibitorio comparten la misma estructura prefrontal,

cada uno de ellos residiría en sustratos más específicos en el caso de la MT sería el área ventral y en la función inhibitoria correspondería al área córtex orbital, ambos funcionarían de modo independiente. No obstante, los dos sistemas son necesarios para un óptimo aprendizaje existiendo apoyo entre ellos, siendo susceptibles de terapia cognitiva individualmente. Una posible explicación del déficit del control inhibitorio es que existe mayor frecuencia de participantes que tienen estudios primarios, esto podría indicar por un lado, que el bajo nivel educativo y con dificultades de lectura realizan mayor esfuerzo y mayor lentitud en la lectura simple de palabras, dando lugar a menor cantidad de palabras leídas con mayor latencia de respuesta, y por otro lado, al presentar problemas en la atención selectiva les cuesta seleccionar la identificación de la lectura de colores del Stroop y suprimir la lectura simple de palabras por una falta de control atencional.

Los resultados señalan que los grupos A y B se beneficiaron de ambas terapias metacognitivas, y al compararlas se observó que no hubieron diferencias estadísticamente significativas, exceptuando en el índice de sesgo en que ambos grupos difieren de forma estadísticamente significativa, siendo mayor en el grupo B que el A. Por tanto, los participantes fueron capaces de aprender pese a que presentan déficits en control atencional inhibitorio. Se sugiere que las alteraciones en el proceso de recuperación de memoria a largo plazo no se deberían a un mal funcionamiento del sistema del hipocampo encargado de la codificación y memoria episódica, sino que sería secundario a un déficit en la capacidad atencional selectiva del EC en inhibir estímulos irrelevantes y controlar la actividad integradora de organizar y planificar la información en la MT. De esta manera, estos déficits se encontrarían en las primeras fases del procesamiento de la información necesitando recursos atencionales para la actividad cognitiva compleja como es procesar estímulos semánticos y que es respaldado por estudios revisados en este trabajo. Estas alteraciones han provocado una falta de consistencia en el recuerdo, lo que indicaría que las áreas concretas de los lóbulos frontales implicados en las funciones del aprendizaje estarían afectadas según la literatura revisada. Pese a esto, como se ha observado ambas intervenciones han provocado cambio positivo en los pacientes, pero se beneficiaron más aquellos participantes que tenían estudios primarios, que los que tenía estudios secundarios, dando mayor margen de mejora cognitiva cuanto menor puntuación basal. Además, los

que se vieron favorecidos con un nivel superior tuvieron menos posibilidad de mejoría con los tratamientos aplicados caracterizado por un efecto techo.

Seguidamente, según la literatura el EMC es una forma efectiva de terapia en la reducción de delirios, sesgos cognitivos y la percepción relacionados con la esquizofrenia. Según nuestra experiencia, es una intervención fácilmente accesible a cualquier profesional que quiera hacer uso de ella y se sugiere que sus resultados podrían ser sostenibles en el tiempo si sus efectos terapéuticos se combinaran en el contexto de otras terapias psicológicas como la estimulación cognitiva potenciando la habilidad mnésica y el funcionamiento general del paciente con TMG. En este contexto, también se vio eficacia en psicoeducación y habilidades sociales en producir mejoría en las capacidades cognitivas de los participantes, aunque nos preguntamos ¿si el empeoramiento del control inhibitorio en la fase del pos-tratamiento, influirá negativamente en la mantención de mejoría en la MT, es decir, si esta mejoría podría perdurar en el tiempo? Pese a que la eficacia en las dos terapias A y B, y tomando en cuenta que siempre se aplican en un ambiente controlado y organizado sin interferencias, hay autores que coinciden que es difícil que las mejoras en las funciones cognitivas se mantengan en el tiempo y que se necesitan más investigación rigurosa al respecto. En nuestro caso, no estamos seguros si las mejorías cognitivas permanecieron estables desde la última evaluación psicométrica realizada en este estudio. Los déficits ejecutivos que se han dilucidado en este trabajo podrían interferir en futuros aprendizaje, siendo necesario su intervención terapéutica ya que ponen de manifiesto en diferentes investigaciones la importancia en el comportamiento asertivo en el ámbito social, detiene las conductas inapropiadas, cambiándolas por una respuesta más razonada y más adaptada a la situación siendo relevantes para la vida comunitaria. Y considerando que existe plurisintomatología cognitiva de los pacientes con TMG, cada proceso mental es importante pero ninguno actúa por separado, existe clara evidencia que están íntimamente interrelacionados, y es importante un abordaje global que permita pronosticar el funcionamiento a largo plazo. Por esto es necesario que el diagnóstico debe realizarse en el contexto de otras pruebas neuropsicológicas, las cuales permitan descartar otros déficits, ya que como se ha comentado estos procesos interactúan unos con otros, y cada paciente es único y las terapias deben adaptarse a las necesidades individuales.

No obstante, en la bibliografía revisada la mayoría de los trabajos definen y evalúan los déficits del funcionamiento ejecutivo en personas con enfermedades mentales y neurodegenerativas, necesitando más investigación que hagan referencia a terapias dirigidas a estos déficits. Por esta razón, es importante destacar que los resultados encontrados en el presente estudio sirvan para diseñar nuevas investigaciones que ayuden a determinar la efectividad diferencial de algunas técnicas en grupos de pacientes con déficits funcionales ejecutivas, tomando en cuenta los mecanismos que subyacen a los procesos cognitivos, en la funcionalidad de los pacientes y su posterior pronóstico, y en el recuerdo a largo plazo, ya que como se ha visto la memoria es susceptible de rehabilitación pero los resultados no siempre se generalizan al ambiente ecológico y social de la persona afectada, ya que resulta difícil concebir una buena memoria sin un buen funcionamiento de sistema ejecutivo atencional.

Respecto a las implicaciones clínicas de este trabajo es necesario seguir avanzando en el conocimiento para una visión más global del comportamiento humano. En este trabajo no se evaluó la metacognición, por la imposibilidad de acceder a pruebas de este dominio, pero se hizo una revisión literaria y se comprobó que las alteraciones en metacognición limitan la función psicosocial y vocacional independientemente de la neurocognición, es así que puede ser importante desarrollar intervenciones de rehabilitación que apoyan a las personas a desarrollar la capacidad de pensar en autorreflexión y dominio del propio conocimiento. El EMC propuesto puede ser un buen recurso novedoso de intervención, aunque se debe seguir investigando rigurosamente su eficacia en grupos estabilizados y grupos con psicosis, que permita una visión más amplia sobre las ventajas y desventajas como intervención terapéutica en este tipo de pacientes. La naturaleza correlacional y descriptiva de este estudio impide hacer inferencias sobre causalidad, los resultados sugieren que podrían constituir la base para futuras investigaciones y pueden ser tomadas como punto de partida para el diseño de nuevos estudios que permitan indagar más a fondo la relación existente entre las distintas variables estudiadas y la consistencia de los resultados encontrados.

Respecto al tratamiento farmacológico, en los participantes se confirmaron cargas elevadas utilizadas de psicofármacos para el SNC (especialmente de antipsicóticos). La relación negativa entre la carga basal anticolinérgica y los distintos

grupos psicofarmacológicos que actúan a nivel del sistema nervioso central interfieren negativamente en el tratamiento según la bibliografía recopilada, aunque en otras investigaciones se habla de un beneficio terapéutico sobre la cognición y síntomas psicopatológicos en la esquizofrenia. También, se encontraron importantes resultados en la variación de psicofármacos entre las cargas previa y posterior al periodo de intervención, específicamente anticonvulsivantes, antidepresivos y benzodiazepinas, que podrían ejercer alguna influencia en la intervención no farmacológica pudiendo contribuir negativamente o positivamente en la cognición. En este sentido, el tratamiento farmacológico, aunque puede atenuar los síntomas psicóticos positivos, pero no resuelve los problemas cognitivos ni la sintomatología negativa, ya que las estrategias de abordaje farmacológicas del deterioro cognitivo han demostrado desde el empeoramiento a una eficacia limitada, a pesar de tratarse de antipsicóticos de nueva generación, e independientemente del tipo de fármaco. Estas ganancias modestas en los dominios cognitivos independientes del tipo de fármacos y su dosis, indican que el impacto sobre la función cognitiva debe ser reevaluado debido a que algunos estudios presentan limitaciones metodológicas con falta de evidencia en los posibles beneficios terapéuticos farmacológicos que no son concluyentes.

Con referencia a los efectos nocivos de los psicofármacos tanto físicos como cognitivos, en nuestro trabajo los resultados arrojaron pluripatología y politerapia farmacológica, posiblemente este último hecho se deba más a la presión asistencial que exige que la manejabilidad del paciente sea en el menor tiempo posible, en conseguir lo más rápido posible la estabilidad clínica. Esto dos hallazgos van íntimamente ligados, ya que queda demostrado a través de las diferentes revisiones que en la polifarmacia se originan interacciones entre medicamentos y representan riesgos potenciales para la salud de las personas con TMG. Muchos estudios refuerzan estas ideas al relacionar las reacciones adversas a fármacos con interacciones entre medicamentos y mecanismos de acción de estos en determinadas patologías. En general, la polifarmacia representaría una de las maneras de actuar en pacientes que presentan resistencia al tratamiento para la estabilización de los síntomas positivos y negativos, dando lugar a una alta vulnerabilidad debido a las elevadas comorbilidades que generalmente se manifiestan por uso crónico de los distintos medicamentos prescritos, desencadenando un fuerte aumento de la morbilidad y mortalidad en los mismos. Por otra parte, estos problemas

de salud relacionados con los medicamentos provocan causalidad importante de intervención de servicios de atención primaria y de urgencias en que las probabilidades de ingreso hospitalario y el tiempo de permanencia en el centro aumentan exponencialmente en este tipo de pacientes. Estos factores ponen en riesgo a padecer nuevas afectaciones, además de someterlos a una importante pérdida de autonomía empeorando el deterioro cognitivo en estos pacientes. Tal como vimos al principio de este trabajo, esto conlleva a una serie de repercusiones económicas que pueden amenazar el buen funcionamiento de nuestro sistema sanitario. En tanto que la polifarmacia también muestra un compromiso más severo de la función cognitiva al compararla con la monoterapia, sin importar el tipo de psicofármaco utilizado.

De acuerdo a los estudios realizados, se ha observado que el antagonismo de los antipsicóticos en los receptores D2 podría causar conductas extrañas, aplanamiento afectivo, retraimiento social, desmotivación, anhedonia, indiferencia, falta de insight clínico. Además, cuando se bloquean los receptores noradrenérgica alfa, histamínicos y colinérgicos producen hipotensión sequedad de mucosas, estreñimiento, visión borrosa, aumento de peso y sedación y a nivel central deterioro cognitivo. Con referencia a los efectos procognitivos de algunos fármacos, hay alguna controversia, ya que, en algunos estudios sobre los ISRS, los han relacionado con la mejora cognitiva en personas que sufren depresión, pero otros han encontrado agravamiento del deterioro del sistema cognitivo. Respecto al litio se ha indicado un enlentecimiento en el procesamiento de la información, pero no con la reducción de exactitud de las pruebas cognitivas. También, el valproato, como el litio, afectaría a la capacidad cognitiva global sobre todo a la memoria verbal inmediata, siendo peores los efectos negativos de este último. Esto sugiere más investigación controlada y aleatorizada de estos medicamentos sobre la cognición.

Por otro lado, en estudios transversales y longitudinales se ha demostrado que los fármacos anticolinérgicos afectan a la memoria inmediata, demorada, visual y episódica, velocidad psicomotora, función ejecutiva, fluencia verbal y a los dominios de registro y memoria y a la puntuación total del MMSE. Los efectos cognitivos se incrementan a mayor carga anticolinérgica, así como en presencia del alelo ApoE epsilon4, la cual también produce una alteración cognitiva más amplia. Además,

también se ha observado que, en personas sanas, la acción anticolinérgica origina alteraciones cognitivas a largo plazo. En este contexto, los medicamentos que bloquean la acetilcolina del SNC juegan un papel importante en el aprendizaje y la memoria, entre los medicamentos que reúnen esta característica están antipsicóticos, antidepressivos, antihistamínicos, antiparkinsonianos, antiepilépticos, y para el control de la vejiga entre otros, si se consumen a dosis inadecuadas durante tiempos prolongados podrían aumentar el riesgo de desarrollar demencia en personas con deterioro cognitivo. Por tanto, se concluye que dada la alta evidencia acerca de las alteraciones cognitivas que producen los fármacos con carga anticolinérgicos sobre las personas con TMG, se debería reducir y controlar la prescripción de los mismos, usando una mínima dosis posible realizando un seguimiento sistemático del paciente, con el fin de minimizar sus efectos adversos.

Hace años existen investigaciones, incluso en dosis única en las que se atribuyen a las benzodiazepinas un riesgo de deterioro cognitivo, sobre todo en los procesos de atención y memoria. Aunque no está claro en qué grado el uso crónico o prolongado se produce deterioro cognitivo global o demencia. Algunos estudios muestran un incremento en el riesgo con el consumo prolongado, no obstante en lo que hay especial interés en la comunidad científica es en el riesgo de demencia, más aún cuando algunos síntomas iniciales en demencia como la ansiedad, insomnio depresión se tratan en muchas ocasiones con benzodiazepinas. En este sentido las benzodiazepinas provocarían un descenso en el aprendizaje y memoria, afectando a la consolidación de los recuerdos, sin embargo, a dosis bajas también se ha observado una mejoría en la percepción, creatividad y memoria de trabajo. De la misma manera, los barbitúricos su uso ha disminuido considerablemente en los últimos años recientes debido a que es un depresor del SNC y al aumento en seguridad y eficacia de nuevos medicamentos.

También, el abordaje terapéutico del dolor crónico en pacientes con TMG supone un reto para el clínico por los muchos factores que inciden como la pluripatología, polifarmacia, adherencia al tratamiento, soporte socio-familiar, etc. esto sugiere que habrá que tener en cuenta a la hora de prescribir analgésicos. No obstante, lo anterior podemos deducir que, aunque el uso de opiáceos y no opiáceos puede conllevar problemas cognitivos relacionados con la sedación y la abstinencia, en el

contexto del padecimiento de dolores crónicos pueden lograr una mejora del rendimiento, al lograr una analgesia adecuada.

Con referencia a los anticonvulsivantes desde hace unos años se han publicado numerosos estudios sobre los efectos cognitivos y existe consenso de que la politerapia en epilepsia refractaria así como también en el tratamiento de la enfermedad bipolar o como coadyuvante de antipsicóticos en la esquizofrenia manifiestan déficits cognitivos, pues algunos medicamentos actúan en contra el neurotransmisor excitatorio glutamato, especialmente aquellos influyen en los receptores de NMDA, afectando a la memoria y el aprendizaje, de esta manera se sugiere un riguroso equilibrio entre riesgo y beneficio para conseguir mejor control sobre los efectos adversos neurocognitivos.

Según lo comentado anteriormente, existe una necesidad crítica de elaboración de estudios prospectivos a largo término con los distintos medicamentos utilizados en el entorno psiquiátrico, ya que hay controversia en los datos encontrados sobre las intervenciones farmacológicas, provocando faltas de evidencia en la comunidad médica a la hora de decidir el tratamiento farmacológico. De este modo, queda incertidumbre sobre la efectividad de los antipsicóticos y otros fármacos utilizados en pacientes psiquiátricos. Esto podría deberse al tipo de diseño en los ensayos clínicos. También otros autores hacen un llamado a que gran parte de los ensayos clínicos están subvencionados por las compañías farmacéuticas, existiendo sesgo a la hora de publicar los resultados. En tanto que hacen falta estudios controlados más extensos para determinar la importancia del tratamiento psicofarmacológico y demás factores influyentes sobre el deterioro cognitivo y funcionalidad del paciente con TMG.

En base a los resultados, se puede argumentar que los déficits cognitivos en el TMG necesitan más estudios longitudinales. Dada su potencial importancia la cognición como recurso indispensable para la efectividad de estrategias de intervención que permitan predecir su funcionalidad a largo plazo a nivel biopsicosocial.

Finalmente, el estudio pone de manifiesto la importancia de la intervención del equipo terapéutico interdisciplinar en el manejo de los pacientes con TMG, situándolo en un clima de confianza, colaboración, escucha sensible y empática consiguiendo el vínculo terapéutico, fomentando la participación y permitiendo al paciente expresar sus

miedos, preocupaciones e incertidumbre. De esta forma, ha demostrado que las diferentes modalidades de intervención que utiliza el equipo del Centro de Rehabilitación Dr. Esquerdo de Alicante han contribuido a la funcionalidad de los pacientes y a mejorar su rendimiento cognitivo, lo que hace más viable la reinserción de los mismos en la comunidad y también orienta la rehabilitación de los pacientes a la adquisición de hábitos funcionales en la vida cotidiana, que los mantenga cognitivamente activos y les ayude en su interacción social.

Fortalezas:

La visión que aporta este trabajo en base a la influencia de la medicación sobre las funciones cognitivas es muy amplia, ya que proporciona indicios de empeoramiento y con una modesta evidencia de beneficio sobre la memoria.

Los resultados observados en este trabajo consolidan estudios previos sobre la relación tanto positiva como negativa que existe sobre el estado cognitivo de la muestra de pacientes a través de las puntuaciones del TAVEC y las diferentes variables demográficas, clínicas y terapéuticas.

El entrenamiento en funciones ejecutivas como el control inhibitorio mediado por la atención es una buena línea de investigación en la creación de ejercicios de estimulación cognitiva específicos, aplicados en restablecer las funciones en las áreas subyacentes implicadas en esta función. Además toma importancia desde el punto de vista de la preservación y mejora de la reserva cognitiva en este tipo de pacientes.

El entrenamiento metacognitivo de forma estructurada y coordinada puede ser una buena forma de intervención ya que motiva al grupo a interactuar entre ellos y sul terapeuta.

La memoria a largo plazo como variable principal nos proporcionó una importante comprensión del proceso de consolidación del aprendizaje y la memoria en sus diferentes fases.

Debilidades:

El tamaño de muestra es demasiado pequeño, y se refiere a una única institución psiquiátrica, las pruebas estadísticas normalmente requieren un tamaño de muestra más grande, para asegurar ausencia de errores aleatorios, especialmente cuando se miden muchas variables.

Ha sido difícil encontrar relaciones y generalizaciones significativas en el cambio correspondiente al pos-tratamiento menos el pre-tratamiento.

No se tuvo conocimiento del estado cognitivo premórbido de cada paciente ni el inicio de la enfermedad, ya que toda la literatura apunta que los déficits cognitivos comienzan antes de manifestarse la enfermedad mental, considerando que la muestra de estudio fueron pacientes crónicos.

Tampoco se ha podido evaluar los conceptos en metacognición y metamemoria ya que el centro no dispuso de pruebas correspondiente para tal cometido.

No se obtuvo asociaciones en el cambio en el total de las cargas anticolinérgicas de los distintos grupos de fármacos ni antipsicóticos, los motivos como ya comentamos en la discusión posiblemente por el amplio uso y las dosis altas empleadas de los fármacos anticolinérgicos y medicamentos neurolépticos en la población estudiada.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abad Santos, F., Novalbos, J., Gallego Sandín, S. y Gálvez Múgica, M^a A. (2003). Regulación del tono bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): papel de los receptores muscarínicos. *Anales de Medicina Interna*, 20(4), 45-49. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000400010&lng=es&tlng=es.
- Abdolmaleky, H.M., Gower, A.C., Wong, C.K., Cox, J.W., Zhang, X., Thiagalingam, A. Rahim Shafa, R., Sivaraman, V., Jin-Rong Zhou, J.R. & Thiagalingam, S. (2018). Aberrant transcriptomes and DNA methylomes define pathways that drive pathogenesis and loss of brain laterality/ asymmetry in schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet.*, 1–12. DOI: 10.1002/ajmg.b.32691
- Addington, J; Addington, D. (1997). Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophrenia Research*, 23, 197-204. DOI:10.1016/s0920-9964(96)00105-3
- Aguado-Aguilar, L. (2001). Aprendizaje y memoria. *Revista de neurología*, 32(4), 373-381. https://moodle2.unid.edu.mx/dts_cursos_mdl/lic/ED/TA/AM/02/Aprendizaje_y_memoria.pdf
- Aguirre-Samudio, A.J. y Nicolini, H. (2005). El gen receptor a dopamina D4 y su asociación con los trastornos mentales. *Revista de investigación clínica*, 57(1), 65-75. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000100008&lng=es&tlng=es.
- Agustí, A., Asensio, C., Castel, J.M., Cereza, G., Figueras, A., Fuentes, I., Ibáñez, L., Rodríguez, D, Vidal, X., Aguilera, C., Bosch, M., Danés, D., Llop, R.y Laporte, J.R. (2012). Los peligros del uso de hipnóticos y sedantes. *Butlletí Groc*, Vol. 25, n.º 4 ISSN 0214-1930. <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg254.12e.pdf>

- Ahluwalia, P., & Singhal, R. L. (1980). Effect of low-dose lithium administration and subsequent withdrawal on biogenic amines in rat brain. *British journal of pharmacology*, 71(2), 601–607. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1980.tb10979.x>
- Akaho, R. (1996). The effects of antiepileptic drugs on cognition in normal volunteers. *Psychiatry and Chical Neurosciences*, 50, 61-69. PMID: 8783377. DOI: 10.1111/j.1440-1819.1996.tb01665.x
- Álamo, C., Cuenca, E. y López-Muñoz, F.L. (2004). Avances en Psicofarmacología y perspectivas de futuro. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 351-429. <https://core.ac.uk/download/pdf/230313766.pdf>
- Albert, N., Randers, L., Allott, K., Jensen, H. D., Melau, M., Hjorthøj, C., & Nordentoft, M. (2019). Cognitive functioning following discontinuation of antipsychotic medication. A naturalistic sub-group analysis from the OPUS II trial. *Psychological medicine*, 49(7), 1138–1147. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001836> PMID:30058511
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Hecht, S., & Hinterberger-Weber, P. (2006). Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256, 442. <http://doi-org-443.webvpn.fjmu.edu.cn/10.1007/s00406-006-0667-1>.
- Allegri, N., Mennuni, S., Rulli, E., Vanacore, N., Corli, O., Floriani, I., De Simone, I., Allegri, M., Govoni, S., Vecchi, T., Sandrini, G., Liccione, D., & Biagioli, E. (2019). Systematic Review and Meta-Analysis on Neuropsychological Effects of Long-Term Use of Opioids in Patients With Chronic Noncancer Pain. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, 19(3), 328–343. <https://doi.org/10.1111/papr.12741>
- Allueva, P. (2007). Conceptos básicos sobre metacognición. En P. Allueva, Desarrollo de las habilidades metacognitivas: programa de intervención. Zaragoza: consejería de educación y ciencia. *Diputación general de Aragón*, 59-85.

