

PREDICCIÓN DE DETERIORO COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA: RETROSPECTIVA DE 31 AÑOS

Rosa Sanguino-Andrés¹, José A. López-Villalobos¹, Clara González-Sanguino², Emilio González-Pablos³, Mercedes Vaquero-Casado⁴
y María Victoria López-Sánchez⁵

¹*Servicio de Psiquiatría del Complejo Asistencial Universitario de Palencia, SACYL;*

²*Centro de Día Fuencarral, Comunidad de Madrid. ³Centro Socio-Sanitario Hermanas Hospitalarias, Palencia;*

⁴*Hospital Clínico Universitario de Valladolid;*

⁵*Universidad Santiago de Compostela (España)*

Resumen

Este trabajo pretende averiguar qué subpruebas de la "Escala de inteligencia de Wechsler para adultos" (WAIS) forman el modelo cognitivo más parsimonioso capaz de predecir el importante deterioro cognitivo presentado por pacientes con esquizofrenia en edades avanzadas. Evaluamos con el "Mini-examen cognoscitivo" (MEC-35) a un grupo de 30 mujeres institucionalizadas diagnosticadas de esquizofrenia que 31 años antes habían sido valoradas con el WAIS. Encontramos que el 53,3% de las pacientes muestran deterioro significativo y 31 años antes puntuaciones más bajas en todas las pruebas del WAIS. Estas diferencias eran significativas ($p < 0,05$) en todas las medidas de cociente intelectual. A través del análisis de regresión logística encontramos que el modelo cognitivo que mejor predicción hizo lo forman las subpruebas de Semejanzas, Rompecabezas y Aritmética del WAIS, clasificando el 96,7% de los casos y presentando excelente validez de criterio con una sensibilidad del 93,8% y especificidad del 100%. Concluimos que el aumento de deterioro cognitivo en pacientes ancianas con esquizofrenia parece asociarse con una baja inteligencia fluida previa.

PALABRAS CLAVE: *deterioro cognitivo, esquizofrenia, predicción.*

Abstract

The purpose of this study is to find out which tests from the Wechsler Intelligence Scale define the most detailed cognitive model that is able to predict the relevant cognitive impairment in elderly people with schizophrenia. A group of 30 institutionalised women who were diagnosed with schizophrenia were assessed with MEC-35; they had been previously assessed 31 years before using the WAIS. It was found that 53.3% of the patients showed significant cognitive impairment and 31 years ago their scores were lower in all the subtests from the WAIS. Those differences are significant ($p < .05$) in all of the IQ measurements. Throughout the logistical regression analysis we found that the cognitive model

that made the best prediction was produced from the following subtests: Similarities, Puzzles and Arithmetic, classifying 96.7% of the cases and showing an excellent criterion validity, a sensitivity of 93.8% and a 100% of specificity. We conclude that the increase of the cognitive impairment in elderly patients with schizophrenia seems to be associated with previous low fluid intelligence.

KEY WORDS: *cognitive impairment, schizophrenia, prediction.*

Introducción

La presencia de disfunción cognitiva en la esquizofrenia es un hecho plenamente aceptado en la actualidad, algunos autores (p. ej., Keefe, 2008), incluso, han defendido que el deterioro cognitivo forme parte de los criterios diagnósticos del trastorno. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su quinta edición (DSM-5) (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014), no lo contempla como tal, pero si considera su importancia refiriendo literalmente “las alteraciones de la cognición están presentes durante el desarrollo y preceden a la emergencia de las psicosis, conformando unos déficit cognitivos estables en la vida adulta” (p. 102) y añade “los déficit de la cognición pueden persistir cuando otros síntomas ya han remitido y contribuyen a la discapacidad que produce el trastorno” (p. 102).

Las funciones que tradicionalmente se refieren como más afectadas son atención, memoria y funciones ejecutivas (Penadés y Gastó, 2009). No obstante el DSM-5 especifica deterioro de la memoria declarativa, de la memoria de trabajo, del lenguaje y de otras funciones ejecutivas, además de una velocidad de procesamiento inferior, alteraciones en el proceso sensorial y en la capacidad inhibitoria, reducciones en la atención y déficit en la cognición social. También añade que este déficit a menudo persiste durante la remisión sintomática. El déficit cognitivo se ha convertido en un núcleo de interés en la investigación y en una importante diana terapéutica, así se ha promovido la elaboración de una batería de consenso específica, “MATRICS” (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) (Nuechterlein et al., 2008), para poder medir la eficacia de distintos tratamientos farmacológicos en estas disfunciones cognitivas.

A pesar de la gran atención que está mereciendo esta dimensión de la esquizofrenia, el origen, evolución y factores pronósticos de la disfunción cognitiva sigue generando controversia, entre otros motivos, porque sus características pueden ser muy diferentes. Algunos pacientes muestran un déficit estable a lo largo del tiempo, otros, pueden empeorar al llegar a una edad avanzada y hay pacientes que en sus últimos años de vida muestran un estado cognitivo compatible con un diagnóstico adicional de demencia.

Los estudios de deterioro en ancianos con esquizofrenia ofrecen cifras variables. Ciompi en 1980, a través del “Mini-examen cognoscitivo” (*Mini-Mental State Examination*, MMSE; Folstein, 1975), calculó que tendrían deterioro de moderado a grave más del 25% de pacientes ancianos crónicamente institucionalizados. Keefe y Fenton (2007), refieren que presentarían deterioro

significativo un 80% de ancianos con esquizofrenia. El porcentaje de pacientes que presentan esta evolución desfavorable, no está claro y aunque la demencia franca puede considerarse poco común en la esquizofrenia, parece que la proporción de personas que desarrollan demencia en etapas tardías de la vida es más elevada entre quienes tienen esquizofrenia que entre la población general (Radhakrishnan, Butler y Head, 2013). Un estudio más reciente, comparando ancianos de