<https://ice.unizar.es/sites/ice.unizar.es/files/users/leteo/materiales/concepto-de-metacognicion-pallueva.pdf>

- Almeida, N. L., Rodrigues, S. J., Gonçalves, L. M., Silverstein, S. M., Sousa, I. C., Gomes, G. H., Butler, P. D., Fernandes, T. P., & Santos, N. A. (2020). Opposite effects of smoking and nicotine intake on cognition. *Psychiatry research*, 293, 113357. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113357>
- Alonso-Prieto, E., Michel-Esteban, E., Trujillo-Matienzo, C., Palmero-Soler, E. (2004). Influencia de la levodopa sobre la cognición en la enfermedad de Parkinson idiopática. *Neurología*; 19: 710-8. https://sid.usal.es/idocs/F8/ART13701/influencia_levodopa_cognicion_ep.pdf
- Álvarez Alcázar, J.A. (2009). Los estilos de aprendizaje en la enseñanza. Federación de Enseñanza de CC.OO. de Andalucía. *Revista Digital para Profesionales de la Enseñanza. Temas para la Educación*. ISSN: 1989-4023. <https://www.feandalucia.ccoo.es/docu/p5sd6252.pdf>
- Álvarez Garma, A. (2016). Perspectiva terapéutica en la esquizofrenia: Los nuevos antipsicóticos. *Ucrea, Repositorio abierto de la Universidad de Cantabria*. <http://hdl.handle.net/10902/8595>
- Álvarez-Mon, A.M., Vidal, C. y Ortuño F. (2019). Protocolo de asistencia clínica en la psicosis. Vol. 12. Núm. 86, 5075-5080. OI: 10.1016/j.med.2019.09.016
- American Psychiatric Association (APA) (1997). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154 (4 Suppl), 1-63. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf
- Aminoff, M., Marshall, J., Smith, E., & Wyke, M. (1974). Cognitive Function in Patients on Lithium Therapy. *British Journal of Psychiatry*, 125(584), 109-110. doi:10.1192/bjp.125.1.109
- Anath, J. V., Ban, T. A., & Lehmann, H. E. (1970). Toxic psychotic syndrome associated with chlorpromazine administration. *Canadian Medical Association*

journal, 102(6),642.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1946625/pdf/canmedaj01340-0083a.pdf>

- Andreasen, N.C. (1982). Negative Symptoms in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* Vol. 39, 784-788. DOI:10.1001/archpsyc.1982.04290070020005
- Ancín, I., Cabranes, J. A., Santos, J. L., Sánchez-Morla, E., & Barabash, A. (2013). Executive deficits: A continuum schizophrenia–bipolar disorder or specific to schizophrenia? *Journal of Psychiatric Research*, 47(11), 1564–1571. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.07.008
- Ang, M. S., Abdul Rashid, N. A., Lam, M., Rapisarda, A., Kraus, M., Keefe, R., & Lee, J. (2017). The Impact of Medication Anticholinergic Burden on Cognitive Performance in People With Schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*, 37(6),651–656.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000790>
- Apiquian, R. Fresán, A., Ulloa, R.L., García-Anaya, M., Lóyzaga, C., Nicolini, H., Ortega-Soto, H., (2001). Estudio Comparativo de Pacientes Esquizofrénicos con y sin Depresión. *Salud Mental*, Vol. 24, No. 5, 25-29.
<https://www.redalyc.org/pdf/582/58252405.pdf>
- Arana, G. W. (2000). An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*, 61 Suppl 8, 5–13. PMID:10811237
- Ardila, A. y Ostrosky, F. (2012). Guía para el diagnóstico neuropsicológico. México: Universidad Nacional Autónoma de México; *D.F: UNAM*. pag. file:///C:/Users/User/Documents/Documentos/DOCTORADO/REDACCION%20TESIS/ESTUDIOS/METACOGNICI%C3%93N/ORIGINALES/_diagnostico_neuropsicologico.pdf
- Arosio, B., Ostan, R., Mari, D., Damanti, S., Ronchetti, F., Arcudi, S., Scurti, M., Franceschi, C., & Monti, D. (2017). Cognitive status in the oldest old and centenarians: a condition crucial for quality of life methodologically difficult to

- assess. *Mechanisms of ageing and development*, 165(Pt B), 185–194.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.02.010>
- Arza, R., Díaz-Marsá, M., López-Micó, C., Fernández de Pablo, N., López-Ibor, J.J. y Carrasco, J.L. (2009). Alteraciones Neuropsicológicas en el Trastorno Límite de la Personalidad: Estrategias de Detección. Hospital Clínico San Carlos de Madrid. *Ctas Esp Psiquiatr*, 37(4), 185-190.
<https://medes.com/publication/54572>
- Ashcroft, G. W., Crawford, T. B., Eccleston, D., Sharman, D. F., MacDougall, E. J., Stanton, J. B. & Binns, J. K. (1966). 5-hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases. *Lancet (London, England)*, 2(7472), 1049–1052. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92028-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92028-9)
- Ashton H. (1994). Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*, 48(1), 25–40. <https://doi.org/10.2165/00003495-199448010-00004>
- Ashton, H., (2002). <http://wiki.psychiatrienet.nl/index.php/Special:RunQuery/CalcBenzo>
- Ayuso-Mateos, J.L. Gutierrez-Recacha P., Haro J.M. & Chisholm D. (2006). Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophrenia Research*. 86, 194–201. DOI:10.1016/j.schres.2006.06.003
- Babu Henry Samuel, I., Barkley, C., Marino, S. E., Wang, C., Han, S. M., Birnbaum, A. K., Cibula, J. E., & Ding, M. (2018). Brain's compensatory response to drug-induced cognitive impairment. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 40(10), 1000–1012.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1458822>
- Baddeley, A. D. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556–559. doi:10.1126/science.1736359
- Baddeley, A. (1996). Exploring the Central Executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 49(1), 5–28. <https://doi.org/10.1080/713755608>

- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423. doi:10.1016/s1364-6613(00)01538-2
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. (1974). *Working Memory. Psychology of Learning and Motivation*, 47–89. doi:10.1016/s0079-7421(08)60452-1
- Badiella Busquets, LL. y Pedromingo Marino, A. (2005). Cálculo del tamaño muestral con el programa Ene 3.0. Edita *Glaxo Smith Kline S.A* .ISBN 84-689-3332-5
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G., Arias-Montaño, J.A. (2000). Dopamina: Síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed*, 11, 39-60. <http://www.uady.mx/~biomedic/rb001116.pdf>
- Bakhsh, H. T., Perona, S. J., Shields, W. A., Salek, S., Sanders, A. B., & Patanwala, A. E. (2014). Medication errors in psychiatric patients boarded in the emergency department. *The International journal of risk & safety in medicine*, 26(4), 191–198. <https://doi.org/10.3233/JRS-140634>
- Balanzá-Martínez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martínez-Aran, A., Sánchez Moreno, J., Salazar-Fraile, J., Tabarés-Seisdedos, R. (2008). Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(8), 1426-1438. DOI:10.1016/j.neubiorev.2008.05.019
- Baldo, J.V. & Shimamura, A.P. (2002). Frontal Lobes and Memory. *Handbook of Memory Disorders. Edited by A.D. Baddeley, M.D. Kopelman and B.A. Wilson*, 363-380. <https://pdfs.semanticscholar.org/13a0/318fb6aed179e1f9f7cd3423d70ff8278183.pdf>
- Ballesteros, F., Fernández, P. y Labrado, F.J. (2013). Factores que influyen en la duración de los tratamientos psicológicos empíricamente apoyados. *Anales de psicología*, vol. 29, nº 1 (enero), 94-102. <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.29.1.139361>

- Balzan, R., Delfabbro, P., Galletly, C., & Woodward, T. (2012). Metacognitive Training for Patients with Schizophrenia: Preliminary Evidence for a Targeted Single-Module Program. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1177/0004867413508451>
- Barbanoj, M.J., Antonijoan, R.M., García-Gea, C., Clos, S., Grasa, E. y Giménez, S. (2006). Fármacos que pueden producir somnolencia excesiva. *Vigilia-Sueño*. 18 Supl 1, 26-31. <file:///C:/Users/User/Downloads/13109171.pdf>
- Barcia Salorio, D. (2000). Orientaciones doctrinales de la psiquiatría. Necesidad de un enfoque histórico. *Tratado de Psiquiatría, Editorial Aran, 1*, 3-66 https://psiquiatria.com/tratado/cap_1.pdf
- Barkley, C. M., Hu, Z., Fieberg, A. M., Eberly, L. E., Birnbaum, A. K., Leppik, I. E., & Marino, S. E. (2018). Individual Differences in Working Memory Capacity Predict Topiramate-Related Cognitive Deficits. *Journal of clinical psychopharmacology*, 38(5), 481–488. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000949>
- Barnes, T., (2011). Schizophrenia consensus Group of the British association for Psychopharmacology. Evidence based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. May; 25 (5), 567-620. DOI:10.1177/0269881110391123
- Barrera, P.A. (2006). Los trastornos cognitivos de la esquizofrenia Cognitive déficits in schizophrenia. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2006, 44(3), 215-221. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272006000300007>
- Barrantes-Vidal, N. (2001). Neuropsicología y teoría del neurodesarrollo de la esquizofrenia. En: Obiols JE, editor. Neurodesarrollo y esquizofrenia: aproximaciones actuales. *Ars Médica*. ISBN: 84-9706-021-0
- Barreyro, J.P., Injoque-Ricle, I., Formoso, J., y Burin, D. I. (2017). El rol de la memoria de trabajo y la atención sostenida en la generación de inferencias

- explicativas. *Liberabit*, 23(2), 233-245. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.24265/liberabit.2017.v23n2.05>
- Bartha, L., Marksteiner, J., Bauer, G., & Benke, T. (2002). Persistent cognitive deficits associated with lithium intoxication: a neuropsychological case description. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 38(5), 743–752. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70041-8](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70041-8)
- Bartus, R.T., Dean, R.L., Beer, B. & Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217, 408-14. DOI:10.1126/science.7046051
- Battal Merlet, L., Blanchet, A., Lockman, H., & Kostova, M. (2018). An Event Related Potentials Study of Semantic Coherence Effect during Episodic Encoding in Schizophrenia Patients. *Schizophrenia research and treatment*, 2018, 8501973. <https://doi.org/10.1155/2018/8501973>
- Bausela Herreras, E. (2009). Neuropsicología y Esquizofrenia. *Rev. chil. neuropsicol.* 4 (1): 01-05. <https://www.redalyc.org/pdf/1793/179317756001.pdf>
- Bausela Herreras, E. (2014). Funciones ejecutivas: Nociones del desarrollo desde una perspectiva neuropsicológica. *ACCIÓN PSICOLÓGICA*, vol. 11, n.o 1, 21-34. ISSN: 1578-908X. http://scielo.isciii.es/pdf/acp/v11n1/03_original3.pdf
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., y Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Bejder, J., Breenfeldt Andersen, A., Bonne, T. C., Piil, J. F., Hagen, L., Dehnes, Y., Eibye, K. H., Nybo, L., & Nordsborg, N. B. (2020). Tramadol Does Not Improve Performance or Impair Motor Function in Trained Cyclists. *Medicine and science in sports and exercise*, 52(5), 1169–1175. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002217>

- Bender, L. (1947). Childhood Schizophrenia: Clinical study of 100 schizophrenia children. *Am J Orthopsychiatry*, 17(1), 40–56. DOI:10.1111/j.1939-0025.1947.tb04975.x
- Benedet, M. J. y Alejandre, M. A. (2014). Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. *Manual*. Madrid: TEA Ediciones
- Bentall, R. P., Haddock, G., & Slade, P. D. (1994). Cognitive behavior therapy for persistent auditory hallucinations: From theory to therapy. *Behavior Therapy*, 25(1), 51–66. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(05\)80145-5](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(05)80145-5)
- Bergman, H., Bhoopathi, P. S., & Soares-Weiser, K. (2018). Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD000205. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000205.pub3>
- Berman, K. F. Illowsky, B.P. & Weinberger, D.R. MD (1988). Physiological Dysfunction of Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 45(7), 616. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800310020002
- Billioti de Gage, S., Moride, Y., Ducruet, T., Kurth, T., Verdoux, H., Tournier, M., Pariente, A., & Bégaud, B. (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 349, g5205. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205>
- Bonnin, C.M. Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Torrent, C., Franco, C., Pacchiarotti, I. y Vieta, E. (2010). Trastorno bipolar, funciones cognitivas y eje hipotalámico-pituitario-tiroideo. *Actas Esp Psiquiatr*, 38(4), 223-228. <https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/11/64/ESP/11-64-ESP-223-228-581690.pdf>
- Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 229, 125–134. doi:10.1016/j.jad.2017.12.057
- Borkowski, J.G., Peck, V.A., Reid, M.K. & Kurtz, B.E. (1983). Impulsivity and strategic transfer: Metamemory as mediator. *Child Development*,.

54, 459-473. DOI: 10.2307/1129707 <https://www.jstor.org/stable/1129707>

Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Maes, M., Fernandes, B. S., Berk, M. & Carvalho, A. F. (2016). Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression?. *BMC medicine*, 14, 9. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0560-3> PMID: 26801406

Bowers, M.B., Herninguer, G.R. & Gerbode, F. (1969). Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid in psychiatric patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 8; 255-262. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(69\)90046-X](https://doi.org/10.1016/0028-3908(69)90046-X)

Bowie, C.R. & Harvey, P.D. (2005) Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin North Am.* 28(3), 613-33, 626. Review. DOI:10.1016/j.psc.2005.05.004

Boyer, P., Phillips, J. L., Rousseau, F. L., & Ilivitsky, S. (2007). Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain research reviews*, 54(1), 92–112. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.12.008>

Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kiosseoglou, G., & Karavatos, A. (2006). Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 47(2), 136–143. doi:10.1016/j.comppsy.2005.05.002

Brainstorm Consortium, Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G. J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N. A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P. H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., Kamatani, Y., ... Murray, R. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science (New York, N.Y.)*, 360(6395), eaap8757. <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>

- Brébion, G., Amador, X., Smith, M., y Gorman, J. (1997). Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27(2), 383-393. DOI: <https://doi.org/10.1017/S003329179600444>
- 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. *Am J Psychiatry*, 154(11), 1538-1543. DOI:10.1176/ajp.154.11.1538
- 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(5), 1247–1256. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl072>
- Brenner, H.D., Hodel, B., Roder, V. & Corrigan, P. (1992). Treatment of cognitive Dysfunctions and Behavioural Deficits in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18 (Suppl 1), 21-26. DOI:10.1093/schbul/18.1.21
- Breton, F., Planté, A., Legauffre, C., Morel, N., Adès, J., Gorwood, P., Ramoz, N., & Dubertret, C. (2011). The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia*, 49, 203-208. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.019
- Brodsky, H., Sachdev, P., Koschera, A., Monk, D., Cullen, B. (2003). Long-term outcome of late-onset schizophrenia: 5-year follow up study. *Br J Psychiatry*, 183, 213-9. DOI:10.1192/bjp.183.3.213
- Brumm, V. L., van Gorp, W. G., & Wirshing, W. (1998). Chronic Neuropsychological sequelae in a case of severe lithium intoxication. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 11(4), 245–249.
- Buchanan, R. W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D. L., Noel, J. M., Boggs, D. L., Fischer, B., Himelhoch, S., Fang, B. & Peterson, E. (2009). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 71-93. PMID:PMC2800144;

DOI:10.1093/schbul/sbp116

- Buhusi, C.V. & Meck, W.H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat. Rev.*, 6, 755–765. DOI:10.1038/nrn1764
- Buj Álvarez, I., Paredero Pifarré, J., Idini, E. y Puigdevall Ruestes, M. (2008). Repercusiones de la retirada de la tioridazina. *Actas Esp Psiquiatr.*, 36(3),183-186. <https://medes.com/publication/41542>
- Burdick, K.E., DeRosse, P., Kane, J.M. Lencz, T. & Malhotra, A.K. (2010). Genetic Variation in the MET Proto-oncogene is Associated with Schizophrenia and General Cognitive Ability. *Am J Psychiatry*, 167(4), 436–443. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09050615. NI
- Burdick, K. E., Goldberg, J. F., & Harrow, M. (2010). Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 122(6), 499–506. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01590.x>
- Bush, A. & Beail, N. (2004). Risk factors for dementia in people with Down syndrome: issues in assessment and diagnosis. *Am J Ment Retard*, 109, 83-97. DOI:10.1352/0895-8017(2004)109<83:RFFDIP>2.0.CO;2
- Busquets-García , A., Oliveira da Cruz , J.F., Terral, G., Pagano Zottola, .A.C., Soria-Gómez, E., Contini, A., Martin, H., Redon, B., Varilh, M., Ioannidou, C., Drago, F., Massa, F., Fioramonti, X., Trifilieff, P., Ferreira, G., Marsicano, G. (2018). Hippocampal CB1 Receptors Control Incidental Associations. *Neuron.*, 99, issue 6, 1247-1259. e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.014. Epub 2018 Aug 30.
- Cabrales Paffen, A. (2015). Neuropsicología y la localización de las funciones cerebrales superiores en estudios de resonancia magnética funcional con tareas. *Acta Neurol Colomb.* Vol.31, n.1, 92-100. ISSN 0120-8748. <http://dx.doi.org/10.22379/2422402214>

- Campo, P. y Morales M. (2004). Normative data and reliability for a Spanish version of the verbal Selective Reminding Test Department of Experimental Psychology, University of Seville, Avda. Camilo Jose Cela, s/n, Seville 41018, Spain *Archives of Clinical Neuropsychology*. 19, 421–435. DOI:10.1016/S0887-6177(03)00075-1
- Cantú Cervantes, D., Lera Mejía, J. A., y Baca Pumarejo, J. R. (2017). Especialización hemisférica y estudios sobre lateralidad. *Revista de psicología y ciencias del comportamiento de la Unidad Académica de Ciencias Jurídicas y Sociales*, 8(2), 6-50. Recuperado en 06 de abril de 2020, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-18332017000200006&lng=es&tlng=es
- Carboni Román, A. (2007). Desarrollo de la memoria declarativa= Development of declarative memory. *Edupsykhé. Revista de Psicología y Educación*, 6(2). <file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-DesarrolloDeLaMemoriaDeclarativa-2572547.pdf>
- Cardila, F., Martos, A., Barragán, A.B., Pérez-Fuentes, M.C., Molero, M.M., y Gázquez, J.J. (2015). Prevalencia de la depresión en España: Análisis de los últimos 15 años. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, Vol 5 (2), 267-279. doi: 10.1989/ejihpe.v5i2.118
- Cardoner, N. y Urretavizcaya, M. (2006). Psicopatología de la memoria. En Julio Vallejo ruiloba, ed. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría* (6ª edición). Barcelona: Masson. p. 154. ISBN 8445816594.
- Carlson, M.C., Fried, L.P., Xue, Q.L., Zeger, S.L. & Brandt, J. (1999). Association between executive attention and physical functional performance in community-dwelling older women. *The Journals of gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences.*, 54(5), S262-70. <https://doi.org/10.1093/geronb/54B.5.S262>

- Carretero Colomer, M. (2006). Aripiprazol: Nuevo antipsicótico para el tratamiento de la esquizofrenia. *O F F A R M*, Vol. 25 N° 11, 82-83. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13096638>
- Carrillo-Mora, P. (2010). Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Primera parte: Historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo: la memoria semántica. *Salud mental*, 33(1), 85-93. <https://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2010/sam101j.pdf>
- Castellano, S., Ventimiglia, A., Salomone, S., Ventimiglia, A., De Vivo, S., Signorelli, M. S., Bellelli, E., Santagati, M., Cantarella, R. A., Fazio, E., Aguglia, E., Drago, F., Di Nuovo, S., & Caraci, F. (2016). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors Improve Cognitive Function in Partial Responders Depressed Patients: Results from a Prospective Observational Cohort Study. *CNS & neurological disorders drug targets*, 15(10), 1290–1298. <https://doi.org/10.2174/1871527315666161003170312> PMID:27712575
- Castillo García, I., Sánchez Morla, E. y Sanz Fuentenebro, J. (2019). Manejo de la clozapina en el Área de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario 12 de Octubre. *Cuadernos de Salud Mental*, N° 15. [file:///C:/Users/User/Downloads/cuadernos_de_salud_mental_no_15_clozapina_0%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/cuadernos_de_salud_mental_no_15_clozapina_0%20(4).pdf)
- Cavieres, F. A. y Valdebenito, V. M. (2005). Funcionamiento cognitivo y calidad de vida en la esquizofrenia Cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, 43(2), 97-108. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272005000200003>
- Centorrino, F., Goren, J. L., Hennen, J., Salvatore, P., Kelleher, J. P., & Baldessarini, R. J. (2004). Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *The American journal of psychiatry*, 161(4), 700–706. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.700>

- Chepenik, L. G., Raffo, M., Hampson, M., Lacadie, C., Wang, F., Jones, M. M., Pittman, B., Skudlarski, P., & Blumberg, H. P. (2010). Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder. *Psychiatry research, 182*(3), 207–210. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.04.002>
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 30*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.024>
- Cooper, A. F., Garside, R. F., & Kay, D. W. (1976). A comparison of deaf and non-deaf patients with paranoid and affective psychoses. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science, 129*, 532–538. <https://doi.org/10.1192/bjp.129.6.532>
- Correll, C. U., Detraux, J., De Lepeleire, J., & De Hert, M. (2015). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA), 14*(2), 119–136. <https://doi.org/10.1002/wps.20204>
- Correll, C.U. y Gallego, J.A. (2012). Antipsychotic Polypharmacy A Comprehensive Evaluation of Relevant Correlates of a Long-Standing Clinical Practice. *The Psychiatric clinics of North America 35*(3): 661-681, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2012.06.007>
- Corrigan, P. W. (1997). The social perceptual deficits of schizophrenia. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes, 60*(4), 309–326. <https://psycnet.apa.org/record/1997-39029-004>
- Corrigan, P. W. y Penn, D. L. (1999). Lessons from social psychology on discrediting psychiatric stigma. *The American Psychologist, 54*(9), 765-776. <http://dx.doi.org/10.1037/0003-1066X.54.9.765>
- Corrigan, P. W. y Phelan, S. M. (2004). Social support and recovery in people with

serious mental illnesses. *Community Mental Health Journal*, 40(6), 513-523. <http://dx.doi.org/510.1007/s10597-10004-16125-10595>.

Coyle, J. T., Tsai, G., & Goff, D. (2003). Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003(1), 318-327. DOI:10.1196/annals.1300.020

Creese, B., Vassos, E., Sverre Bergh, E., Athanasiu, L., Johar, I., Rongve, A., Tøndel Medbøen, I., Vasconcelos Da Silva, M., Aakhus, E., Andersen, F., Bettella, F., Braekhus, A., Djurovic, S., Paroni, G., Proitsi, P., Saltvedt, I., Seripa, D., Stordal, E., Fladby, T., Aarland, D., Andreassen, O.A., Ballard, C. & Selbaek, G. (2019). Examining the association between genetic liability for schizophrenia and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, 9, 273, 1-10. <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0592-5> <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0592-5>

Crespo-Facorro, B., Bernardo, M., Argimon, J.M., Arrojo, M., Bravo-Ortiz, M.F., Cabrera-Cifuentes, A., Carretero-Román J., Franco-Martín, M.A., García-Portilla, P., Haro, J.M., Olivares, J.M., Penadés, R., Del Pino-Montes, J., San Juan, J. y Arango, C. (2017). Eficacia, eficiencia y efectividad en el tratamiento multidimensional de la Esquizofrenia, Proyecto Rethinking. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 10(1), 4-20. ID Medes: 118567. DOI: 10.1016/j.rpsm.2016.09.001. <https://medes.com/publication/118567>

Crespo-Facorro, B., Roiz-Santiáñez, R., Pérez-Iglesias, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., Mata, I., Rodríguez-Sánchez, J.M., De Lucas, E.M. y Vázquez-Barquero, J.L. (2009). Specific brain structural abnormalities in first-episode schizophrenia. A comparative study with patients with schizophreniform disorder, non-schizophrenic non-affective psychoses and healthy volunteers. *Schizophr Res.*, 115(2-3),191-201. doi: 10.1016/j.schres.09.007. Epub 2009 Sep 30

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Electronic address: plee0@mgh.harvard.edu, & Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics

- Consortium (2019). Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell*, 179(7), 1469–1482.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020>
- Cuesta, M., Peralta, V. y Zarzuela, A. (2000). Neuropsicología y Esquizofrenia. *An Sist Sanit Navar* 2000; 23 (Supl 1): 51-62. <file:///C:/Users/User/Downloads/6414-Texto%20del%20art%C3%ADculo-10927-1-10-20090528.pdf>
- Cuesta, M. J., Sánchez-Torres, A. M., Cabrera, B., Bioque, M., Merchán-Naranjo, J., Corripio, I. González-Pinto, A., Lobo, A., Bombín, I., de la Serna, E., Sanjuan, J., Parellada, M., Saiz-Ruiz, J. y Bernardo, M. (2015). Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophrenia Research*, 164(1-3), 65–73. doi:10.1016/j.schres.2015.02.022
- Cuevas-Esteban, J., Pifarré-Paredero, J. y Piñol-Ripoll, G. (2010) Demencia frontotemporal: ¿la evolución natural de la esquizofrenia? *Viguera Editores SL* 2010. *Psicogeriatría*, 2 (4), 233-238 <https://www.viguera.com/sepg/sec/verPDF.php?id=8a62a8237372158613777>
- Culver, L. C., Kunen, S. & Zinkgraf, S.A. (1986). Patterns of recall in schizophrenics and normal subjects. *J Nerv Ment Dis.*, 174(10), 620-3. DOI:10.1097/00005053-198610000-00007
- Custodio, N., Herrera, E., Lira, D., Montesinos, R., Linares, J., y BendeZú, L. (2012). Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia?. *Anales de la Facultad de Medicina*, 73(4), 321-330. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832012000400009&lng=es&tlng=es
- Damasio, A. R. (1998). Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Research Reviews*, 26(2), 83–86. DOI:10.1016/s0165-0173(97)00064-7
- Dang, V., Medina, B., Das, D., Moghadam, S., Martin, K. J., Lin, B., Naik, P., Patel, D., Nosheny, R., Wesson Ashford, J., & Salehi, A. (2014). Formoterol, a long-acting

- β 2 adrenergic agonist, improves cognitive function and promotes dendritic complexity in a mouse model of Down syndrome. *Biological psychiatry*, 75(3), 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.024>
- da Silva, J., Gonçalves-Pereira, M., Xavier, M., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2013). Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 202(3), 177–186. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.101931>
- Davalos, D. B., Green, M., & Rial, D. (2002). Enhancement of executive functioning skills: An additional tier in the treatment of schizophrenia. *Community Mental Health Journal*, 38(5), 403–412. <https://doi.org/10.1023/A:1019860428856>
- David, A. S. (1992). Frontal Lobology – Psychiatry’s New Pseudoscience. *British Journal of Psychiatry*, 161(02), 244–248. doi:10.1192/bjp.161.2.244
- Davis, K.L., Kahn, R.S., Ko, G. & Davidson, M. (1991). Dopamine in Schizophrenia: A Review and Re-conceptualization. *The American Journal of Psychiatry*, 148, 1474-1486. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>
- Delahunty, A., Morice, R., & Frost, B. (1993). Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23(01), 221. doi:10.1017/s0033291700039015
- Denolle, T., Sassano, P., Allain, H., Bentué-Ferrer, D., Breton, S., Cimarosti, I., Ouatarra, B., Merienne, M., & Gandon, J. M. (2002). Effects of nicardipine and clonidine on cognitive functions and electroencephalography in hypertensive patients. *Fundamental & clinical pharmacology*, 16(6), 527–535. <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2002.00110.x>
- Desviat, M. (2011). La reforma psiquiátrica 25 años después de la Ley General de Sanidad. *Revista Española de Salud Pública*, 85(5), 427-436. ISSN 2173-9110. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272011000500002

- Devanand, D. P., Pelton, G. H., D'Antonio, K., Ciarleglio, A., Scodes, J., Andrews, H., Lunsford, J., Beyer, J. L., Petrella, J. R., Sneed, J., Ciovacco, M., & Doraiswamy, P. M. (2018). Donepezil Treatment in Patients With Depression and Cognitive Impairment on Stable Antidepressant Treatment: A Randomized Controlled Trial. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 26(10), 1050–1060. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.05.008> PMID: 30037778
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, Vol. 64, 135–168. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750. <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dias, V. V., Balanzá-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M. G., Moreno, R. A., Figueira, M. L., Machado-Vieira, R., & Vieta, E. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 126(5), 315–331. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01910.x> PMID: 22881296
- Díaz-Mandado, O. (2018). Alteraciones cognitivas en el trastorno mental grave: Una revisión de nueve meta-análisis. *Informaciones Psiquiátricas*, Nro. 231. <http://www.informacionespsiquiatricas.com/admin-newsletter/uploads/docs/20180410122736.pdf>
- Dibben, C.R., Rice, C., Laws, K. & McKenna, P.J. (2009). Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes?. A meta-analysis. *Psychol Med*. 39:381-92. DOI: 10.1017/S0033291708003887
- Divac, N., Prostran, M., Jakovcevski, I., & Cerovac, N. (2014). Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *BioMed research international*, 2014, 656370. <https://doi.org/10.1155/2014/656370>
- Dold, M., Li, C., Tardy, M., Khorsand, V., Gillies, D., & Leucht, S. (2012). Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 11(11), 1-198. doi:10.1002/14651858.cd006391.pub2

- Dominguez, M., Viechtbauer, W., Simons, C. J., van Os, J. & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological bulletin*, *135*(1), 157–171. <https://doi.org/10.1037/a0014415>
- Douaud, G., Groves, A. R., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Duff, E. P., Engvig, A., Walhovd, K.B., James, A., Gass, A., Monsch, A.U., Matthews, P.M., Fjell, A.M. Smith, S.M., & Johansen-Berg, H. (2014). A common brain network links development, aging, and vulnerability to disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(49), 17648–17653. doi:10.1073/pnas.1410378111
- Duan, Y., Wei, J., Geng, W., Jiang, J., Zhao, X., Li, T., Jiang, Y., Shi, L., Cao, J., Zhu, G., Zhang, K., & Yu, X. (2019). The effect of short-term use of benzodiazepines on cognitive function of major depressive disorder patients being treated with antidepressants. *Journal of affective disorders*, *256*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.059> PMID:31154087
- Dunlosky, J., & Bjork, R. A. (2017). The Integrated Nature of Metamemory and Memory. *Handbook of Metamemory and Memory*. doi:10.4324/9780203805503.ch2
- Drury, V., Birchwood, M., Cochrane, R., & MacMillan, F. (1996). Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: A controlled trial. I. Impact on psychotic symptoms. *British Journal of Psychiatry*, *169*, 539-601. DOI:10.1192/bjp.169.5.593
- Durán Ogalla, R., Araguez, F. A., Robles Segarra, A. B., Prieto Gómez, I., Benegas Font, I. Araque, A., Vives Montero, F. y Sánchez Ramirez, M. (2005). Asimetrías neuroquímicas en las alteraciones psiquiátricas. *Psiquiatría biológica: Publicación oficial de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*, *12*(4), 159-165. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1264540>
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Cho, R. Y., Prasad, K. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S.,

- & Keshavan, M. S. (2010). Cognitive enhancement therapy protects against gray matter loss in early schizophrenia: results from a two-year randomized controlled trial. *Archives of general psychiatry*, 67(7), 674. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.63
- Eddy, C. M., Rickards, H. E. & Cavanna, A. E. (2011). The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 4(6), 385–407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>
- Eich, S. T., Nee, E. D., Insel, C., Malapani, C. E., & Smith. E. (2014). Neural Correlates of Impaired Cognitive Control over Working Memory in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 76 (2), 146–153. DOI:10.1016/j.biopsych.2013.09.032
- Elias Abadias, M. Chesa, D., Izquierdo, E., Fernández, E. y Sitjas, M. (2003). Eficacia de la rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia: una revisión. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, (86), 91-103. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352003000200007&lng=es&tlng=pt.
- Escudero Cabarcas, J.M. y Pineda Alhucema, W.F. (2017). Memoria de Trabajo: El modelo multicomponente de Baddeley, otros modelos y su rol en la práctica clínica. *Ediciones Universidad Simón Bolívar*. ISBN: 978-958-8930-68-8. [file:///C:/Users/User/Downloads/Cap.Memoriadetrabajo.Baddeleyysurolenlapracticaclinica%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Cap.Memoriadetrabajo.Baddeleyysurolenlapracticaclinica%20(2).pdf)
- Eslinger P.J. and Grattan L.M. (1993). Altered serial position learning after frontal lobe lesion. *Neuropsychología, Elsevier Science Ltd.*, Vol 32. No 6. 729-139. DOI10.1016/0028-3932(94)90032-9
- Espert, R., Navarro, F.J., Gadea, M., (1998). Neuropsicología de la esquizofrenia. *Psicología Conductual, Vol. 6, N° 1, 29-48*. https://www.researchgate.net/publication/235225462_Neuropsicologia_de_la_esquizofrenia/stats

- Eum, S., Hill, S. K., Rubin, L. H., Carnahan, R. M., Reilly, J. L., Ivleva, E. I., Keedy, S. K., Tamminga, C. A., Pearlson, G. D., Clementz, B. A., Gershon, E. S., Keshavan, M. S., Keefe, R., Sweeney, J. A., & Bishop, J. R. (2017). Cognitive burden of anticholinergic medications in psychotic disorders. *Schizophrenia research*, *190*, 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.034>
- Evrensel, A., Ünsalver, B. Ö., Ceylan, M. E. & Cömert, G. (2014). Lithium-induced cortical atrophy and cognitive dysfunction. *BMJ case reports*, *2014*, bcr2014207646. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207646>
- Faget-Agius, C., Boyer, L., Lançon, C., Richieri, R., Fassio, E., Soulier, E., Chanoine, V., Auquier, P., Ranjeva, J.P. & Guye, M. (2013). Structural and functional reorganization of working memory system during the first decade in schizophrenia. A cross-sectional study. *Schizophrenia Research*, *151(1-3)*, 48–60. doi:10.1016/j.schres.2013.10.023
- Failla, M. D., Juengst, S. B., Graham, K. M., Arenth, P. M., & Wagner, A. K. (2016). Effects of Depression and Antidepressant Use on Cognitive Deficits and Functional Cognition Following Severe Traumatic Brain Injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, *31(6)*, E62–E73. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000214> PMID:26828711.
- Falloon I. R. (2003). Family interventions for mental disorders: efficacy and effectiveness. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association* (WPA), *2(1)*, 20–28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1525058/>
- Farraone, S.V., Taylor, L. & Tsuang, M.T. (2002). The molecular genetics of schizophrenia: an emerging consensus. *Expert Rev. Mol. Med.*, 1- 13 ISSN 1462-3994 DOI:10.1017/S1462399402004751
- Fatemi, S.H. & Folsom, T.D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull.*, *35(3)*, 528–48. DOI:10.1093/schbul/sbn187

- Favrod, J., Rexhaj, S., Bardy, S., Ferrari, P., Hayoz, C., Moritz, S., Conus, P., Bonsack, C., (2014). Sustained antipsychotic effect of metacognitive training in psychosis: A randomized controlled study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 9(5), 275–81. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.08.003>.
- Fernández Blanco, J. (2010). Modelos de intervención con familias de personas afectadas por una enfermedad mental grave y duradera. ISSN 1886-1385 © INFOCOP ONLINE http://www.infocop.es/view_article.asp?id=2880
- Fernández-Guinea, S. (2001). Estrategias a seguir en el diseño de los programas de rehabilitación neuropsicológica para personas con daño cerebral. *Revista de Neurología*, 33(4), 373-377. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.3304.2000193>
- Fernández-Osuna, F.J. (2005). Manejo clínico de los nuevos antipsicóticos. Ponencias de las IX Jornadas de Sanidad Penitenciaria. *Rev Esp Sanid Penit*, 7,103-108. <http://www.sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/view/295/648>
- Fernández de Soto, P.A. y Osorio, A.E. (2006). Esquizofrenia de inicio en la niñez, revisión de conceptos actuales y dificultades en el diagnóstico. *Universitas Médica*, Volumen 47 (2), 141-146 ISSN 0041-9095. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231018675005>
- Ferrero Rodríguez, L. M., Pérez Magín, I., Gómez Padrón, E. I., Loynaz Fernández, C. S. y Rodríguez Rodríguez, A. (2004). Algunas características anatómicas del encéfalo del esquizofrénico. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 23(3), 163-168. SSN 1561-3011 http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002004000300006
- Fisher, J., Hirshman, E., Henthorn, T., Arndt, J., & Passannante, A. (2006). Midazolam amnesia and short-term/working memory processes. *Consciousness and cognition*, 15(1), 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2005.03.004>

- Fisher, M. D., Reilly, K., Isenberg, K., & Villa, K. F. (2014). Antipsychotic patterns of use in patients with schizophrenia: polypharmacy versus monotherapy. *BMC psychiatry, 14*, 341. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0341-5>
- Fitzgerald, Ó. S., y Gaviria, T. O. (2013). El papel de la memoria operativa en las diferencias y trastornos del aprendizaje escolar. *Revista latinoamericana de psicología, 45*(1), 63-79. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80526356003>
- Flavell, J. H. (1979). Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-developmental inquiry. *American Psychologist, 34*(10), 906–911. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.34.10.906>
- Flóres Lázaro, J. C., y Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*(1), 47-58. ISSN-e 0124-1265 <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3987468>
- Flórez Ochoa, R. F. (2000). Autorregulación, metacognición y evaluación. *Acción pedagógica, 9*(1), 4-11. [file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-AutorregulacionMetacognicionYEvaluacion-2973266%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-AutorregulacionMetacognicionYEvaluacion-2973266%20(1).pdf)
- Flóres Soto, M. E. y Segura Torres, J. E. (2005). Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *Rev Mex Neuroci, 6*(4), 315-326. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2005/rmn054f.pdf>
- Fountoulakis, K. N., Gonda, X., Siamouli, M., Moutou, K., Nitsa, Z., Leonard, B. E., & Kasper, S. (2017). Higher than recommended dosages of antipsychotics in male patients with schizophrenia are associated with increased depression but no major neurocognitive side effects: Results of a cross-sectional pilot naturalistic study. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 75*, 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.01.013> PMID:28137432
- Fridberg, D. J., Brenner, A., & Lysaker, P. H. (2010). Verbal memory intrusions in schizophrenia: associations with self-reflectivity, symptomatology, and

- neurocognition. *Psychiatry research*, 179(1), 6–11.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.06.026>
- Friedman, J.I., Harvey, P.D., Coleman, T., Moriarty, P.J., Bowie, C., Parrella, M., White, L., Adler, 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. *The American Journal of Psychiatry*, 158(9), 1441-1448. DOI:10.1176/appi.ajp.158.9.1441
- Frydecka, D., Eissa, A. M., Hewedi, D. H., Ali, M., Drapała, J., Misiak, B., Kłosińska, E., Phillips, J. R., & Moustafa, A. A. (2014). Impairments of working memory in schizophrenia and bipolar disorder: the effect of history of psychotic symptoms and different aspects of cognitive task demands. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 416. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00416>
- Fuentes, L.J. (2001). Deficit en atención selectiva en la esquizofrenia. *Revista Neurol* 32 (04), 387-91. <https://www.neurologia.com/articulo/2000156>
- Fuentes, L.J., Boucart, M., Vivas, A.B., Álvarez, R., Zimmermena, M.A. (2000) Inhibitory tagging in inhibition of returns is affected in schizophrenia: evidence from in the stroop task. *Schizophr. Res*, 40, 75-80. DOI: 10.1037//0894-4105.14.1.134
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.421.9769&rep=rep1&type=pdf>
- de la Fuente-Tomas, L., Sánchez-Autet, M., García-Álvarez, L., González-Blanco, L., Velasco, Á., Martínez, P. A. S. Garcia-Portilla, M.P. y Bobes, J. (2019). Estadificación clínica en los trastornos mentales graves: trastorno bipolar, depresión y esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 12(2), 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.08.002>
- Gabaldón Poc, O., Ruiz Iriondo, M., Bilbao Ramírez, M^a A., Burguera, J.M^a., Alústiza García, A., Erkizia Amilibia, B. y Sakara Magallón, M^a J.(2010). Rehabilitación cognitiva en trastornos psiquiátricos graves: aplicación de los subprogramas cognitivos de la terapia psicológica integrada (IPT). *Revista de la Asociación*

Española de Neuropsiquiatría, 30(1), 93-107.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352010000100005&lng=es&tlng=es

Galderisi, S. (2008). The added value of including cognitive impairment in the diagnostic criteria for schizophrenia. *World Psychiatry*, 7, 36–7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2327226/pdf/wpa010036.pdf>

Galderisi, S., Davidson, M., Kahn, R.S., Mucci, A., Boter, H., Gheorghe, M.D., Rybakowski, J.K., Libiger, J., Dollfus, S., López-Ibor, J.J., Peuskens, J., Hranov, L.G., Fleischhacker, W.W. & EUFEST group. (2009). Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophr Res.*, 115(2-3), 104-14. DOI:10.1016/j.schres.2009.09.022

Garay Arostegui, M., Pousa Rodríguez, V. y Pérez Cabeza, L. (2014). La relación entre la percepción subjetiva del funcionamiento cognitivo y el autoestigma con la experiencia de recuperación de las personas con enfermedad mental grave. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 2014; 34 (123), 459-475. doi: 10.4321/S0211-57352014000300002

García-Alix, A. y Quero, J. (2012). Evaluación neurológica del recién nacido. *Ediciones Díaz de Santos, S.A.* ISBN: 978-84-9969-167-1.
https://books.google.es/books?id=csFJx1iB2vsC&printsec=frontcover&hl=ca&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

García, C. (2003). La apolipoproteína E: el polimorfismo genético y su relación con los cambios metabólicos, los hábitos alimenticios y el origen étnico. *Revista Colombiana de Cardiología. Volumen*, 10 N° 4. ISSN 0120-5633. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v10n4/10n4a3.pdf>

García García, E. (1994). Enseñar y aprender a pensar el programa de filosofía para niños. Ediciones de la Torre. *Publicaciones inmediatas*.
[https://eprints.ucm.es/17176/1/ENSE%20C3%91AR_Y_APRENDER_A_PENSA R.pdf](https://eprints.ucm.es/17176/1/ENSE%20C3%91AR_Y_APRENDER_A_PENSA_R.pdf)

- García-Molina A., Enseñat-Cantallops, A., Tirapu-Ustárroz, J. y Roig-Rovira, T. (2009). Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida, *Revista de Neurología*, La flexibilidad cognitiva permite adaptar nuevas estrategias para aprender. *REV NEUROL*, 48 (8), 435-440. file:///C:/Users/User/Downloads/bb080435.pdf
- García Nieto, R., Torre Brasas, F., Cantero Fernández, B. y Gómez Terrados, J.A. (2004). Aplicación de la terapia psicológica integrada a pacientes psicóticos crónicos en un Centro de Salud Mental. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, (91), 81-96. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352004000300006&lng=es&tlng=es.
- García-Ogueta, M. (2001). Mecanismos atencionales y síndromes neuropsicológicos. *Revista de Neurología*, 32, 463-467. <https://w3.ual.es/~lfuentes/sindromes.pdf>
- Garzón, A. y Seoane, J. (1982). La memoria desde el procesamiento de la información. *Psicología Cognitiva y Procesamiento de Información*. P.118-139. <https://www.uv.es/garzon/adela/publicaciones/La%20Memoria%20desde%20el%20Procesamiento%20de%20Informacion.pdf>
- Gaspar, P.A., Bustamante, L.M., Silvia,H., & Alboitiz, F. (2009). Molecular mechanisms underlying glutamatergic dysfunction in schizophrenia: therapeutic implications. *Journal of neurochemistry*, 111, 891-900. DOI:10.1111/j.1471-4159.2009.06325.x
- Gaweda, L., Krezolek, M., Olbrys, J., Turska, A., & Kokoszka, A. (2015). Decreasing self-reported cognitive biases and increasing clinical insight through meta-cognitive training in patients with chronic schizophrenia. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 48, 98–104. <http://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.02.002>
- Geller, E. J., Crane, A. K., Wells, E. C., Robinson, B. L., Jannelli, M. L., Khandelwal, C. M., Connolly, A., Parnell, B. A., Matthews, C. A., Dumond, J. B., & Busby-Whitehead, J. (2012). Effect of anticholinergic use for the treatment of

overactive bladder on cognitive function in postmenopausal women. *Clinical drug investigation*, 32(10), 697–705. <https://doi.org/10.2165/11635010-000000000-00000> PMID: 22873491

Gershber, F. y Shimamura, A. (1995). Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 13, 1305- 1333. DOI:10.1016/0028-3932(95)00103-a

Gili, M., García Campayo, J., y Roca, M. (2014). Crisis económica y salud mental. Informe SESPAS. Elsevier España. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.02.005>

Gilleen, J.1., Greenwood, K., David, A.S. (2014). The role of memory in awareness of memory deficits in Alzheimer's disease, schizophrenia, and brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, 36(1), 43-57. doi: 10.1080/13803395.2013.863835. Epub 2013 Dec 17.

Gill, S. K., Gomez, R. G., Keller, J., & Schatzberg, A. F. (2018). *Diagnostic differences in verbal learning strategies and verbal memory in patients with mood disorders and psychotic disorders.* *Psychiatry Research*. doi:10.1016/j.psychres.2018.09.003

Giménez-Donoso, S., Treen-Calvo, D., Setién-Suero, E, Tirapu-Ustárroz, J., Crespo-Facorro, B., Ayesa-Arriola, R. (2018). Evaluación del control inhibitorio verbal con el test de Stroop en primeros episodios de psicosis con experiencia de trauma en la infancia. *Rev Neurol*; 67 (04):115-120. doi: 10.33588/rn.6704.2017499

Ginarte Arias, Y., Rivero Fernández. T. y Aguilera Reyes, M.L. (2005). Evaluación neuropsicológica en pacientes esquizofrénicos. *Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana*, 2(3). <http://www.revistahph.sld.cu/hph0305/hph031405.htm>

Giner, J., Saiz Ruiz, J., Bobes, J., Zamorano, E., López, F., Hernando, T., Rico-Villademoros, F., Álamo, C., Cervilla, J.A., Ibáñez Cuadrado, A., Ibáñez Guerra, E., López, S., Morán, P., Palao, D.J. y Romacho M. (2014). Development

- Group Recommendations on Physical Health in Patients with Depression. Spanish consensus on the physical health of patients with depressive disorders. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 7, 195-207. doi: 10.1016/j.rpsm.2014.05.003.
- Gjerde, P.F. (1983). Attention capacity dysfunction and arousal in schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 93, 57-72. PMID:6828602
- Glick, I.D., Burti, L., Okonogi, K. & Sacks, M. (1994). Effectiveness in psychiatric care III. Psychoeducation and outcome for patients with major affective disorders and their families. *British J Psychiatry*, 164, 104-106. DOI: 10.1192/bjp.164.1.104
- Göder, R., Seeck-Hirschner, M., Stingele, K., Huchzermeier, C., Kropp, C., Palaschewski, M., Aldenhoff, J., & Koch, J. (2011). Sleep and cognition at baseline and the effects of REM sleep diminution after 1 week of antidepressive treatment in patients with depression. *Journal of sleep research*, 20(4), 544–551. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00914.x> PMID: 21352389
- Goetz, C.G. y Klawans, H.L. (1984). Teorías dopaminérgicas de la esquizofrenia. *Rev. Asee. Esp. Neuropsiquiarría*, Vol. IV. <file:///C:/Users/User/Downloads/14775-14882-1-PB.pdf>
- Goldberg, T. E. & Green, M. F. (2002). Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. 657-669
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.476.6753&rep=rep1&type=pdf>
- Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., Berman, K.F., Pliskin, N.H. & Podd, M.H. (1987). Further Evidence for Dementia of the Prefrontal Type in Schizophrenia? A Controlled Study of Teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry*, 44(11), 1008–1014. doi:10.1001/archpsyc.1987.0180023008801.
- Golden, C. J. (2001). Stroop-Test de Colores y Palabras. Madrid: TEA Ediciones.

- Gómez Ayala, A.E. (2006). Farmacoterapia de la Esquizofrenia. Vol. 20, Núm. 9, <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacoterapia-esquizofrenia-13094212>
- Gómez Echeverry, I. (2010). Ciencia cognitiva, teoría de la mente y autismo. [Cognitive science, theory of the mind and autism. (English)] *Pensamiento Psicológico*, 8(15), 113-124. <https://www.redalyc.org/pdf/801/80115648010.pdf>
- Gómez-Restrepo, C. (2008). Acerca del sesgo de publicación en literatura sobre antidepresivos. *Rev Colomb Psiquiat.*, 37(1), 8-10. <https://www.redalyc.org/pdf/806/80637101.pdf>
- Gonzalo-Gil, E. y Galindo-Izquierdo, M. (2014). Papel del factor de crecimiento transformador-beta (TGF-) en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.*, 10(3),174–179. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.01.009>
- González Pando, D., Beltrán García, P. Martínez Suárez, P. C. (2016). Explorando el potencial de aprendizaje de personas con esquizofrenia en distintas condiciones psicopatológicas. *Clínica y Salud*, 27, 81-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clysa.2016.04.003>
- Gottesman, I. I. (1991). A series of books in psychology. Schizophrenia genesis: The origins of madness. *W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.* <https://psycnet.apa.org/record/1990-98902-000>
- Gray, S. L., Anderson, M. L., Dublin, S., Hanlon, J. T., Hubbard, R., Walker, R., Yu, O., Crane, P. K. & Larson, E. B. (2015). Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA internal medicine*, 175(3), 401–407. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663>
- Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153(3), 321-330. DOI: 10.1176/ajp.153.3.321

- Green, M.F., Horan WP. & Sugar CA. (2013). Has the Generalized Deficit Become the Generalized Criticism? *Schizophr Bull.* , 39(2), 257–262. Published online doi: 10.1093/schbul/sbs146
- Green, M.F., Kern, R., Braff, D.L. & Mintz, D. (2000). Neurocognitive deficits and Functional outcome in Schizophrenia: Are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 1 (Suppl 26), 119-136. DOI:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430
- Green, M.F., Satz, P., Ganzell, S. y Vaclav, J.F. (1992). Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: remediation of a stubborn déficit. *Am J Psychiatry*, 149(1):62-7. DOI:10.1176/ajp.149.1.62
- Greene, J.A. (2005). Cognitive-Behavioral Therapy. *Psychiatric Services* 2005 56:9, 1161-1162. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.56.9.1161>
- Grupo de Trabajo de la Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud, (2007). Ministerio de Sanidad y Consumo. Depósito Legal: M-6065-2007. <http://publicaciones.administracion.es>.
https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/salud_mental/ESTRATEGIA_SALUD_MENTAL_SNS_PAG_WEB.pdf
- Grupo de Trabajo de la Guía de Bolsillo de la Clasificación CIE-10 (2000). Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Con glosario y criterios diagnósticos de investigación. *Editorial Médica Panamericana S.A.* ISBN 84-7903-492-0. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42326/8479034920_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Grupo de Trabajo de la Guía de Clasificación Internacional de Enfermedades (2014). 9.^a Edición. Revisión modificación clínica. ISBN: 978-84-7670-721-0. https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_2014_def_accesible.pdf

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. (2009). Fòrum de Salut Mental, coordinació. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. (*Guía de Práctica Clínica: (AATRM) N°2006/05-2* ISBN:978-84-393-8089-4 https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_495_Esquizofr_compl_cast_2009.pdf

Grupo de trabajo de la Guía Urbanismo y Salud Mental del Observatorio de Salud y Medio Ambiente de Andalucía. (2007). www.osman.es

Grupo de trabajo del Plan Estratégico de Salud Mental de la Comunidad de Madrid (2018). Depósito legal: M-33.202-2018. <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM020214.pdf>

Grunze, H. C. (2008). The effectiveness of anticonvulsants in psychiatric disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(1), 77-89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18472486/>

Guasp Tortajada, A.M. (2017). Eficacia del entrenamiento metacognitivo en los procesos emocionales en pacientes con un primer episodio psicótico. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=157069>

Güell, F. & Bernácer, J. (2015). Anatomical constitution of sense organs as a marker of mental disorders. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9. N° 59, 1-4. doi:10.3389/fnbeh.2015.00059

Guillén-Riquelme, A., Buéla-Casal, G. y Seisdedos Cubero, N. (2011). Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. Octava edición. Madrid: TEA ediciones.

Guimerà, A., Gironès, X. y Cruz-Sánchez, F.F. (2002). Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Esp. Patol.*, Vol 35, N° 1, 21-48. <http://www.patologia.es/volumen35/vol35-num1/pdf%20patologia%2035-1/35-1-04.pdf>

- Gunduz-Bruce, H., Reinhart, R.M., Roach, B.J., Gueorguieva, R., Oliver, S., D'Souza, D.C., Ford, J.M., Krystal, J.H. & Mathalon, D.H. (2012). Glutamatergic modulation of auditory information processing in the human brain. *Biological Psychiatry*. Jun;7 1(11):969-977. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.09.031.
- Guo, X., Li, J., Wei, Q., Fan, X., Kennedy, D.N., Shen, Y., Chen, H. & Zhao, J. (2013). Duration of Untreated Psychosis Is Associated with Temporal and Occipitotemporal Gray Matter Volume Decrease in Treatment Naïve Schizophrenia. *PLoS ONE*, 8(12), e83679. doi:10.1371/journal.pone.0083679.
- Guo, S., Palaniyappan, L., Liddle, P. F., & Feng, J. (2016). Dynamic cerebral reorganization in the pathophysiology of schizophrenia: a MRI-derived cortical thickness study. *Psychological Medicine*, 46(10), 2201–2214. doi:10.1017/s0033291716000994
- Hamed S. A. (2009). The aspects and mechanisms of cognitive alterations in epilepsy: the role of antiepileptic medications. *CNS neuroscience & therapeutics*, 15(2), 134–156. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00062.x>
- Harel, B. T., Pietrzak, R. H., Snyder, P. J., & Maruff, P. (2013). Effect of cholinergic neurotransmission modulation on visual spatial paired associate learning in healthy human adults. *Psychopharmacology*, 228(4), 673–683. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3072-2> PMID: 23568575
- Harrow, M., Jobe, T. & Faull, R. (2012). Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychological Medicine*, 42 (10), 2145-2155. <https://10.1017/S0033291712000220>
- Harvey, P. D., Wingo, A. P., Burdick, K. E. & Baldessarini, R. J. (2010). Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar disorders*, 12(4), 364-75. DOI:10.1111/j.1399-5618.2010.00831.x
- Harvey, P.D., Silverman, J.M., Mohs, R.C., Parrella, M., White, L., Powchik, P., Davidson, M. & Davis, K.L., (1999). Cognitive decline in late-life

- schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biological Psychiatry*, 45(1), 32-40. DOI:10.1016/s0006-3223(98)00273-x
- Heinrichs, RW. & Zakzanis, KK. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426. DOI:10.1037//0894-4105.12.3.426
- Helfer, B., Samara, M. T., Huhn, M., Klupp, E., Leucht, C., Zhu, Y., Med, M., Engel, R.R. & Leucht, S. (2016). *Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Psychiatry*, 173(9), 876–886. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15081035
- Hernández Arroyo, M.J. y Díaz Madero, A. (2016). Antagonismo farmacológico entre anticolinérgicos y fármacos para el Alzheimer ¿mito o realidad? <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/antagonismo-farmacologico-anticolinergicos-farmacos-alzheimer.imprimir-marco>
- Hernández Loeza, O.R. y De Jesús Sarquis Alarcón, Z.E. (2009). El encierro institucionalizado. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*. Vol. 12 No. 1. ISSN: 1870-8420. file:///C:/Users/User/Downloads/17703-24904-1-PB%20(1).pdf
- Hernández, R., Fernández, M^a. Á., Miranda, G. y Suástegui, R. (2005). Disminución de ácido fólico y alteraciones cognitivas en pacientes con epilepsia tratados con fenitoína o carbamazepina, estudio piloto. *Revista de investigación clínica*, 57(4), 522-531. Recuperado en 23 de diciembre de 2020, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000400005&lng=es&tlng=es.
- Hendryx, M., Green, C. A. y Perrin, N. A. (2009). Social support, activities, and recovery from serious mental illness: STARS study findings. *The Journal of Behavioral Health Services & Research*, 36(3), 320-329. <http://dx.doi.org/310.1007/s11414-11008-19151-11411>

- Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Muhtz, C., Wiedemann, K., Kellner, M., & Otte, C. (2012). Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(5), 685–692. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.08.012> 21944955
- Hirschhorn, J. N., & Daly, M. J. (2005). Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews Genetics*, *6*(2), 95–108. <https://doi.org/10.1038/nrg1521>
- Ho, B.C., Andreasen, N.C., Ziebell, S., Pierson, R. & Magnotta, V. (2011). Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *68*(2), 128–137. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.199
- Hogarty, G.E., Anderson, C.M., Reiss, D.J., Kornblith, S.J., Greenwald, D.P., Ulrich, R.F. & Carter M: (1991). Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare of schizophrenia, II: two year effect of a controlled study on relapse and adjustment. *Archives General Psychiatry*, *48*, 340-347. DOI:10.1001/archpsyc.1991.01810280056008
- Hogarty, G. & Flesher, S. (1999). Developmental theory for a cognitive enhancement therapy schizophrenia». *Schizophr Bull*, *25*(4), 677-92. DOI:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033410
- Holgado, D., Zandonai, T., Zabala, M., Hopker, J., Perakakis, P., Luque-Casado, A., Ciria, L, Guerra-Hernández, E. & Sanabria, D. (2017). Tramadol effects on physical performance and sustained attention during a 20-min indoor cycling time-trial: A randomised controlled trial. *Journal of Science and Medicine in Sport*. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2017.10.032>
- Honig, A., Arts, B. M., Ponds, R. W. & Riedel, W. J. (1999). Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *International clinical psychopharmacology*, *14*(3), 167–171.

- Hori, H., Yoshimura, R., Katsuki, A., & Atake, K. (2020). Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels, number of hospitalization and cognitive function predicts the cognitive effect of atypical antipsychotic monotherapy in patients with acute schizophrenia. *International clinical psychopharmacology*, 35(2), 89–97. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000293> PMID:31743230
- Huang, Y.C., Lee, Y., Lee, C.Y., Lin, P.Y., Hung, Ch.F., Lee, S.Y. & Wang, L.J. (2020). Defining cognitive and functional profiles in schizophrenia and affective disorders. *BMC Psychiatry* 20, 39. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2459-y>
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., SchneiderThoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Backers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G. & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 394(10202), 39–951. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31135-3
- Husa, A. P., Moilanen, J., Murray, G. K., Marttila, R., Haapea, M., Rannikko, I., Barnett, J. H., Jones, P. B., Isohanni, M., Remes, A. M., Koponen, H., Miettunen, J., & Jääskeläinen, E. (2017). Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort. *Psychiatry research*, 247, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.085> PMID:27888683
- Ibi, D., De la Fuente Revenga, M., Kezunovic, N., Muguruza, C., Saunders, J.M., Gaitonde, S.A., Moreno J.L., Ijaz, M.K., Santosh, V., Kozlenkov, A., Holloway, T., Seto, J., García-Bea, A., Kurita, M., Mosley, G.E., Jiang, Y., Christoffel, D.J., Callado, L.F., Russo, S.J. ... González-Maeso, J. (2017). Antipsychotic-induced Hdac2 transcription via NF-κB leads to synaptic and cognitive side effects. *Nat Neurosci.*, 20(9), 1247-1259. doi: 10.1038/nn.4616.

- Incisa della Rocchetta, A. & Milner, B. (1993). Strategic search and retrieval inhibition: the role of the frontal lobes. *Neuropsychologia*, 31, 503–524. DOI:10.1016/0028-3932(93)90049-6
- Injoque-Ricle, I. y Burin, D.I. (2011). Memoria de Trabajo y Planificación en niños: validación de la prueba Torre de Londres. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*. Vol 3. No. 2. 2011, 31-38. ISSN 2075-9479. DOI: 10.5579/rnl.2011.0065
- Jaldo, R. y Marino, J. (2015). Relación entre el volumen de la corteza Orbitofrontal y la conectividad de los fascículos Uncinados: Un estudio combinatorio de Morfometría Basada en Voxels e imágenes de tensores de difusión (Resonancia Magnética). *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencia*, Volumen 15, Número 2, 15-33 ISSN: 0124-1265. file:///C:/Users/User/Downloads/La_Relacion_entre_el_Volumen_de_la_Corte%20(2).pdf
- Jamison, R. N., Schein, J. R., Vallow, S., Ascher, S., Vorsanger, G. J., & Katz, N. P. (2003). Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 26(4), 913–921. doi:10.1016/s0885-3924(03)00310-5
- Jaramillo, P., Ruiz, J. C. R. y Durá, I. F. (2011). Relaciones entre neurocognición, procesamiento emocional y funcionamiento social en la esquizofrenia. *Psychology, Society & Education*, 3(2), 99-112. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3833097>
- Javed, A., Cohen, B., Detyniecki, K., Hirsch, L. J., Legge, A., Chen, B., Bazil, C., Kato, K., Buchsbaum, R., & Choi, H. (2015). Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: An extended follow-up. *Seizure*, 29, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.013>
- Jayaro, C., De la Vega, I., Díaz-Marsá, M., Montes, A. y Carrasco, J.L. (2008). Aplicaciones del International Affective Picture System en el estudio de la regulación emocional en los trastornos mentales. *Actas Esp. Psiquiatría*, 36(3),

177-182. <https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/9/51/ESP/9-51-ESP-177-182-743468.pdf>

Jellinger, K., Danielczyk, W., Fischer, P., & Gabriel, E. (1990). Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly. *Journal of the neurological sciences*, 95(3), 239–258. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(90\)90072-u](https://doi.org/10.1016/0022-510x(90)90072-u) 2358819

Jeon, H. J., Woo, J. M., Lee, S. H., Kim, E. J., Chung, S., Ha, J. H., Fava, M., Mischoulon, D., Kim, J. H., Heo, J. Y., & Yu, B. H. (2014). Improvement in subjective and objective neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 34(2), 218–225. <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000072> PMID:24525660

Jeste, D.V., Harris, M.J., Krull, A., Kuck, J., McAdams, L.A., Heaton, R. (1995). Related Articles, Links Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152, 722-30. DOI:10.1176/ajp.152.5.722

Johnson-Selfridge, M. & Zalewski, C. (2001). Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia: Meta-Analytic Findings. *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 27, No. 2. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006876>

Jones, P., Rodgers, B., Murray, R. & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort, *Lancet*, 44(8934), 1398-402. DOI:10.1016/s0140-6736(94)90569-x

Judd, L. L. (1979). Effect of lithium on mood, cognition and personality function in normal subjects. *Archives of general psychiatry*, 36(8 Spec No), 860–866. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780080034010>

Kaneda, Y., Nagamine, I. & Fujii, A. (2003). Ansiedad-Estado en la Esquizofrenia. *The European journal of psychiatry (edición en español)*, 17(2), 101-107.

Recuperado en 07 de diciembre de 2020, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1579-699X2003000200004&lng=es&tlng=es.

- Kapur, S. y Remington, G. (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 466-476. DOI:10.1176/ajp.153.4.466
- Karolis, V.R., Corbetta, M. & Thiebaut de Schotten, M. (2019). The architecture of functional lateralisation and its relationship to callosal connectivity in the human brain. *Nat Commun* 10, 1417. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09344-1>
- Keaveney, A., Peters, E., & Way, B. (2020). Effects of acetaminophen on risk taking. *Social cognitive and affective neuroscience*, 15(7), 725–732. <https://doi.org/10.1093/scan/nsaa108>
- Keefe, R.S., (2008). Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia?. *World Psychiatry*; 7:22-28. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2327232/pdf/wpa010022.pdf>
- Kelly, B. D., O'Callaghan, E., Waddington, J.L., Feeney, L., Browne, S., Scully P.J., Clarke, M., Quinn, J.F., McTigue, O., Morgan, M.G., Kinsella, A. & Larkin, C. (2010). Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophrenia Research*, 116, 75-89. DOI:10.1016/j.schres.2009.10.015
- Kemp, A. S., Schooler, N. R., Kalali, A. H., Alphas, L., Anand, R., Awad, G., Davidson, M., Dubé, S., Ereshefsky, L., Gharabawi, G., Leon, A. C., Lepine, J. P., Potkin, S. G., & Vermeulen, A. (2010). What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it?. *Schizophrenia bulletin*, 36(3), 504–509. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn110>
- Kendler, K.S., Gruenberg, A.M., Strauss, J.S. (1981). An independent analysis of the Copenhagen sample of the Danish adoption study of Schizophrenia II. The

- reliability between schizotypal personality disorder and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 38, 982-84. DOI:10.1001/archpsyc.1981.01780340034003
- Kern, R.S., Green, M.F. & Satz, P. (1992). Neuropsychological predictors of skills training for chronic psychiatric patients. *Psychiatry Res*; 43(3):223-30. DO:10.1016/0165-1781(92)90055-8
- Keshavan, M.S., Tandon, R., Boutros, N.N. y Nasrallah, H.A. (2008). Schizophrenia, “just the facts”: what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophrenia Research*, 106, 89-107. DOI:10.1016/j.schres.2008.07.020
- Keshavan, M.S., Rabinowitz, J., DeSmedt, G., Harvey, P.D., Schooler, N. (2004). Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophr Res*, 70, 187-94. DOI:10.1016/j.schres.2003.11.007
- Kibaly, C., Xu, C., Cahill, C. M., Evans, C. J., & Law, P. Y. (2019). Non-nociceptive roles of opioids in the CNS: opioids' effects on neurogenesis, learning, memory and affect. *Nature reviews. Neuroscience*, 20(1), 5–18. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0092-2>
- Kiliç, C., Curran, H. V., Noshirvani, H., Marks, I. M., & Başoğlu, M. (1999). Long-term effects of alprazolam on memory: a 3.5 year follow-up of agoraphobia/panic patients. *Psychological medicine*, 29(1), 225–231. <https://doi.org/10.1017/s003329179800734x>
- Kim, E. J., Bahk, Y. C., Oh, H., Lee, W. H., Lee, J. S., & Choi, K. H. (2018). Current Status of Cognitive Remediation for Psychiatric Disorders: A Review. *Frontiers in psychiatry*, 9, 461. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00461>
- Kim, J.J., Ho-Seok, J., Park, H.J., Soo-Lee, D., Chul-Lee, M. y Soo-Kwon, J. (2005). Functional disconnection of the semantic networks in schizophrenia. *Neuroreport*, 16 (4), 355-359. DOI:10.1097/00001756-200503150-00010
- Kim, J. S., Kornhuber, H. H., Schmid-Burgk, W., & Holzmüller, B. (1980). Low cerebro spinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on

- schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 20(3), 379–382. doi:10.1016/0304-3940(80)90178-0
- Kishi, T., Ikuta, T., Oya, K., Matsunaga, S., Matsuda, Y., & Iwata, N. (2018). Anti-Dementia Drugs for Psychopathology and Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 21(8), 748–757. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy045> PMID: 29762677
- Klasik, A., Janas-Kozik, M., & Krupka-Matuszczyk, I. (2006). Influence of anxiety on cognitive functions' disturbances in adolescents and young adults diagnosed with paranoid schizophrenia. *Przegląd lekarski*, 63 Suppl 1, 35–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17474174/>
- Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. (2017). Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7. Art. No.: CD011520. DOI: 10.1002/14651858.CD011520.pub2
- Koh. S.D. & Peterson, R.A. (1974). Perceptual memory for numerosness in nonpsychotic schizophrenics. *J abnorm psychol*, 83(3), 215-26. DOI:10.1037/h0036699
- Koh, S. D., & Peterson, R. A. (1978). Encoding orientation and the remembering of schizophrenic young adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 87(3), 303–313. doi:10.1037/0021-843x.87.8.303
- Konstantakopoulos, G., Ioannidi, N., Typaldou, M., Sakkas, D., Oulis, P. (2016). Clinical and cognitive factors affecting psychosocial functioning in remitted patients with bipolar disorder. *Psychiatrike Psychiatriki*. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.22365/jpsych.2016.273.182>
- Kopald, B. E., Mirra, K. M., Egan, M. F., Weinberger, D. R. & Goldberg, T. E. (2012). Magnitude of Impact of Executive Functioning and IQ on Episodic Memory in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 71(6), 545–551. doi:10.1016/j.biopsych.2011.11.021

- Korn, C. W., Vunder, J., Miró, J., Fuentemilla, L., Hurlemann, R., & Bach, D. R. (2017). Amygdala Lesions Reduce Anxiety-like Behavior in a Human Benzodiazepine-Sensitive Approach-Avoidance Conflict Test. *Biological psychiatry*, 82(7), 522–531. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.01.018> (PMID:28364943)
- Krabbendam, L., & van Os, J. (2005). Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull*, 31(4), 795-799. PMID: 16150958. DOI: 10.1093/schbul/sbi060
- Krief, S., Merzeau, C., Jabado, N., & Gouraud, F. (1991). Rubrique iconographique. Un cas de leucoencéphalopathie après injection intraventriculaire de méthotrexate [Iconographic rubric. A case of leukoencephalopathy following intraventricular injection of methotrexate]. *Archives francaises de pediatrie*, 48(4), 277–278. PMID: 2069482
- Kruse, A. C., Kobilka, B. K., Gautam, D., Sexton, P. M., Christopoulos, A. & Wess, J. (2014). Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. *Nature reviews. Drug discovery*, 13(7), 549–560. <https://doi.org/10.1038/nrd4295>
- Krynicky, C. R., Uptegrove, R., Deakin, J. F. W., & Barnes, T. R. E. (2018). The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(5), 380–390. <https://doi.org/10.1111/acps.12873>
- Ku, H., Lee, E-K., Lee, K-U., Lee, M-Y. y Kwon, J-W. (2016), Higher prevalence of dementia in patients with schizophrenia: A nationwide population-based study. *Asia-Pacific Psychiatry*, 8 (2), 145–153. ISSN 1758-5864. <https://doi.org/10.1111/appy.12239>
- Kumar, D., Ul Haq, M. Z., Dubey, I., Dotivala, K. N., Siddiqui, S. V., Prakash, R., Nizamie, S. H. (2010). Effect of meta-cognitive training in the reduction of positive symptoms in schizophrenia. *European Journal of Psychotherapy and Counselling*, 12(2), 149–158. <http://doi.org/10.1080/13642537.2010.488875>

- Kurita, G. P., Sjøgren, P., Ekholm, O., Kaasa, S., Loge, J. H., Poviloniene, I., & Klepstad, P. (2011). Prevalence and Predictors of Cognitive Dysfunction in Opioid-Treated Patients With Cancer: A Multinational Study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(10), 1297–1303. doi:10.1200/jco.2010.32.6884
- Kurlawala, Z., Roberts, J. A., McMillan, J. D., & Friedland, R. P. (2018). Diazepam Toxicity Presenting as a Dementia Disorder. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 66(3), 935–938. <https://doi.org/10.3233/JAD-180745>
- Kurtz, M.M., (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research*, 74(1), 15-26. DOI:10.1016/j.schres.2004.07.005
- Kurtz, M. M., Seltzer, J. C., Shagan, D. S., Thime, W. R. & Wexler, B. E. (2007). Computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: what is the active ingredient? *Schizophrenia research*, 89(1-3), 251–260. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.001>
- Kurtz, M. M., Wexler, B. E., Fujimoto, M., Shagan, D. S. & Seltzer, J. C. (2008). Symptoms versus neurocognition as predictors of change in life skills in schizophrenia after outpatient rehabilitation. *Schizophrenia research*, 102(1-3), 303–311. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.023>
- Labos, E, Trojanwski, S. y Ruiz, C. (2008). Prueba de recuerdo libre/facilitado con recuerdo inmediato. Versión verbal de la FCSRT-IR. Adaptación y normas en lengua española. *Rev Neurol Arg.*, 33, 50-66. https://imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=55247&id_seccion=1257&id_ejemplar=5596&id_revista=95
- Labrador Encinas, F.J. y Crespo, C. (2001). Tratamientos psicológicos eficaces para las disfunciones sexuales. *Psicothema*; 001. Vol. 13, Nº 3, 428-441. ISSN 0214 – 9915. <http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=465>
- Labrador Encinas, F.J., Vallejo Pareja, M.A., Matellanes Matellanes, M., Echeburúa Odriozola, E., Bados López, A. y Fernández-Montalvo, J. (2002). Eficacia de

tratamientos psicológicos. *SEPCyS* -<http://www.cop.es/vernumero.asp>

- Lacunza, A. B. (2012). Las intervenciones en habilidades sociales: Revisión y análisis desde una mirada salugénica. *Psicodebate* 12. *Psicología, Cultura y Sociedad*; .63-84
[file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-LasIntervencionesEnHabilidadesSociales-5645288%20\(6\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-LasIntervencionesEnHabilidadesSociales-5645288%20(6).pdf)
- Lam, D. H. (1991). Psychosocial family intervention in schizophrenia: a review of empirical studies. *Psychological medicine*, 21(2), 423–441.
<https://doi.org/10.1017/s0033291700020535>
- Lamela, P. N., Rodríguez González, F., Pedreira García, B., Marrero del Castillo, D.C. y Montesinos Negrín, E. (2008). Taller de Yoga como terapia de actividad en pacientes psiquiátricos de larga estancia. 45-58. ISSN 1988-348X.
[http://enfermeros.org/revistafile:///C:/Users/User/Downloads/178-680-1-PB%20\(2\).pdf](http://enfermeros.org/revistafile:///C:/Users/User/Downloads/178-680-1-PB%20(2).pdf)
- Lam, K. C. K., Ho, C. P. S., Wa, J. C., Chan, S. M. Y., Yam, K. K. N., Yeung, O. S. F. & Balzan, R. P. (2015). Metacognitive training (MCT) for schizophrenia improves cognitive insight: A randomized controlled trial in a Chinese sample with schizophrenia spectrum disorders. *Behaviour Research and Therapy*, 64, 38–42. <http://doi.org/10.1016/j.brat.2014.11.008>
- Landa Contreras, E. y Fortes Álvarez, J.L. (2011). Monoterapia versus Politerapia en el tratamiento de la Psicosis: ¿Con qué nos quedamos?. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 4(2), 140-145. Recuperado en 15 de diciembre de 2020, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2011000200009&lng=es&tlng=es.
- Lara, D. R., Bisol, L. W., & Munari, L. R. (2013). Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(9), 2111–2117.
<https://doi.org/10.1017/S1461145713000485> PMID: 23683309

- Laruelle, M., Kegeles, L.S. & Abi-Dargham, A. (2003). Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 138-158. DOI:10.1196/annals.1300.063
- Lawrie, S.M., Whalley, H.C., Abukmeil, S.S., Kestelman, J.N., Miller, P., Best, J.J. K., Owens, D.G. & Johnstone, E.C. (2002). Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *Br J Psychiatry J Ment Sci.*, 181, 138–43. DOI:10.1017/s0007125000161860
- Lee, J. & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 599-611. DOI:10.1037/0021-843X.114.4.599
- Leiderman, E.A. & Strejilevich, S.A. (2004). Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments. *Schizophr Res.*, 68(2-3), 217-23. DOI:10.1016/S0920-9964(03)00215-9
- Leng, Y., McEvoy, C. T., Allen, I. E. & Yaffe, K. (2017). Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology*, 74(10), 1237–1245. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2180>
- Leon, C.A. y Leon, A. (1996). Curso clínico y evolución de la esquizofrenia en Cali. Un estudio de seguimiento de 26 años. *Salud Mental*, 1996, 19(2):19-35. <file:///C:/Users/User/Downloads/587-587-1-PB.pdf>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R.R. Geddes, J.R. Kissling, W., Stapf, M.P., Lässig, B., Salanti, G. & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951–962. doi:10.1016/s0140-6736(13)60733-3
- Levy, B. & Weiss, R. D. (2010). Neurocognitive impairment and psychosis in bipolar I disorder during early remission from an acute episode of mood disturbance. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 201–206.

<https://doi.org/10.4088/JCP.08m04663yel>

- Lewis, S. & Lieberman, J. (2008). CATIE and CUtLASS: Can we handle the truth? *British Journal of Psychiatry*, 192(3), 161-163. doi:10.1192/bjp.bp.107.037218
- Libermann, R.P. & Green, M.F. (1992). Whither Cognitive Behavioural Therapy for schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 18 (Suppl 1), 27-35. DOI:10.1093/schbul/18.1.27-
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.842.157&rep=rep1&type=pdf>
- Liem-Moolenaar, M., Zoethout, R. W., de Boer, P., Schmidt, M., de Kam, M. L., Cohen, A. F., Franson, K. L. & van Gerven, J. M. (2010). The effects of the glycine reuptake inhibitor R213129 on the central nervous system and on scopolamine-induced impairments in psychomotor and cognitive function in healthy subjects. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(11), 1671–1679. <https://doi.org/10.1177/0269881109106942> PMID: 20142308
- Lopera Restrepo, F. (2008). Funciones ejecutivas: Aspectos clínicos. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, Vol.8, No.1, 59-76. [file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-FuncionesEjecutivasAspectosClinicos-3987492%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-FuncionesEjecutivasAspectosClinicos-3987492%20(3).pdf)
- López, M. (2011). Memoria de trabajo y aprendizaje: Aportes de la neuropsicología. *Cuad. Neuropsicol.*, Vol. 5 N° 1, 25 – 47. [file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-MemoriaDeTrabajoYAprendizaje-4853443%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-MemoriaDeTrabajoYAprendizaje-4853443%20(1).pdf)
- López-Álvarez, J., Zea Sevilla, M.A., Agüera Ortiz, L., Fernández Blázquez, M.A., Valentí Soler, M. y Martínez-Martín, P. (2015). Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, Volume 8, Issue 1, 35-43. DOI: 10.1016/j.rpsm.2013.11.003

- López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Ospina-Duque, J., García, J., Gallo, A., Cortez, V., Palacio, C., Torrent, C., Martínez-Arán, A., & Vieta, E. (2010). Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(8), 1055–1060. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04673yel>
- López-Muñoz, F., Alamo, C. y Cuenca, E. (2000). La “Década de Oro” de la Psicofarmacología (1950-1960): Trascendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos. *Psiquiatria.com (electronic journal)*, 4 (3). Available at URL: <http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/revista/47/1800/?++interactivo>.
- López-Valdés, H.E y García-Colunga, J. (2003). La participación de los receptores de acetilcolina nicotínicos en los trastornos del sistema Nervios Central. *Salud Mental*; 28(3):66-72. https://sid.usal.es/idocs/F8/ART11379/participaci%C3%B3n_receptores_acetilcolina.pdf
- Lozano Gutiérrez, A. y Ostrosky, F, (2011) Desarrollo de las Funciones Ejecutivas y de la Corteza Prefrontal. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, Vol.11, N°1, 159-172. 159 ISSN: 0124-1265. [file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-DesarrolloDeLasFuncionesEjecutivasYDeLaCortezaPref-3640871%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-DesarrolloDeLasFuncionesEjecutivasYDeLaCortezaPref-3640871%20(2).pdf)
- Lucchetta, R. C., da Mata, B., & Mastroianni, P. C. (2018). Association between Development of Dementia and Use of Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*, 38(10), 1010–1020. <https://doi.org/10.1002/phar.2170>
- Lyda, M., Lozano, L.M. y Acosta, R. (2009). Alteraciones Cognitivas en la esquizofrenia. *Revista Med.*, Volumen 17(1), 87-94. ISSN. 0121-5256. <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v17n1/v17n1a13.pdf>
- Lysaker, P. H. & Buck, K. D. (2008). Is recovery from schizophrenia possible? An overview of concepts, evidence and clinical implications. *Primary Psychiatry*,

15(6), 60-65. <http://primarypsychiatry.com/is-recovery-from-schizophreniapossible-an-overview-of-concepts-evidence-and-clinical-implications/>.

Lysaker, P.H., Carcione, A., Dimaggio, G., Johannesen, J.K., Nicolò G., Procacci, M., & Semerari, A. (2005). Metacognition amidst narratives of self and illness in schizophrenia: Associations with neurocognition, symptoms, insight and quality of life. *Acta Psychiatr Scand.*, 112, 64–71. DOI:10.1111/j.1600-0447.2005.00514.x

Lysaker, P.H., Erickson, M., Kelly, B.D., Procacci, M., Guiseppe, N. & Dimaggio, G. (2010). Metacognition in schizophrenia spectrum disorders: Methods of assessment and associations with neurocognition and function. *The European Journal of Psychiatry*, 24(4), 220-226. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-61632010000400004&lng=es&tlng=en

Lysaker, P. H., Leonhardt, B.L., Pijnenborg, M., van Donkersgoed, R., de Jong, S., y Dimaggio, G. (2014). Metacognition in Schizophrenia Spectrum Disorders: Methods of assessment and associations with neurocognition, symptoms, cognitive style and function. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 51(1), 54-62. <https://tinyurl.com/y9trlesw>

Mackay, A. (1980). Positive and Negative Schizophrenic Symptoms and the Role of Dopamine. *British Journal of Psychiatry*, 137(4), 379-383. doi:10.1192/bjp.137.4.379

MacKenzie, N. E., Kowalchuk, C., Agarwal, S. M., Costa-Dookhan, K. A., Caravaggio, F., Gerretsen, P., Chintoh, A., Remington, G. J., Taylor, V. H., Müller, D. J., Graff-Guerrero, A., & Hahn, M. K. (2018). Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 9, 622. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00622> PMID:30568606

Madhoo, M., Keefe, R. S., Roth, R. M., Sambunaris, A., Wu, J., Trivedi, M. H., Anderson, C. S., & Lasser, R. (2014). Lisdexamfetamine dimesylate

- augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(6), 1388–1398. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.334> PMID:24309905
- Mahableshwarkar, A. R., Zajecka, J., Jacobson, W., Chen, Y., & Keefe, R. S. (2015). A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(8), 2025–2037. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.52> PMID: 25687662
- Malagón-Valdez J. (2003). Efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos [Cognitive effects of antiepileptic drugs]. *Revista de neurología*, 36(3), 288–292. PMID 12599162. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.3603.2002156>
- Manschreck, T. C., Maher, B. A., Rosenthal, J. E., & Berner, J. (1991). *Reduced primacy and related features in schizophrenia*. *Schizophrenia Research*, 5(1), 35–41. doi:10.1016/0920-9964(91)90051-r
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients. *Archives of General Psychiatry*, 62(9), 975. doi:10.1001/archpsyc.62.9.975
- Martín Arias, J.M. (2013). Revisión de los términos del léxico psiquiátrico de la vigésima segunda edición del Diccionario de la Real Academia Española y propuesta de nuevos lemas (tercera entrega: H-N). *Pangea*; 14(37): 5-41. <https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n37-tradyterm-JMMartinArias.pdf>),
- Martinena Palacio, P., Navarro, J.B., Medina Pradas, C., Baños Yeste, I., Sabanés, A., Vilanova, J.V. Álvarez, E.M., Barrantes Vidal, N., Subirá, S. y Obiols, J.E. (2006). Esquizotipia y memoria verbal en población general adolescente.

Psicothema, Vol. 18, nº 3, 439-446
file:///C:/Users/User/Downloads/Esquizotipia_y_memoria_verbal_en_poblacion_general.pdf

Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M. y Salamero, M. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders*, 6(3), 224-632. DOI:10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x

Martínez-Arán A., Vieta E., Reinas H., Colom F., Torrent, C., Sánchez Moreno J. y Salamero M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262-270. DOI:10.1176/appi.ajp.161.2.262

Martínez Araujo, Z. y Yannarella, W. (2010). Tres miradas, una apuesta: aproximaciones teóricas a la esquizofrenia. *Revista Mal Estar e Subjetividade*, 10(2), 369-396. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1518-61482010000200002&lng=pt&tlng=es

Martínez Azumendi, O. (2004). *Psiquiatría en la comunidad y neurolepticos de acción prolongada*. Bilbao: OME-AEN. Colección Prometeo. <http://www.ome-aen.org/OMEDITORIAL/2004/Pdfs/EscalaBPRS.pdf>

Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez-Ferro, A. y Obeso, J.A. (2016) actualización en la enfermedad de Parkinson. *Rev. Med. Clin.*, 27(3), 363-379. <file:///C:/Users/User/Downloads/S0716864016300372.pdf>

Martínez, F., Ochoa, S., Negredo, M^a C., Casacuberta, P., Paniego, E., Thomas, C., Torrente, E., Irazábal, M. y Camps, N. (2000). Redes Sociales de Personas con Esquizofrenia. *Cuaderno de Trabajo Social*, 13, 299-322. ISSN: 0214-0314. https://sid.usal.es/idocs/F8/ART6351/redes_sociales.pdf

Martínez, H.O., Montalván, M.O., Betancourt. I.Y. (2019). Trastorno Bipolar. Consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Rev Méd Electrón*. 2019;41(2):467-

482.<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=88142>

- Matsui, M., Sumiyoshi, T., Kato, K., Yoneyama, E. & Kurachi, M. (2004). Neuropsychological profile in patients with schizotypal personality disorder or schizophrenia. *Psychol Rep.*, 94(2), 387-9. DOI:10.2466/pr0.94.2.387-397
- Matsui, M., Suzuki, M., Zhou, S. Y., Takahashi, T., Kawasaki, Y., Yuuki, H., Kato, K. & Kurachi, M. (2008). The relationship between prefrontal brain volume and characteristics of memory strategy in schizophrenia spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(8), 1854–1862. <https://europepmc.org/article/med/18796324>
- Mayer, J. D., Caruso, D. R., & Salovey, P. (2000). Emotional intelligence meets traditional standards for an intelligence. *Intelligence*, 27(4), 267-298. file:///C:/Users/User/Downloads/Emotional_Intelligence_Meets_Traditional.pdf
- McDonald-Miszczak, L., Gould, O.N. & Tychynski, D. (1999) Metamemory Predictors of Prospective and Retrospective Memory Performance. *The Journal of General Psychology*, 126 (1), 37-52, DOI: 10.1080/00221309909595350 To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/00221309909595350>.
- McGurk, S. R. y Meltzer, H. Y. (2000). The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 45, 175-184. DOI:10.1016/s0920-9964(99)00198-x
- McIntyre, R. S., Harrison, J., Loft, H., Jacobson, W., & Olsen, C. K. (2016). The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 19(10), pyw055. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw055>
- McIntyre, R. S., Lophaven, S., & Olsen, C. K. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed

- adults. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 17(10), 1557–1567. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000546> 24787143
- McKay, A.P., McKenna, P.J., Bentham, P., Mortimer, A.M., Holbery, A. & Hodges J.R. (1996). Semantic memory is impaired in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 39 (11), 929-937. DOI:10.1016/0006-3223(95)00250-2
- Meador, K. J., Loring, D. W., Abney, O. L., Allen, M. E., Moore, E. E., Zamrini, E. Y., & King, D. W. (1993). Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia*, 34(1), 153–157. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02389.x>
- Mechler, K., Häge, A., Schweinfurth, N., Glennon, J.C., Dijkhuizen, R.M., Murphy, D., Durston, S., Williams, S. K. Buitelaar, J., Banaschewski, T., Dittmann, R.W. & Tactics Consortium T. (2018). Glutamatergic Agents in the Treatment of Compulsivity and Impulsivity in Child and Adolescent Psychiatry: a Systematic Review of the Literature. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* May; 46(3):246-263. doi: 10.1024/1422-4917/a000546
- Medina, J. y García de León M. (2004). Efectos secundarios de los antidepresivos. Vol.16. Núm. S1. 48-57. <https://www.elsevier.es/es-revista-vigilia-sueno-270-articulo-efectos-secundarios-antidepresivos-13062069>
- Medina Marín, A.M. y Escobar Betancourth, M.I. (2002). Sistema Glutamaergico, primera parte. Sinaptología, homeostasis y muerte celular. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* Vol. 31, No 3, 187-212.
- Merritt, H., Hirshman, E., Zamani, S., Hsu, J. & Berrigan, M. (2006). Episodic representations support early samantic learning: Evidence for midazolam induced amnesia. *Brain Cog*, 61(2):219-223. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.12.001>
- Milewski, T. M., & Orr, P. T. (2018). Acetaminophen disrupts memory in object recognition and increases extracellular signal-regulated kinase phosphorylation in male mice. *Behavioral neuroscience*, 132(6), 580–586. <https://doi.org/10.1037/bne0000262>

- Milev, P., Ho, B.C., Arndt, S. y Andreasen, N.C. (2005). Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 495–506. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.495.
- Mingote Adán, J.C., del Pino Cuadrado, P., Gálvez Herrer, M., Gutiérrez García, M^a D. y Sánchez Alaejos, R. (2010). Utilidad preventiva del constructo "trastorno mental grave" en el ámbito sociosanitario. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 56(221), 306-322
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2010000400006&lng=es&tlng=es
- Miranda, C. M. y Retamal C., P. (2011). Potenciación de efectos extrapiramidales del antipsicótico aripiprazole al asociarlo con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Rev Med Chile*, 139, 1517-1518. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011001100021>
- Miret, S., Fatjó-Vilas, M., Peralta, V. y Fañanás, L. (2016). Síntomas básicos en la esquizofrenia, su estudio clínico y relevancia en investigación. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*,9(2), 111-122. DOI: 10.1016/j.rpsm.2015.10.007
- Mishra, A., & Goel, R. K. (2015). Comparative behavioral and neurochemical analysis of phenytoin and valproate treatment on epilepsy induced learning and memory deficit: Search for add on therapy. *Metabolic brain disease*, 30(4), 951–958. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9650-8>
- Mishara, A.L. & Goldberg, T.E. (2004). A Meta-Analysis and Critical Review of the Effects of Conventional Neuroleptic Treatment on Cognition in Schizophrenia: Opening a Closed Book. *Biol Psychiatry*, 55:1013–1022. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.027
- Mitchell, R. L. & Crow, T. J. (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? *Brain* 128, 963–978. doi:10.1093/brain/awh466.

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.073
- Mojtabai, R. & Olfson, M. (2010). National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Archives of general psychiatry*, 67(1), 26–36. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.175>
- Moll Fernandes, M. y Saeki, T. (2009). La vida social de personas con diagnóstico de esquizofrenia: usuarios de un centro de atención psicosocial. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 17(6), 995-1000. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692009000600011>
- Moncrieff, J. (2013). Magic bullets for mental disorders: The emergence of the concept of an “antipsychotic” drug. *J. Hist Neurosci.* 22(1): 30-46. Doi: 10-1080/0964704X.2012.664847
- Monfort, M. y Pena-Garijo, J. (2016). Aplicación individual del programa de entrenamiento metacognitivo en la esquizofrenia: dos estudios de caso. *ÀGORA DE SALUT III* ISSN: 2443-9827. doi: <http://dx.doi.org/10.6035/AgoraSalut.2016.3.26> - pp. 245-255
- Montgomery Urday, W. (2008). Teoría, investigación y aplicaciones clínicas del autocontrol. *Revista de investigación en psicología*, 11(2), 215-225. file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-TeorialInvestigacionYAplicacionesClinicasDelAutocon-3052970.pdf
- Montoya, A., Martín Lepage, M. y Malla, A. (2005). Disfunción estructural del lóbulo temporal en pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia. *Salud Mental*, Vol. 28, No. 2, 33-39. https://sid.usal.es/idocs/F8/ART10954/disfunci%C3%B3n_estructural.pdf

- Morice, R. (1990). Cognitive Inflexibility and Pre-frontal Dysfunction in Schizophrenia and Mania. *British Journal of Psychiatry*, 157(01), 50–54. doi:10.1192/bjp.157.1.50
- Moritz, S., Andreou, C., Schneider, B. C., Wittekind, C. E., Menon, M., Balzan, R. P., & Woodward, T. S. (2014). Sowing the seeds of doubt: a narrative review on metacognitive training in schizophrenia. *Clinical psychology review*, 34(4), 358–366. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.04.004> (<https://clinical-neuropsychology.de/mct-psychosis-manual-spanish/>)
- Moritz, S., Kerstan, A., Veckenstedt, R., Randjbar, S., Vitzthum, F., Schmidt, C. Heise, M. & Woodward, T. S. (2011). Further evidence for the efficacy of a metacognitive group training in schizophrenia. *Behaviour Research and Therapy*, 49(3), 151–157. <http://doi.org/10.1016/j.brat.2010.11.010>.
- Moritz, S. & Woodward, T. S. (2007). Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(6), 619–625. <http://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f0b8ed>
- Morrison, A. (2009) Cognitive behavior therapy for people with schizophrenia. *Sychiatry* (Edgemont),6(12),32–39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811142/>
- Moustafa, A. A., Keri, S., Herzallah, M. M., Myers, C. E. & Gluck, M. A. (2010). A neural model of hippocampal–striatal interactions in associative learning and transfer generalization in various neurological and psychiatric patients. *Brain and cognition*, 74(2), 132-144. DOI:10.1016/j.bandc.2010.07.013
- Mowry, B.J. & Nancarrow, D.J. (2001). Molecular Genetics of Schizophrenia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 28, 66-69. DOI:10.1046/j.1440-1681.2001.03399.x
- Muñiz Casado, J.A. y Rodríguez Fernandez R. (2007) Déficit en la Memoria en pacientes con Enfermedad de Parkinson Inicial. Centro-Residencia de Rehabilitación - Neurológica Arco Iris. Madrid y Facultad de Psicología.

Universidad Nacional
de Educación a Distancia. Volumen 18 Nº 1 Suplemento enero/marzo.
https://app.mapfre.com/fundacion/html/revistas/medicina/v18sI/pdf/02_06.pdf

Muñoz-Céspedes, J.M. y Tirapu-Ustarróz, J. (2004). Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 38, 656-663.
DOI:<https://doi.org/10.33588/rn.3807.2003411>

Muñoz González, J. M., Gutiérrez Arenas, P. y Serrano Rodríguez, R. (2012). Los hemisferios cerebrales: dos estilos de pensar, dos modos de enseñar y aprender. In *Estilos de aprendizaje: investigaciones y experiencias:[V Congreso Mundial de Estilos de Aprendizaje]*, Santander, 27, 28 y 29 de junio de 2012. SBN 978-84-695-3454-0
[file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-LosHemisferiosCerebrales-4664049%20\(7\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-LosHemisferiosCerebrales-4664049%20(7).pdf)

Muñoz Marrón, L., Adrover Roig, D., Sánchez-Cubillo, I., Miranda, R. y Periañez Morales, J.A. (2012). Bases neuroanatómicas del aprendizaje y la memoria. *Editorial UOC*. <https://www.researchgate.net/publication/257269199>.

Muralidharan, K., Kozicky, J. M., Bücker, J., Silveira, L. E., Torres, I. J., & Yatham, L. N. (2015). Are cognitive deficits similar in remitted early bipolar I disorder patients treated with lithium or valproate? Data from the STOP-EM study. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(2), 223–230.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.005> (PMID: 25261261)

Murray, R.M., Bhavsar, V., Tripoli, G. & Howes, O. (2017). 0 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* vol. 43 Nº 6, 1190–1196. doi:10.1093/schbul/sbx121

Murray, R.M. & Lewis, S.W. (1987) . Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British medical journal (Clinical research ed)*, 295(6600), 681-2.
doi: 10.1136/bmj.295.6600.681

- Nagane, A., Baba, H., Nakano, Y., Maeshima, H., Hukatsu, M., Ozawa, K., Suzuki, T., & Arai, H. (2014). Comparative study of cognitive impairment between medicated and medication-free patients with remitted major depression: class-specific influence by tricyclic antidepressants and newer antidepressants. *Psychiatry research*, 218(1-2), 101–105. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.013> PMID:24768252
- Napal, O., Ojeda, N., Sánchez, P., Elizagárate, E., Peña, J., Ezcurra, J. y Gutiérrez, M. (2012). Curso evolutivo de la esquizofrenia y su impacto en la cognición: una revisión de la literatura. *Actas Esp Psiquiatr*, 40(4), 198-220. ID MEDES: 75795, <https://actaspsiquiatria.es/repositorio/14/78/ESP/14-78-ESP-198-220-611949.pdf>
- National Institute of Mental Health, (NIH, 2017). Esquizofrenia. *Publicación de NIH* Núm.19-MH-8082S. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/schizophrenia/index.shtml>
- Naughton, M., Nulty, A., Abidin, Z., Davoren, M., O'Dwyer, S. & Kennedy, H. G. (2012). Effects of group metacognitive training (MCT) on mental capacity and functioning inpatients with psychosis in a secure forensic psychiatric hospital: a prospective-cohort waiting list controlled study. *BMC Research Notes*, 5(1), 302. <http://doi.org/10.1186/1756-0500-5-302>.
- Nee, D. E., Jonides, J. & Berman, M. G. (2007). Neural mechanisms of proactive interference-resolution. *NeuroImage*, 38(4), 740–751. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.066>
- Nevado-Holgado, A. J., Kim, C. H., Winchester, L., Gallacher, J. & Lovestone, S. (2016). Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ open*, 6(11), e012177. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012177> PMID: 27903560
- Nierenberg, A. A., Loft, H., & Olsen, C. K. (2019). Treatment effects on residual cognitive symptoms among partially or fully remitted patients with major depressive disorder: A randomized, double-blinded, exploratory study with

- vortioxetine. *Journal of affective disorders*, 250, 35–42.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.006> PMID:30826492
- Nitzburg, G.C., Cuesta-Diaz, A., Ospina, L.H., Russo, M., Shanahan, M., Pérez-Rodríguez, M., Larsen, E., Mulaimovic, S., & Burdick, K.E. (2018). Organizational Learning Strategies and Verbal Memory Deficits in Bipolar Disorder. *J Int Neuropsychol Soc.*, 23(4), 358–366. doi:10.1017/S1355617717000133.
- Novella, E.J. y Huertas, R. (2010). El Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una Aproximación a la Historia de la Esquizofrenia. *Revista Clínica y Salud* Vol. 21, Nº 3. 205-219. ISSN: 1130-5274 - DOI: 10.5093/cl2010v21n3a1.
- Nuechterlein, K.H. y Dawson, M.E. (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 160-204. DOI:10.1093/schbul/10.2.160
- Nuechterlein, K.H., Ventura, J., Subotnik, K.L. & Bartzokis, G., (2014). The early longitudinal course of cognitive deficits in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75 Suppl, 2, 25-29. DOI:10.4088/JCP.13065.su1.06
- Núñez, C., Paipa, N., Senior, C., Coromina, M., Siddi, S., Ochoa, S., Brébion, G. & Stephan-Otto, C. (2018). Global brain asymmetry is increased in schizophrenia and related to avolition. *Acta Psychiatr Scand.*, 135(5), 448–459. doi:10.1111/acps.12723.
- Nyberg, L., Forkstam, C., Petersson, K. M., Cabeza, R. y Ingvar, M. (2002). Brain imaging of human memory systems: Between-systems similarities and within-systems differences. *Cognitive Brain Research*, 13, 281-292. DOI:10.1016/s0926-6410(02)00052-6
- Obiols, J.E. y Carulla, M. (1998). Bases biológicas de la esquizofrenia: aspectos neuroquímicos y neuroanatómicos. *Psicología Conductual*, Vol. 6, Nº 1, 1998, 5-27. <https://core.ac.uk/download/pdf/78532099.pdf>

- O'Donovan, S.M., Franco-Villanueva, A., Ghisays, V., Caldwell, J.L., Haroutunian, V., Privette Vinnedge, L.M., McCullumsmith, R.E. & Solomon, M.B. (2018). Sex Differences in DEK Expression in the Anterior Cingulate Cortex and its Association with Dementia Severity in Schizophrenia. *Schizophr Res.*, 202, 188–194. doi:10.1016/j.schres.2018.07.010.
- Oertel, V., Kraft, D., Alves, G., Knöchel, C., Ghinea, D., Storchak, H., Matura, S., Prvulovic, D., Bittner, R. A., Linden, D., Reif, A., & Stäblein, M. (2019). Associative Memory Impairments Are Associated With Functional Alterations Within the Memory Network in Schizophrenia Patients and Their Unaffected First-Degree Relatives: An fMRI Study. *Frontiers in psychiatry*, 10, 33. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00033>
- Ogino, S., Miyamoto, S., Tenjin, T., Kitajima, R., Ojima, K., Miyake, N., Funamoto, Y., Arai, J., Tsukahara, S., Ito, Y., Tadokoro, M., Anai, K., Tatsunami, S., Kubota, H., Kaneda, Y., & Yamaguchi, N. (2011). Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 35(1), 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.08.030> PMID: 20828595
- Ojeda, B., Salazar, A., Dueñas, M., & Failde, I. (2011). El deterioro cognitivo: un factor a tener en cuenta en la evaluación e intervención de pacientes con dolor crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 18(5), 291-296. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462011000500005&lng=es&tlng=es.
- O'Leary, K. M., Brouwers, P., Gardner, D. L., & Cowdry, R. W. (1991). Neuropsychological testing of patients with borderline personality disorder. *The American journal of psychiatry*, 148(1), 106–111. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.1.106>
- Oliván Roldán, C. (2016). Genética en la esquizofrenia: Serotonina, dopamina e interleukinas. *Editorial Área de Innovación y Desarrollo, S.L.* ISBN: 978-84-

945785-7-1. ISBN: 978-84-945785-7-1,
<http://dx.doi.org/10.17993/Med.2016.23>

Olivares Fernández, J. Juárez Aguilar, E. y García García, F. (2016). El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje. *Rev Med UV.* 21-28.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2015/muv151c.pdf>

O'Malley, G. y O'Malley, R. (2020) Ansiolíticos y sedantes. Manual MSD versión para profesionales. <https://www.msmanuals.com/es/professional/temas-especiales/drogas-recreativas-y-toxicas/ansioliticos-y-sedantes>

Orellana, V. G. y Slachevsky A. (2006). Trastornos Neurocognitivos en la Esquizofrenia. Universidad de Chile. *Revista Chilena de Neuropsicología. Vol. 1, N° 1, 41-49.* <https://www.redalyc.org/pdf/1793/179317886005.pdf>

Orellana, V. G., Slachevsky, Ch., A. y Silva, J.R. (2006). Modelos neurocognitivos en la esquizofrenia: Rol del córtex prefrontal. *Rev Chil Neuro-Psiquiat; 44(1), 39-47.* <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272006000100005>

Ortega Loubón, C. y Franco, J.C. (2010). Neurofisiología del aprendizaje y la memoria. Plasticidad neuronal. *Archivos de Medicina, 6, 1:2; doi:10.3823/04;* <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/neurofisiologa-del-aprendizaje-y-la-memoria-plasticidad-neuronal.php?aid=837>

Ortega-Soto, H.A., Gracia Perales, S., Imaz, B., Patzin, J.P., Brunner, E., Apiquián, R. y De la Torre, M^a del P. (1994). Validez y Reproductividad de una Escala para evaluar la Depresión en Pacientes Esquizofrénicos. *Salud Mental V. 17 N° 2.* <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5766355>

Ortiz Lobo, A. y De la Mata Ruiz, I. (2001) Nuevos antipsicóticos. *Inf Ter Sist Nac Salud, Vol. 25, 1-8.* <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

Ortuño, F., Guillén-Grima, F., López-García, P. Gómez, J. & Plá, J. (2011). Functional neural networks of time perception: Challenge and opportunity for schizophrenia research. *Schizophr. Res.* 125, 129–135. DOI:10.1016/j.schres.2010.10.003

- Ostinelli, E.G., Brooke-Powney, M.J., Li, X. & Adams, C.E. (2017). Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7. Art. N° CD009377. DOI: 10.1002/14651858.CD009377.pub3
- Öztürk, B., Övünç Özön, A., & Karadaş, Ö. (2019). Evaluation of cognitive functions in migraineurs treated with topiramate. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 59, 89–92. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.134>
- Pacheco, A. y Raventós, H. (2004). Genética de la esquizofrenia: avances en el estudio de genes candidatos. *Revista de Biología Tropical*, 52(3), 467-473. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300007&lng=en&tlng=e
- Pachet, A. K., & Wisniewski, A. M. (2003). The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology*, 170(3), 225–234. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1592-x>
- Padrón Pérez, N., Gra Menéndez, S. y Llibre Rodríguez, J.J. (2002). Presenilinas, Apo E y Enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Invest Biomed*, 21(4), 262-9. ISSN 1561-3011. <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v21n4/ibi07402.pdf>
- Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., Calvo, L., Arancivaa, F. Tamayoa, J. y Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas. Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias, Programa de Neurociencias, Instituto de Investigación Hospital del Mar (IMIM), y Sección de Neurología de la Conducta y Demencias, Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España. *Neurología*, 28(4):226-235. DOI: 10.1016/j.nrl.2012.03.008
- Pankowski, D., Kowalski, J. & Gawęda, L. (2016). The effectiveness of metacognitive training for patients with schizophrenia: A narrative systematic review of studies

published between 2009 and 2015. *Psychiatr Pol.* 50(4), 787-803. DOI: <http://dx.doi.org/10.12740/PP/59113>.

Pardos Véglia, A. y González Ruiz, M. (2018). Intervención sobre las Funciones Ejecutivas (FE) desde el contexto educativo. *Revista Iberoamericana de Educación*, vol. 78 N° 1, 27-42. - OEI/CAEU. DOI: <https://doi.org/10.35362/rie7813269>

Parés-Badell, O., Barbaglia, G., Jerinic P., Gustavsson, A., Salvador-Carulla, L. & Alonso, J. (2014). Cost of Disorders of the Brain in Spain. *PLoS ONE* 9(8), <http://doi.org/10.371/journal.pone.0105471>

Pariante, C. M., Alhaj, H. A., Arulnathan, V. E., Gallagher, P., Hanson, A., Massey, E., & McAllister-Williams, R. H. (2012). Central glucocorticoid receptor-mediated effects of the antidepressant, citalopram, in humans: a study using EEG and cognitive testing. *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), 618–628. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.08.011> 21958534

Patel, R. S., Bachu, A., & Youssef, N. A. (2020). Combination of lithium and electroconvulsive therapy (ECT) is associated with higher odds of delirium and cognitive problems in a large national sample across the United States. *Brain stimulation*, 13(1), 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.012>

Paterson, A., & Parker, G. (2017). Lithium and cognition in those with bipolar disorder. *International clinical psychopharmacology*, 32(2), 57–62. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000152> PMID:27741027

Paúl-Lapedriza, N., Bilbao-Bilbao, A. y Ríos-Lago, M. (2011). Rehabilitación Neuropsicológica. Edition: 2ª, Publisher: *Editorial Viguera*. Editors: J. Tirapu, M. Ríos, F. Maestú. https://www.researchgate.net/publication/270822798_Rehabilitacion_Neuropsicologica

Paz-Alonso, P. M., Ghetti, S., Ramsay, I., Solomon, M., Yoon, J., Carter, C. S. & Ragland, J. D. (2013). *Semantic processes leading to true and false memory*

- formation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 147(2-3), 320–325. doi:10.1016/j.schres.2013.04.007
- Pearson, R., Koslov, S., Hamilton, B., Shumake, J., Carver, C. S., & Beevers, C. G. (2018). Acetaminophen enhances the reflective learning process. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(10), 1029–1035. <https://doi.org/10.1093/scan/nsy074>
- Pedreira-Massa, J.L. (2009). Formas clínicas de la psicosis en la infancia. *An Pediatr Contin.*, 7(2), 114-20. [file:///C:/Users/User/Downloads/S1696281809711023%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/S1696281809711023%20(2).pdf)
- Penadés, R., Gastó, C., Boget, T., Catalán, R. & Salamero, M. (2001). Deficit in schizophrenia: Relationship between negative simpt and neurocognition. *Compr Psychiatry*, 42(1), 64-69. DOI:10.1053/comp.2001.19745
- Penadés, R., Catalán, R., Salamero, M., Boget, T., Puig, O., Guarch, J. y Gastó, C. (2006). Cognitive remediation therapy for outpatients with chronic schizophrenia: a controlled and randomized study. *Schizophr Res.* 87(1-3), 323-331. doi:10.1016/j.schres.2006.04.019
- Pérez Escudero, A., Gil Molina, S., Pina Camacho, L. y García-Cabeza, I. (2010). Psicofarmacología de la Psicosis: Elección del Fármaco, Adherencia al Tratamiento y Nuevos Horizontes. *Clínica y Salud*, Vol. 21, Nº 3, 271-283. ISSN: 1130-5274 - DOI: 10.5093/cl2010v21n3a5
- Pérez Esparza, R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: Actualidades y futuras direcciones. Vol. 60, Nº 5, 7-16. Versión On-line ISSN 2448-4865 http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007
- Pérez Moreno, J.J., Romero García, M.S., Salazar-Gámez, G.A. y Ortega Moreno, B. (2016). Memoria implícita, memoria explícita y deterioro cognitivo: evolución en el trastorno psicótico. *Revista electrónica trimestral de enfermería*. Nº 41. ISSN 1695-6141. <http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v15n41/docencia2.pdf>

- Pérez-Rubio, G., Silva-Zolezzi, I., Ramírez-Venegas, A., Sansores, R.H., Reséndiz-Rernández, J.M., Montaña, M., Camarena, A. y Falfán-Valencia, R. (2009). Aspectos actuales de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*, volumen 22 – N° 4, 337-346. <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2009/in094j.pdf>
- Perkins, K. A., Karelitz, J. L., Jao, N. C., Gur, R. C., & Lerman, C. (2013). Effects of bupropion on cognitive performance during initial tobacco abstinence. *Drug and alcohol dependence*, 133(1), 283–286. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.05.003> PMID: 23726977).
- Pickering, G., Macian, N., Dubray, C., & Pereira, B. (2016). Paracetamol sharpens reflection and spatial memory: a double-blind randomized controlled study in healthy volunteers. *Drug design, development and therapy*, 10, 3969–3976. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S111590>
- Pietrzak, R. H., Scott, J. C., Harel, B. T., Lim, Y. Y., Snyder, P. J., & Maruff, P. (2012). A process-based approach to characterizing the effect of acute alprazolam challenge on visual paired associate learning and memory in healthy older adults. *Human psychopharmacology*, 27(6), 549–558. <https://doi.org/10.1002/hup.2263> PMID:23027677
- Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., Garety, P., Geddes, J., Martindale, B., Orbach, G. & Morgan, C. (2002). Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med.*, 32, 783–91. doi: 10.1017/S0033291702005640
- Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Najas-García, A., Rufián, S., y Rojo, E. (2014). Neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión sobre las teorías de la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr*, 42(4), 185-95. <https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/16/90/ESP/16-90-ESP-185-195-505420.pdf>

- Pino, O., Guilera, G., Rojo, J.E., Gómez-Benito, J. y Purdon, S.E. (2014). SCIP-S. Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría. *TEA Ediciones*. ISBN: 978-84-15262-99-2
- Piserra Bolaños, M. P. (2003). El proceso de la memoria en relación con la enseñanza/aprendizaje del francés como lengua extranjera. *Estudios franceses y francófonos*, 695-702. ISBN: 84-95301-64-4.
file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-ElProcesoDeLaMemoriaEnRelacionConLaEnsenanzaaprend-1011638%20(1).pdf
- Pita Calandre, E. y Manzanares Iribas, J. (1992). Fármacos Antipsicóticos. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* Vol. XII, Suplemento 1, 13-21.
file:///C:/Users/User/Downloads/15242-15341-1-PB%20(12).pdf
- Plan de atención social a personas con enfermedad mental grave y crónica. (2003-2007). Introducción y justificación del plan de atención social a personas con enfermedad mental crónica. Consejera de Servicios Sociales. *Artegraf, S.A.* M-34.405. <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM007017.pdf>
- Platt, J. E., Campbell, M., Green, W. H. & Grega, D. M. (1984). Cognitive effects of lithium carbonate and haloperidol in treatment-resistant aggressive children. *Archives of general psychiatry*, 41(7), 657-662.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790180027003>
- Popovic, D., Vieta, E., Fornaro, M., & Perugi, G. (2015). Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRi antidepressants. *Journal of affective disorders*, 173, 211-215. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.008> PMID:25462418
- Potkin, S. G., Weinberger, D. R., Linnoila, M., & Wyatt, R. J. (1983). Low CSF 5-hydroxyindoleacetic acid in schizophrenic patients with enlarged cerebral ventricles. *The American Journal of Psychiatry*, 140(1), 21-25. <https://doi.org/10.1176/ajp.140.1.21>

- Preller, K.H., Razi, A., Zeidman, A., Stämpfli, P., Friston, K.J., Vollenweider, F.X. (2019). Effective connectivity changes in LSD-induced altered states of consciousness in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116 (7) 2743-2748; DOI: 10.1073/pnas.1815129116.
- Price, A., Rayner, L., Okon-Rocha, E., Evans, A., Valsraj, K., Higginson, I. J., & Hotopf, M. (2011). Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(8), 914–923. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.230862> PMID:21558287
- Pull, C.B. (1999). Diagnosis of schizophrenia: a review. En: Maj M, Sartorius N (eds). *Schizophrenia*. Chichester: Wiley. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/0470842334.ch1>
- Pulliainen, V. & Jokelainen, M. (1995). Comparing the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in long-term monotherapy: a two-year follow-up. *Epilepsia*, 36(12), 1195–1202. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01062.x>
- Ragland, J.D., Gur, R.C., Raz, J., Schroeder, L., Kohler, C.G., Smith, R.J., Alavi, A. & Gur, RE. (2001). Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1.114-1.125. DOI:10.1176/appi.ajp.158.7.1114
- Rakitzi, S., & Georgila, P. (2019). The Integrated Psychological Therapy and Treatment-Resistant Schizophrenia: *Initial Findings*. *Psychiatry*, 1–14. doi:10.1080/00332747.2019.1616658
- Ramos-Galarza, C., Paredes, L., Andrade, S., Santillán, W., González, L., (2016). Sistemas de Atención Focalizada, Sostenida y Selectiva en Universitarios de Quito-Ecuador," *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 22(1-3), 34-38. <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2017/05/Sistemas-atencion-focalizada-sostenida-selectiva-universitarios-quito-ecuador.pdf>

- Randles, D., Kam, J. W., Heine, S. J., Inzlicht, M., & Handy, T. C. (2016). Acetaminophen attenuates error evaluation in cortex. *Social cognitive and affective neuroscience*, *11*(6), 899–906. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw023>
- Rannikko, I., Paavola, L., Haapea, M., Huhtaniska, S., Miettunen, J., Veijola, J., Murray, G.K., Barnes, A., Wahlberg, K.E., Isohanni, M. & Jääskeläinen, E. (2012). Verbal learning and memory and their associations with brain morphology and illness course in schizophrenia spectrum psychoses. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. *34* (7), 698-713. <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2012.668875>
- Rapoport, J., Giedd, J. & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: *Mol Psychiatry* *17*, 1228–1238 <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Reddy, S., Fayyad, R., Edgar, C. J., Guico-Pabia, C. J., & Wesnes, K. (2016). The effect of desvenlafaxine on cognitive functioning in employed outpatients with major depressive disorder: a substudy of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *30*(6), 559–567. <https://doi.org/10.1177/0269881116631649> PMID: 27009044
- Reder, L. M., Oates, J. M., Thornton, E. R., Quinlan, J. J., Kaufer, A., & Sauer, J. (2006). Drug-induced amnesia hurts recognition, but only for memories that can be unitized. *Psychological science*, *17*(7), 562–567. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01744.x>
- Reisberg, B., Franssen, E.H., Souren, L.E., Auer, S.R., Akram, I. & Kenowsky, S. (2002). Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer's and other dementias: management and treatment import. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias*, *17*, 202-212. DOI:10.1177/153331750201700411
- Rich, J. B., Svoboda, E., & Brown, G. G. (2006). Diazepam-induced prospective memory impairment and its relation to retrospective memory, attention, and arousal. *Human psychopharmacology*, *21*(2), 101–108. <https://doi.org/10.1002/hup.747>

- Ries, F., Castañeda Vázquez, C., Campos Mesa, M^a C. y Castillo Andrés, O. Del. (2012). Relaciones entre ansiedad-rasgo y ansiedad-estado en competiciones deportivas. *Cuadernos de Psicología del Deporte*, 12(2), 9-16. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1578-84232012000200002&lng=es&tlng=es.
- Robinson, L.J. & Ferrier, I.N. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*, 8, 103-116. DOI10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x
- Roca, M., Gili, M., Garcia-Garcia, M., Salva, J., Vives, M., Garcia Campayo, J., Comas, A. (2009). Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. 119(1-3), 52-8. doi: 10.1016/j.jad.2009.03.014. Epub 10. PMID: 19361865
- Roder, V., Brenner H.D. y Lonjedo, J. (2002). Programa psicológico terapéutico integrado (IPT) para pacientes esquizofrénicos. *Schizophrenia Bulletin*, Número 79, 43-50. file:///C:/Users/User/Downloads/509-2031-1-PB.pdf
- Rodriguez Biglieri, R & Vetere, G.L. (2010). Ansiedad rasgo y creencias relacionadas con trastornos de ansiedad: Una comparación entre el trastorno de ansiedad generalizada y otros cuadros de ansiedad. *Perspectivas en psicología*, 7, 8-15. <https://www.redalyc.org/pdf/4835/483555653002.pdf>
- Rodríguez Soza, J.T. y Touriño González, R. (2010). Cognición social en la esquizofrenia: Una revisión del concepto. *Archivos de Psiquiatría*. 73(9). https://www2.uned.es/psicofarmacologia/stahl4Ed/contenidos/Tema1/documentos/C4/C4D_3.pdf
- Rodríguez, L., Vega, I., Torrijos, S., Barabash, A., Ancín, I., Peláez, J.C. y Cabranes, J.A. (2012). Estudio de memoria verbal en una muestra de pacientes con Trastorno Bipolar en fase eutímica. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40(5), 257-265. <https://medes.com/publication/77521>
- Roe, D., Mashiach-Eizenberg, M. & Corrigan, P. (2012). Confirmatory factor analysis

- of the brief version of the recovery assessment scale. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(10), 847-851.
<http://dx.doi.org/810.1097/NMD.1090b1013e31826b31826d31824a>.
- Rohde, C., Agerbo, E. & Rising Nielsen, P. (2016). Does Schizophrenia in Offspring Increase the Risk of Developing Alzheimer's Dementia?. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 6, 361–373. DOI: 10.1159/000448395.
- Rosenberg, M. (1965). *Society and the adolescent selfImage*. Princeton, NJ: Princeton University Press. DOI: <https://doi.org/10.1515/9781400876136>
- Ruiz González, M^a J., Muñoz Céspedes, J.M. y Tirapu Ustarroz, Y.J. (2001). Memoria y lóbulos frontales. *Rev. de Psicol.Gral. y Aplic.*, 54(2), 193-206.
[file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-MemoriaYLobulosFrontales-2364324%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-MemoriaYLobulosFrontales-2364324%20(1).pdf)
- Ruiz-Iriondo, M., Salaberria, K. y Echeburúa, E. (2013). Análisis y tratamiento psicológico de la esquizofrenia en función de los estadios clínicos CIBERSAM. *Actas Españolas Psiquiátrica*. 41(1):53-59.
<https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/15/81/ESP/15-81-ESP-52-59-311703.pdf>
- Ruiz-Ruiz, J.C., García-Ferrer, S. y Fuentes-Dur, I. (2006). La relevancia de la cognición Social en la Esquizofrenia. *Apuntes de Psicología*, Vol. 24, número 1-3, 37-155.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2226736>
- Ruiz-Fernández, B., Luque, T. y Sánchez-Sánchez, F., C. J. (2020). Test de Colores y Palabras -STROOP– Edición Revisada Madrid: *TEA Ediciones*.
- Ruggeri, M., Leese, M., Thornicroft, G., Bisoffi, G., & Tansella, M. (2000). Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *The British journal of psychiatr: the journal of mental science*, 177, 149–155.
<https://doi.org/10.1192/bjp.177.2.149>
- Rund, B. R. & Borg, N. E. (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(2), 85–

95. doi:10.1111/j.1600-0447.1999.tb10829.x

Rus-Calafell, M. y Lemos-Giráldez, S. (2014). Esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos: Principales cambios del DSM-5. *C. Med. Psicossom*, *Nº 111*, 89-93
Recuperado de: <http://www.p3-info.es/PDF/Esquizofrenia-otros-Trastornos-Psicoticos-Principales-cambios-DSM-5.pdf>

Saavedra-Arroyo, C., Serrano-Rodríguez, J.M. Martín-Plasencia, P. y Pardo-Merino, A. (2009). Alteración de la memoria de trabajo en personas mayores con y sin deterioro cognitivo. *Viguera Editores SL. Psicogeriatría*, *1* (2), 81-88.
https://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0102/0102_81_88.pdf

El Sabaa, R. M., Hamdi, E., Hamdy, N. A., & Sarhan, H. A. (2020). Effects of Levetiracetam Compared to Valproate on Cognitive Functions of Patients with Epilepsy. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *16*, 1945–1953.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S256117>

Saban-Bezalel, R. & Mashal, N. (2017). Comprehension and Hemispheric Processing of Irony in Schizophrenia. *Frontiers in psychology*, *8*, 943.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00943>

Saczynski, J. S., Rosen, A. B., McCammon, R. J., Zivin, K., Andrade, S. E., Langa, K. M., Vijan, S., Pirraglia, P. A., & Briesacher, B. A. (2015). Antidepressant Use and Cognitive Decline: The Health and Retirement Study. *The American journal of medicine*, *128*(7), 739–746. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.007>
PMID: 25644319

Sáez de Adana García de Acilua, E., Canoa, A.I., Eizaguirre García, A., López Zurbanoa, S., Francos Ajona, A., Gaviña Arenaza, J., Artaraz Ocerinjauregui B., y Gonzalez-Pinto Arrillaga, A.M (2014). Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. *Psiquiatría Biológica*, *21*(3), 95-101. doi:10.1016/j.psiq.2014.07.002

- Saiz Ruiz, J., de la Vega Sánchez, D.C. y Sánchez Páez, P. (2010). The Neurobiological Basis of Schizophrenia. *Clínica y Salud*, Vol. 21, N.º 3, 235-254. ISSN: 1130-5274 - DOI: 10.5093/cl2010v21n3a3.
- Saiz Ruiz, J., Bobes, J., Ruiloba, V., Ubago, G., García-Portilla, M.P., Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. (2008). Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría biológica. *Actas Esp Psiquiatr.* 36(5):251-264. https://www.1decada4.es/pluginfile.php/716/mod_label/intro/Consenso_salud_fisica.pdf
- Salagre, E., Grande, I., Solé, B., Sanchez-Moreno, J. y Vieta, E. (2017). Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*;11(1), 48-59. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.006>
- Salinsky, M. C., Spencer, D. C., Oken, B. S., & Storzbach, D. (2004). Effects of oxcarbazepine and phenytoin on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsy & behavior : E&B*, 5(6), 894–902. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.07.011>
- Salmerón Álvarez, M. y Alonso Vigil, P. (Enero 2006). Factores asociados a la institucionalización de pacientes con demencia y sobrecarga del cuidador. *Revista del Ministerio de Trabajo e Inmigración - Número 60*. http://www.mitramiss.gob.es/es/publica/pub_electronicas/destacadas/revista/numeros/60/Est11.pdf
- Samamé, C., Martino, D. J., y Strejilevich, S. A. (2015). An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 173, 146–153. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.055>
- Sánchez, J.A. (2013). Farmacología de la depresión. *CM de Psicobioquímica*, 2, 37 - 51. http://www.psicobioquimica.org/cancer_depresion_1.html

- Sánchez-Navarro, J.P. y Román F. (2004). Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional. *Anales de psicología*, 20(2), 223-240. https://www.um.es/analesps/v20/v20_2/05-20_2.pdf
- Sánchez Morla, E. (2015). Informe de Posicionamiento Terapéutico de vortioxetina (Brintellix®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IP-T-vortioxetina-brintellix.pdf?x57200>
- Sanz, J., García-Vera, M. P., Espinosa, R., Fortún, M., & Vázquez, C. (2005). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y salud*, 16(2), 121-142. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180616104001>
- Sasada, K., Iwamoto, K., Kawano, N., Kohmura, K., Yamamoto, M., Aleksic, B., Ebe, K., Noda, Y., & Ozaki, N. (2013). Effects of repeated dosing with mirtazapine, trazodone, or placebo on driving performance and cognitive function in healthy volunteers. *Human psychopharmacology*, 28(3), 281–286. <https://doi.org/10.1002/hup.2321>
- Sasayama, D., Hori, H., Teraishi, T., Hattori, K., Ota, M., Matsuo, J., Kinoshita, Y., Okazaki, M., Arima, K., Amano, N., Higuchi, T., & Kunugi, H. (2014). Benzodiazepines, benzodiazepine-like drugs, and typical antipsychotics impair manual dexterity in patients with schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 49, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.019>
- Savitz, J., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. (2009). Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 194(3), 243–251. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.052001>
- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Mozley, D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., Kester, B. y Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia : selective impairment in memory and learning.

Archives of General Psychiatry, 48, 618-624. DOI: 10.1001/archpsyc.1991.01810310036007

Schneider, D. F., Ojomo, K. A., Chen, H. & Sippel, R. S. (2013). Remnant uptake as a postoperative oncologic quality indicator. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 23(10), 1269–1276. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0451> PMID: 23373869

Schneider, F., Erhart, M., Hewer, W., Loeffler, L.A. & Jacobi, F. (2019). Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill—a German registry study. *Dtsch Arztebl Int* 116:405–441. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>

Scott Stroup, T. (2012). La necesidad de determinar la mejor alternativa para personas con esquizofrenia que no responden al tratamiento. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* Vol. 6. Núm. 1. DOI: 10.1016/j.rpsm.2012.06.003.

Seidman, L.J., Rosso, I.M., Thermenos, H.W. Makris, N., Juelich, R., Gabrieli, J.D., Faraone, S.V., Tsuang, M.T. & Whitfield-Gabrieli, S. (2014). Medial temporal lobe default mode functioning and hippocampal structure as vulnerability indicators for schizophrenia: a MRI study of non-psychotic adolescent first-degree relatives. *Schizophr Res.*, 159(2-3), 426-34. doi: 10.1016/j.schres..09.011.

Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S.A. Handsaker, R.E., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly, M.J., Carroll, M.C., Stevens, B. & McCarroll, S. A. (2016). *Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4*. *Nature*, 530(7589), 177–183. doi:10.1038/nature16549

Selma Sánchez, H., (2008). Neuropsicología de la Esquizofrenia. *Cuad. Neuropsicol.* 2 (2), 79 – 134. <https://www.redalyc.org/pdf/4396/439642482002.pdf>

Selma Sánchez, H., (2010). Rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia. *Psicología, Conocimiento y Sociedad*, 2 (1), 80 – 129. ISSN: 1688-7026. <https://www.redalyc.org/pdf/4758/475847407005.pdf>

- Selvaraj, S., Arnone, D., Job, D., Stanfield, A., Farrow, T. F., Nugent, A. C., Scherk, H., Gruber, O., Chen, X., Sachdev, P.S., Dickstein, D.P., Malhi, G.S., Ha, T.H., Ha, K., Phillips, M.L. & McIntosh, A. M. (2012). *Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies*. *Bipolar Disorders*, 14(2), 135–145. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x
- Senturk, V., Goker, C., Bilgic, A., Olmez, S., Tugcu, H., Oncu, B. & Atbasoglu, E. C. (2007). Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar disorders*, 9 Suppl 1, 136–144. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00481.x> PMID:17543032
- Serrano Cartón, M. M., Serrano Cartón, M. S. y Serrano Vázquez, M. (2012). Factores pronósticos en la esquizofrenia. *Revista gallega de psiquiatría y neurociencias*, (11), 98-105. [file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-FactoresPronosticosEnLaEsquizofrenia-5114919%20\(6\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-FactoresPronosticosEnLaEsquizofrenia-5114919%20(6).pdf)
- Servat P., M., Lehmann S., Y., Harari A., K., Gajardo I., L., y Eva C., P. (2005). Evaluación neuropsicológica en esquizofrenia. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 43(3), 210-216. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272005000300005>
- Shakeel, M.K., Lu, L., Woods, S.W., Perkins, D.O. & Addington, J. (2019). Neurocognitive predictors of metacognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 1–5. doi:10.1017/S1352465819000328
- Sharma, T., & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 26(1), 25–40. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(02\)00084-9](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(02)00084-9)
- Shilyansky, C., Williams, L. M., Gyurak, A., Harris, A., Usherwood, T., & Etkin, A. (2016). Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study. *The lancet. Psychiatry*, 3(5), 425–435. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00012-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00012-2) 6995298

- Sierra, J.C., Ortega, V. y Zubeidat, I. (2003). Ansiedad, angustia y estrés: tres conceptos a diferenciar. *Revista Mal Estar e Subjetividade*, 3(1), 10-59. Recuperado em 28 de dezembro de 2020, de http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1518-61482003000100002&lng=pt&tlng=es.
- Silva, H. (2001). Mecanismo de acción de los estabilizadores del ánimo. *Revista chilena de neuropsiquiatria*. 39(3):219-230. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272001000300006>
- Silverstein, M.L., Harroe, M. & Bryson, G.J. (1994). Neuropsychological prognosis and clinical recovery *Psychiatry Res.*, 52(3), 265-72. DOI: 10.1016/0165-1781(94)90072-8
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Faerden, A., Jónsdóttir, H., Ringen, P. A., Opjordsmoen, S., Melle, I., Friis, S., & Andreassen, O. A. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia bulletin*, 37(1), 73–83. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp034>
- Slachevsky, A., Pérez, J.C., Silva, C.J., Orellana, G., Prenafeta, M.L., Alegria, P. y Peña, G.M. (2005). Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*; 43(2), 109-121. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272005000200004>
- 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. *The American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1817–1818. <https://psycnet.apa.org/record/1999-01651-022>
- Smith, E.E. & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-1661. DOI:10.1126/science.283.5408.1657

- So, E. S. (2015). Cardiovascular disease risk factors associated with depression among Korean adults with coronary artery disease and cerebrovascular disease. *Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists*, 7(2), 173–181. <https://doi.org/10.1111/appy.12139>
- Soczynska, J. K., Ravindran, L. N., Styra, R., McIntyre, R. S., Cyriac, A., Manierka, M. S., & Kennedy, S. H. (2014). The effect of bupropion XL and escitalopram on memory and functional outcomes in adults with major depressive disorder: results from a randomized controlled trial. *Psychiatry research*, 220(1-2), 245–250. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.053> 25124683
- Soloff , P.H., Meltzer, C.C., Becker, C., Greer, P.J., Kelly, T.M., Constantine, D. (2003) Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 123(3), 153-63. DOI:10.1016/s0925-4927(03)00064-7
- Sommer, I., Aleman, A., Ramsey, N., Bouma, A. & Kahn, R. (2001). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 178, 344-251. DOI:10.1192/bjp.178.4.344
- Soriano Peña, M.F. Martínez Leal, R. y Jiménez Estévez, F. (2004). Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia: algo más que la investigación básica. *Cuadernos de Psiquiatría Comunitaria*, 4 (2), 131-145. <http://www.aen.es/web/docs/Cuadernos4.2.pdf>
- Spaulding, W.D., Reed, D., Sullivan, M., Richardson, C. & Weiler, M., (1999) Effects of Cognitive Treatment in Psychiatric Rehabilitation, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 25, Issue 4, 657–676, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033409>
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. & Lushene, R.E. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory <http://hdl.handle.net/10477/2895>
- Stein, D. J., Szatmari, P., Gaebel, W., Berk, M., Vieta, E., Maj, M., de Vries, Y. A., Roest, A. M., de Jonge, P., Maercker, A., Brewin, C. R., Pike, K. M., Grilo, C. M., Fineberg, N. A., Briken, P., Cohen-Kettenis, P. T., & Reed, G. M. (2020).

- Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC medicine*, 18(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1495-2>
- Stephane, M. & Pellizzer, G. (2007). The dynamic architecture of working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 92(1-3), 160–167. doi:10.1016/j.schres.2007.01.021
- Suárez J. (2007). Medicamentos anticonvulsivantes y cambios cognitivos en epilepsia. *Acta Neurológica de Colombia*. 23:31-8. https://www.acnweb.org/acta/2007_23_1_31.pdf
- Susser, E. & Martínez-Alés G. (2018). Putting Psychosis Into Sociocultural Context: An International Study in 17 Locations. *JAMA Psychiatry*., 75(1), 9–10. doi:10.1001/jamapsychiatry. 35
- Tajima Pozo, K., Díaz-Marsá, M., Montes Pérez, A., Fernández García-Andrade, R., Casado García, A., Carrasco, J. (2009). Estudios de neuroimagen en el trastorno límite de la personalidad. *Actas Españolas de Psiquiatría*; 37(3): 123-127. <https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/10/57/ESP/13530+1-1356.pdf>
- Tajima Pozo, K., Hernández, H., López-Ibor Aliño, J.J., Carrasco Perera, J.L. y Díaz-Marsa, M. (2009). Tratamiento para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. *Actas españolas de psiquiatría*: Vol. 37, Nº6; 330-342. ISSN 1139-9287. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3126900>
- Tamlyn, D., McKenna, P., Mortimer, A., Lund, C., Hammond, S. & Baddeley, A. (1992). Memory impairment in schizophrenia: Its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine*, 22(1), 101-115. doi:10.1017/S0033291700032773
- Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. *Clinical features and conceptualization*, 110(1-3), 1-23. DOI: 10.1016/j.schres.2009.03.005

- Tas, C., Brown, E. C., Aydemir, O., Brüne, M., & Lysaker, P. H. (2014). Metacognition in psychosis: comparison of schizophrenia with bipolar disorder. *Psychiatry research*, 219(3), 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.040>
- Temmerman, A., Sabbe, B., & Morrens, M. (2015). Social cognition in bipolar disorder. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, 57(6), 405–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26073834>
- Theunissen, E. L., Street, D., Højer, A. M., Vermeeren, A., van Oers, A., & Ramaekers, J. G. (2013). A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 93(6), 493–501. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.39> 23588319
- Tiihonen, J., Hallikainen, T., Ryyänen, O.-P., Repo-Tiihonen, E., Kotilainen, I., Eronen, M., Toivonen, P., Wahlbeck, K. & Putkonen, A. (2003). Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biological Psychiatry*, 54(11), 1241–1248. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00524-9
- Tirapu-Ustárrroz, J. (2007). La evaluación neuropsicológica. *Psychosocial Intervention*, 16(2), 189-211. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-05592007000200005
- Tirapu-Ustárrroz, J. y Grandi, F. (2016). Sobre la memoria de trabajo y la memoria declarativa: propuesta de una clarificación conceptual. *Panamerican Journal of Neuropsychology*, 10 (3): 13-31. DOI: 10.7714/CNPS/10.3.201
- Tirapu-Ustárrroz, J. y Muñoz-Céspedes, J.M. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *REV NEUROL*, 41 (8), 475-484. https://www.uma.es/media/files/Memoria_y_funciones_ejecutivas.pdf
- Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M. y Pelegrín Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Rev Neurol*, 34, 673-685.

DOI: <https://doi.org/10.33588/m.3407.2001311>

- Thoma, P., Zoppelt, D., Wiebel, B. & Daum, I. (2006). Recollection and familiarity in negative schizophrenia. *Neuropsychologia*, 44(3), 430–435. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.05.017>
- Toomey, R., Seidman, L.J., Lyons, M.J., Faraone, S.V. & Tsuang, M.T. (1999). Poor perception of nonverbal social-emotional cues in relatives of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*; 40(2), 121-130. DOI: 10.1016/s0920-9964(99)00036-5
- Topolov, M. K., & Getova, D. P. (2016). Cognitive Impairment in Schizophrenia, Neurotransmitters and the New Atypical Antipsychotic Aripiprazole. *Folia medica*, 58(1), 12–18. <https://doi.org/10.1515/folmed-2016-0002> PMID:27383873
- Trimble, M. (1979). The effect of anti-convulsivant drugs on cognitive abilities. *Pharmac Ther*, 4 (3) 677-685 [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(79\)90010-X](https://doi.org/10.1016/0163-7258(79)90010-X)
- Turkington, D.M., Dudley, R., Warman, D.M. & Beck, A.T. (2004). Cognitive-Behavioral Therapy for Schizophrenia: A Review. *Journal of Psychiatric Practice* Vol. 10 N° 1, 5–16. doi:10.1097/00131746-200401000-00002
- Turner, E. H., Knoepflmacher, D. & Shapley, L. (2012). Publication Bias in Antipsychotic Trials: An Analysis of Efficacy Comparing the Published Literature to the US Food and Drug Administration Database. *PLoS Medicine*, 9(3), e1001189. doi:10.1371/journal.pmed.1001189
- Twamley, E.W., Woods, S.P., Zurhellen, C.H., Vertinski, M., Narvaez, J.M., Mausbach, B.T., Patterson, T. L. & Jeste, D.V. (2008). Neuropsychological Substrates and Everyday Functioning Implications of Prospective Memory Impairment in Schizophrenia. *Schizophr Res.*, 106(1), 42–49. doi:10.1016/j.schres.2007.10.030.
- Ueda, S., Sakayori, T., Omori, A., Fukuta, H., Kobayashi, T., Ishizaka, K., Saijo, T. & Okubo, Y. (2016). Neuroleptic-induced deficit syndrome in bipolar disorder with psychosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 265–268.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S99577>

Uriarte Uriarte, J.J. (2007). Psiquiatría y Rehabilitación: la Rehabilitación Psicosocial en el contexto de la Atención a la Enfermedad Mental Grave. Cuad. Psiquiatr. Comunitaria. Vol. 7, N.º 2, 87–101. <http://www.aen.es/web/docs/Cuadernos7.2.pdf>

Uruchurto, I.E. (2010). Historia de Psicofarmacología. Capítulo 1. *Editorial Médica Panamericana*. 3-13. http://bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9788498351095.pdf

Usall, J. (2003). Diferencias de género en la esquizofrenia. *Rev. Psiquiatría Fac. Med. Barna* 2003; 30 (5): 276-287. https://sid.usal.es/idocs/F8/ART13402/diferencias_de_genero_en_esquizofrenia.pdf

Valiente, A., Lafuente, A. y Bernardo, M. (2013). Revisión sistemática de los Genomewide Association Studies (GWAS) en esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*, 4(4), 218-227. doi:10.1016/j.rpsm.2011.09.003

Vallina-Fernández, O., Lemos-Giráldez, S., Roder, V., García-Saiz, A., Otero-García, A., Alonso-Sánchez, M. & Gutiérrez-Pérez, A. M. (2001). Rehab Rounds: An Integrated Psychological Treatment Program for Schizophrenia. *Psychiatric Services*, 52(9), 1165–1167. doi:10.1176/appi.ps.52.9.1165

Valverde Eizaguirre, M.A. (2011). Una crítica a la teoría del déficit cognitivo de la esquizofrenia. Psicólogo Clínico. Unidad de Agudos de Psiquiatría - Sección A. Complejo Hospitalario de Navarra, España, *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 32 (115), 521-545. <http://scielo.isciii.es/pdf/neuropsiq/v32n115/06.pdf>

van der Sluiszen, N., Vermeeren, A., Verster, J. C., van de Loo, A., van Dijken, J. H., Veldstra, J. L., Brookhuis, K. A., de Waard, D., & Ramaekers, J. G. (2019). Driving performance and neurocognitive skills of long-term users of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics. *Human psychopharmacology*, 34(6), e2715. <https://doi.org/10.1002/hup.2715> PMID:31837049

- van Os, J., Krabbendam, L., Myin-Germeys, I. y Delespaul, P. (2005). The schizophrenia envirome, *Current Opinion in Psychiatry: Curr Opin Psychiatry*, 18(2), 141-5. DOI:10.1097/00001504-200503000-00006
- Van Steenbergen, H., Weissman, D. H., Stein, D. J., Malcolm-Smith, S., & van Honk, J. (2017). More pain, more gain: Blocking the opioid system boosts adaptive cognitive control. *Psychoneuroendocrinology*, 80, 99–103. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.03.002
- Varga, E., Herold, R., Tényi, T., Endre, S., Fekete, J. & Bugya, T. (2019). Social Cognition Analyzer Application -A New Method for the Analysis of Social Cognition in Patients Diagnosed With Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, Volume 10, N° 912. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00912
- Vargas, M.L. (2004). Posibilidades de rehabilitación neurocognitiva en la esquizofrenia. *REV NEUROL*, 38 (5), 473-482. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.3805.2003569>
- Vayas Abascal, R. y Carrera Romero, L. (2012). Disfunción ejecutiva: Síntomas y relevancia de su detección desde Atención Primaria. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 5(3), 191-197. <https://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2012000300007>
- Vázquez-Morejón, A. J., Jimenez García-Bóveda, R., Vázquez-Morejón Jiménez, R. (2004). Escala de autoestima de Rosenberg: fiabilidad y validez en población clínica española. *Apuntes de Psicología*, 22, 247-255. Recuperado de <http://www.apuntesdepsicologia.es/index.php/revista/article/view/253>
- Velásquez, J., Martínez, D.E. y Jaramillo, L.E. (2011). Hipotensión severa y bradicardia secundaria una dosis única de olanzapina oral. *Rev. Colomb. Psiquiat.*, vol. 40, No. 1. file:///C:/Users/User/Downloads/S0034745014601128.pdf
- Velligan, D. I., Bow-Thomas, C. C., Miller, A. L. & Halgunseth, L. C. (2000). Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in Schizophrenia?. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 188, (8), 518-

524. DOI:10.1097/00005053-200008000-00007

- Venegas, Pablo, Millán, María E., & Miranda, Marcelo. (2003). Disquinesia tardía. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 41(2), 131-138 versión On-line ISSN 0717-9227 <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272003000200007>
- Ventura, J., Helleman, G. S., Thames, A. D., Koellner, V. & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 113(2-3), 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035>
- Verney, B., Eling, P., Wientjes, H. & Zitman, F.G. (2000). Memory impairment in those who attempted suicide be benzodiazepine overdose. *J Clin Psychiatry*, 61(6):456-459. DOI: 10.4088/jcp.v61n0612
- Vernon, J. A., Grudnikoff, E., Seidman, A. J., Frazier, T. W., Vemulapalli, M. S., Pareek, P., Goldberg, T. E., Kane, J. M. & Correll, C. U. (2014). Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 159(2-3), 385–394. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.08.015> PMID:25240772
- Verwey, B., Muntendam, A., Ensing, K., Essink, G., Pasker-de Jong, P. C., Willekens, F. L. & Zitman, F. G. (2005). Clinically relevant anterograde amnesia and its relationship with blood levels of benzodiazepines in suicide attempters who took an overdose. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 29(1), 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.10.004>
- Vieta, E., Sluth, L. B., & Olsen, C. K. (2018). The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. *Journal of affective disorders*, 227, 803–809. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.053> PMID:29673132)
- Vila Pillado, L., Area Carrecedo, R., Ferro Iglesias, V., Gonzalez Domínguez-Miguera, L., Justo Alonso, A., Suárez Sueiro, M.J., López Ares, S. y Tuñas

- Dugnol, M.L. (2007). Trastorno mental Severo. *Revista Terapia Ocupacional (Revista internet)*, N° 5, 1-15. ISSN: 1885-527X. <http://www.revistatog.com/num5/pdfs/revision1>.
- Villalba-Moreno, Á.M., Alfaro-Lara, E. R., Sánchez-Fidalgo, S., Nieto-Martín, M^a D. y Santos-Ramos, B. (2017). Development of the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool. *Farmacia Hospitalaria*, 41(5), 647-648. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.10799>
- Villalba-Moreno, A. M., Alfaro-Lara, E. R., Pérez-Guerrero, M. C., Nieto-Martín, M. D., & Santos-Ramos, B. (2016). Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Archives of gerontology and geriatrics*, 62, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.10.002> <http://www.anticholinergicscales.es/>
- Villanueva Gutiérrez, O.E. y López López, L.I. (2019). La atención selectiva del docente en los procesos de planeación curricular, aprendizaje y evaluación. *Diálogos sobre la educación*. ISSN 2007-2171. DOI: 10.32870/dse.v0i19.489.
- Villegas Martínez, I., López Román, J., Martínez González, A.B. y Villegas García, J.A. (2005), Obesidad y síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. *Psic Biol.*, 12(2), 33-87. : <https://www.researchgate.net/publication/280824913>
- Vo, A., Seergobin, K. N. & MacDonald, P. A. (2018). *Independent effects of age and levodopa on reversal learning in healthy volunteers*. *Neurobiology of Aging*, 69, 129–139. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.014
- Vohs, J. L., Lysaker, P. H., Francis, M. M., Hamm, J., Buck, K. D., Olesk, K., Outcalt, J., Dimaggio, G., Leonhardt, B., Liffick, E., Mehdiyoun, N., & Breier, A. (2014). Metacognition, social cognition, and symptoms in patients with first episode and prolonged psychoses. *Schizophrenia research*, 153(1-3), 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.012>

- Volz, A., Khorsand, V., Gillies, D., Leucht, S.,(2007). Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD006391. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006391>
- Voss, B., Thienel, R., Reske, M., Habel, U., & Kircher, T. (2010). Cognitive performance and cholinergic transmission: influence of muscarinic and nicotinic receptor blockade. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 260 Suppl 2, S106–S110. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0160-8>
- de Vreese, L. P., Mantesso, U., De Bastiani, E., Marangoni, A., Weger, E., & Gomiero, T. (2018). Anticholinergic burden in adult and elderly people with intellectual disabilities: Results from an Italian multicenter cross-sectional study. *PLoS one*, 13(10), e0205897. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205897> PMID:30379948).
- de Vries, P. J., Honer, W. G., Kemp, P. M., & McKenna, P. J. (2001). Dementia as a complication of schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(5), 588-596. <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/70/5/588.full.pdf>
- Wandschneider, B., Burdett, J., Townsend, L., Hill, A., Thompson, P.J., Duncan, J.S. & Koepp, M.J. (2017). Effects of topiramate and zonisamide on fMRI cognitive network. *Neurology*; 88(12):1165-1171 DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003736>
- Wannan, C. M. J., Cropley, V. L., Chakravarty, M. M., Van Rheenen, T. E., Mancuso, S., Bousman, C., Ian Everall, I., McGorry, P.D., Pantelis, C. & Bartholomeusz, C. F. (2018). Hippocampal subfields and visuospatial associative memory across stages of schizophrenia-spectrum disorder. *Psychological Medicine*, 1–11. doi:10.1017/s0033291718003458
- Watt, N.F. (1978). Patterns of childhood social development in adult schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 35(2), 160-5. DOI:10.1001/archpsyc.1978.01770260038003

- Weinberger, D.R. (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 44(7), 660-9. DOI:10.1001/archpsyc.1987.01800190080012
- Weinberger, D. R. & Berman, K. F. (1988). Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 157-168. <https://doi.org/10.1093/schbul/14.2.157>
- Weinberger, D. R. & Lipska, B. K. (1995). Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia Research*, 16, 87-110. DOI:10.1016/0920-9964(95)00013-c
- Weingartner, H., Rudorfer, M. V., & Linnoila, M. (1985). Cognitive effects of lithium treatment in normal volunteers. *Psychopharmacology*, 86(4), 472–474. <https://doi.org/10.1007/BF00427911>
- Weiser, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Mark, M., Nahon, D., & Davidson, M. (2000). Gender differences in premorbid cognitive performance in a national cohort of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 45(3), 185–190. doi:10.1016/s0920-9964(99)00190-5
- Whitehead, C., Moss, S., Cardno, A., Lewis, G. y Furtado, V.A. (2002). Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD002305. DOI: 10.1002/14651858.CD002305
- Whitlock, E.L., Diaz-Ramirez, L.G., Glymour, M.M., Boscardin, W.J., Covinsky, K.E. & Smith, A.K. (2017). Association Between Persistent Pain and Memory Decline and Dementia in a Longitudinal Cohort of Elders. *JAMA Intern Med.*; 177(8):1146–1153. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1622
- WHOCC, (2019). Anatomical chemical Classification Index which defined Daily Doses (DDD's) Oslo. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AE01

- Wojtalik, J. A., Eack, S. M., Pollock, B. G., & Keshavan, M. S. (2012). Prefrontal gray matter morphology mediates the association between serum anticholinergic activity and cognitive functioning in early course schizophrenia. *Psychiatry research*, 204(2-3), 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.04.014>
PMID: 23158779
- Wölwer, W., & Frommann, N. (2011). Social-cognitive remediation in schizophrenia: generalization of effects of the Training of Affect Recognition (TAR). *Schizophrenia bulletin*, 37 Suppl 2(Suppl 2), S63–S70. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr071>
- Woolley, D. W., & Shaw, E. (1954). A Biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 40(4), 228–231. <https://doi.org/10.1073/pnas.40.4.228>
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W. R., David, A.S., Murray, R.M. & Bullmore, E. T. (2000). Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16–25. doi:10.1176/ajp.157.1.16.
- Wright I.C., Waterman M., Prescott H. & Murdoch-Eaton D. (2003). A new Stroop-like measure of inhibitory function development: typical developmental trends. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00145>
- Wu, K.-Y., Chang, C.-M., Liang, H.-Y., Wu, C.-S., Chia-Hsuan Wu, E., Chen, C.-H., Chau, Y-L & Tsai, H.-J. (2013). *Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. Bipolar Disorders*, 15(7), 787–794. doi:10.1111/bdi.12116
- Wunderink, L., Nieboer, R. M., Wiersma, D., Sytema, S. & Nienhuis, F. J. (2013). Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy. Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 70 (9), 913-920. <https://10.1001/jamapsychiatry.2013.19>

- Wykes, T., Brammer, M., Mellers, J., Bray, P., Reeder, C., Williams, C., & Corner, J. (2002). Effects on the brain of a psychological treatment: Cognitive remediation therapy: Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 181(2), 144-152. doi:10.1192/bjp.181.2.144
- Wykes, T. & Huddy, V. (2009). Cognitive remediation for schizophrenia: it is even more complicated. *Current Opinion In Psychiatry*. 22(2), 161–167. DOI:10.1097/YCO.0b013e328322fbf4
- Xiao, F., Caciagli, L., Wandschneider, B., Sander, J.W., Sidhu, M., Winston, G., Burdett, J., Trimmel, K., Hill, A., Vollmar, C., Vos, S.B., Ourselin, S., Thompson, P.J., Zhou, D., Duncan, J.S., Koepp, M.J. (2018) Effects of carbamaepine and lamotrigine on functional resonance imaging cognitive networks. *Epilepsia*; 59:1362-1367. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1535759718822032>
- Xu, N., Huggon, B., & Saunders, K. (2020). Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS drugs*, 34(1), 29–46. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00688-2> PMID:31808104
- Xu, Q., Mellitzer, G., & Wilkinson, D. G. (2000). Roles of Eph receptors and ephrins in segmental patterning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 355(1399), 993–1002. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0635>
- Yasui-Furukori, N., Kaneda, A., Sugawara, N., Tomita, T., & Kaneko, S. (2012). Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 26(6), 806–812. <https://doi.org/10.1177/0269881111405555> PMID:21616975
- Young, D. A. & Freyslinger, M. G. (1995). Scaffolded instruction and the remediation of Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 16(3), 199–207. doi:10.1016/0920-9964(94)00074-i

- Zaidi, A. A., Khan, M. A., Shakir, L., Shahreyar, Z. A., Shah, S., Yousuf, M. R., Khalid, H., Mobashar, A. & Zaman, M. (2018). Effectiveness of clobazam on perception, creativity, intelligence, selective and visual memory. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 31(6 (Supplementary), 2715–2718. PMID:30587484
- Zaremba, P. D., Bialek, M., Blaszczyk, B., Cioczek, P., & Czuczwar, S. J. (2006). Non-epilepsy uses of antiepileptic drugs. *Pharmacological reports*, 58(1), 1-12. http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2006/1_1.pdf
- Zubin, J. & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*. 86 (Suppl 2), 103-126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>

ANEXO I

Hoja 1. Recogida de datos demográficos

HOJA RECOGIDA DATOS	
Fecha:	
Codigo:	
Ubicación Dr. Esquerdo	
Unidad residencial:	
Unidad ambulante:	
Sexo:	
Mujeres	
Hombre	
Edad (años) (18<años<65)	
SI	
NO	
Retraso mental o demencia	
SI	
NO	
Abuso de sustancias (mes previo) cribado	
SI	
NO	
Dificultades comprensión/expresión idioma castellano	
SI	
NO	
Cumple criterios de inclusión e incumple criterios de exclusión	
Si	
NO	

Hoja 2. Recogida de datos demográficos

HOJA RECOGIDA DATOS	
Código	
Acepta participar y firma el consentimiento informado (SI/NO)	
SI	
NO	
Grupo asignado aleatoriamente	
Grupo A	
Grupo B	
Nivel de Estudios:	
Primario	
Secundario	
Superior	
Recursos economicos mensuales:	
<300€	
≥300 y ≤599	
≥600 y <999	
≥ 999€	
Procedencia:	
Urbano	
Rural	
Estado Civil:	
Soltero/a	
Casado/a	
Separado/a - Divorciado/a	

Hoja 3. Hoja recogida datos trastornos psiquiátricos y enfermedades físicas.

Diagnóstico Clínico Psiquiátrico Capítulo V: Trastornos Mentales y del Comportamiento	Código
F10-F19 Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicoactivas	
F20-F29 Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes	
F30-F39 Trastornos del humor (afectivos)	
F40-F48 Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes somatomorfos	
F50-F59 Trastornos del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos..	
F60-F69 Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto	
F70-F79 Retraso mental	
F80-F89 Trastornos del desarrollo psicológico	
F90-F98 Trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia	
F99 Trastornos mental sin especificación	
Diagnóstico No Psiquiátricos Transcribir diagnosticos literalmente de la historia clínica, clasificar porteriormente	Código
Enfermedades infecciosas y parasitarias (001-139)	
Neoplasias (140-239)	
Enfermedades endocrinas metabólicas inmunidad (240-279)	
Enfermedades sangre y hematopoyeticas (280-289)	
Sistema nervioso organos sentidos (320-389)	
Enfermedades circulatorias (390-459)	
Enfermedades respiratorias (460-519)	
Enfermedades digestivas (520-579)	
Enfermedades genitourinarias (580-629)	
Complicaciones embarazo/parto/puerperio (630-679)	
Enfermedades piel y subcutáneas (680-709)	
Aparato muesculoesqueletico/conectivo (710-739)	
Anomalias congénitas (740-759)	
Perinatales (760-779)	
Síntomas, signos y estados mal definidas (780-799)	
Lesiones / envenenamientos (800-999)	

Hoja 4. Recogida de medicamentos ATC y N (Sistema nervioso) - Whocc.no

Tipos de Medicamentos:	Código	
Medicamentos al inicio del estudio y completar al final del estudio, clasificarlos con ATC whocc.no	Mg.	Frecuencia
Nota: copiar directamente de la hoja de prescripcion		
A		
B		
C		
D		
G		
H		
J		
L		
M		
N01		
N02		
N03		
N04		
N05A		
N05B		
N05C		
N06A		
N06B		
N06C		
N06D		
P		
R		
S		
V		

CONSENTIMIENTO INFORMADO - PACIENTE

YO..... CON
DNI..... Libre y voluntariamente manifiesto haber
sido informado respecto a la investigación del “Estudio sobre el estado de memoria en
pacientes con trastorno mental grave y aplicación - comparación de dos tratamientos en
metacognición y posibles factores influyentes” y como consecuencia, doy mi
autorización para formar parte del estudio teniendo en cuenta que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He comprendido la naturaleza y el propósito del estudio
- He tenido la oportunidad de consultar mis dudas
- Estoy satisfecho con la información proporcionada
- Entiendo que mi consentimiento puede ser revocado en cualquier momento de la investigación

De este modo, declaro estar debidamente informado y manifiesto mi consentimiento para participar en la investigación.

Firmo conforme:

Firma de la investigadora:

Nota: Si el participante no está en sus plenas facultades tendrá que dar su consentimiento su tutor legal.

CONSENTIMIENTO INFORMADO - TUTOR LEGAL

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra para el tutor legal:

Fecha: _____

Yo.....con DNI..... y libre y voluntariamente manifiesto haber sido informado respecto a la investigación del “Estudio sobre el estado de memoria en pacientes con trastorno mental grave y aplicación - comparación de dos tratamientos en metacognición y posibles factores influyentes”. Además, manifiesto lo siguiente:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He comprendido la naturaleza y el propósito del estudio
- He tenido la oportunidad de consultar mis dudas
- Estoy satisfecho con la información proporcionada
- He hablado con Silvia R. Marín Pradenas

Entiendo que mi consentimiento puede ser revocado en cualquier momento de la investigación.

Así presto mi conformidad para que ----- (nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firmo conforme:

Firma de la investigadora:

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Mi nombre es Silvia Marín, soy psicóloga y doctoranda de la Universidad de Valencia y estoy aquí porque quiero saber cómo ayudar a personas como Ud. que padece un trastorno mental grave.

El trastorno mental grave es una enfermedad que afecta al cerebro y al mismo tiempo a la salud mental de las personas que la padecen, la mayoría de las veces les incapacita para hacer todo tipo de actividades y no les deja hacer una vida normal, incluso las personas se sienten solas y rechazadas por la sociedad, que puede perder a los amigos incluso a veces hasta la familia por la falta de información y apoyo apropiado para hacer frente a tal terrible enfermedad. Como le he comentado antes, esta enfermedad afecta a la salud mental el cual origina falta de memoria, falta de atención en las actividades de la vida diaria, además también produce depresión, angustia y mucho sufrimiento.

Este estudio nos ayudará a aprender más sobre su problema y como le podemos ayudar y es por esto que le pido su consentimiento para que participe en este estudio, Ud. es libre en decidir si quiere participar o no en este estudio.

No tiene que decidir hoy si quiere participar o no en esta investigación. Antes de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación. Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me puede preguntar cuando no entienda algo según le voy informando. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarme al Dr. Emilio Pol o la psicóloga del centro Alicia Díez que también está a cargo de esta investigación.

A continuación le explico sobre lo que tratará esta investigación:

Después de que haya sido informado de lo que se tratará este estudio, se firmará el consentimiento informado (hoja adjunta) y se hará una recogida de sus datos personales, el cual nunca saldrá su nombre ni apellidos, para ello se ha creado un código que será un número y las primeras iniciales de sus apellidos comenzando por la letra inicial del segundo apellido y terminando con la letra inicial del primer apellido (Ejemplo: Si su nombre es: Juan Pérez González el código sería: 01GP) así sus datos serán cuidadosamente protegidos y no serán revelados a nadie (conforme a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos (LOPD) y su Reglamento de desarrollo aprobado por el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre). Ello exige que los y las investigadoras e instituciones involucradas en los proyectos cumplan con todas las exigencias en esta materia). En otras palabras nadie puede revelar sus datos personales).

Después de esto, se formarán dos grupos A y B donde Ud. será asignado a uno de ellos para una evaluación psicológica que lo hará la doctoranda de este proyecto. Los resultados de esta evaluación serán guardados de forma secreta que solamente Ud. se le informará debidamente de los resultado. Esto nos ayudará a entender mejor su estado de salud mental y motivación para comenzar una terapia.

Cuando hayamos terminado con dicha evaluación y obtengamos los resultados, como le dicho antes, habrán dos grupos donde Ud. será asignado a uno de ellos. A uno de los grupos le llamaremos grupo A y el otro será el grupo B el cual servirá para comparar nuestros datos. Y por último, ambos grupos A y B recibirán terapia psicológica, el grupo A se le aplicará terapia psicoeducativa y habilidades sociales, y al grupo B recibirá un entrenamiento metacognitivo.

Estas terapias serán de tipo psicológico y no serán dañinas para Ud. Además serán completaría a las que Ud. ya recibe en el centro por sus psicólogos.

Por otra parte, cada sesión de terapia se aplicará a un grupo de 8 participantes y tendrá una duración de una hora dos veces por semana durante dos meses, noviembre del 2017 hasta mayo del 2018, aproximadamente serán 7 meses. Una de las desventajas que pudiera sentir Ud. sería la de venir aquí una hora de su tiempo y sentir aburrimiento o no sentir ganas de hacer las actividades que están programadas, pero como le comentado antes estas terapias no son dañinas para su salud, por lo que las ventajas que puede implicar para Ud. repercutirán en una mejor autonomía y poder de decisión para su vida diaria.

Nuestro programa de terapias consistirá en lo siguiente:

- 1.- Las habilidades sociales se consideran conductas o acciones que las personas hacemos cuando estamos con más personas y para resolver situaciones del día a día, como resolver un problema, como pedir información, etc.
- 2.- La psicoeducación: Aquí le informaremos a Ud. sobre la enfermedad a la que se enfrenta, y los cuidados que debe tener para una mejor calidad de vida en la que Ud. se sentirá mejor.
- 3.- El entrenamiento metacognitivo (EMC) se compone de ocho módulos y el objetivo del programa es enseñarles a reflexionar sobre sus pensamientos y creencias de una forma crítica, a cambiar y a ampliar su actual repertorio de solución de problemas y sus habilidades cognitivas y sociales, y por último entrenamiento de memoria.



ÁREA DE BIENESTAR DE LAS PERSONAS
Centro Dr. Esquerdo

DIPUTACIÓN DE ALICANTE	
FECHA	- 7 NOV. 2017
N.º DOC. INTERNO	42308
N.º DOC. SALIDA	895
CENTRO DOCTOR ESQUERDO	

Fecha: 3 de noviembre de 2017

Negociado.: Servicio.: Econ-admin.

S/Ref.: N/Ref.: JFA

Asunto.: Investigación Silvia Rosa Marín.

D^a. Silvia Rosa Marín Praderas.
Avda. Deportista Miriam Blasco
Nº 14, portal 2, piso 3º, puerta D.
C.P. 03540 ALICANTE

En relación con su solicitud, presentada el pasado día 2 de octubre, en la que solicitaba autorización para llevar a cabo una investigación en este Centro acerca de las alteraciones cognitivas y emocionales en pacientes con trastornos mentales graves y la aplicación de un tratamiento de rehabilitación cognitivo-conductual, me permito informarle que no existe ningún inconveniente por parte de este Centro en autorizar dicha investigación, para ello deberá seguir en todo momento las indicaciones del personal del mismo y deberá tener en cuenta que, una vez acabada la investigación, será necesario que nos proporcione un ejemplar de la misma para que esté a disposición de los profesionales de este Centro en la Biblioteca del mismo.

DIRECTOR DE ÁREA
SALUD MENTAL

Fdo.: José Luis Villar Malpica

ANEXO 7: AUTORIZACION JEFE DE SERVICIO

AUTORIZACIÓN DEL JEFE DE SERVICIO

Dr. Jose Luis Villar M., Jefe de Servicio de Psiquiatria Dr. Esquerdo

Declaro:

Que conozco cuanta documentación da base al proyecto de investigación "Altevarones Genitivas IMA", y cuyo investigador principal será el Dr. Silvia Narin P.

Que el investigador principal y el resto del equipo reúnen las características de competencia necesarias así como la metodología específica para que el estudio sea viable.

Que las instalaciones necesarias para la ejecución del proyecto son las idóneas.

Que autorizo la realización de este proyecto de investigación, en el servicio/sección de..... del servicio de Psiquiatria Dr. Esquerdo

En San Juan a 16 de Noviembre de 2017


Fdo. Dr. Jose Luis Villar Malpica
Jefe de Servicio de Psiquiatria Dr. Esquerdo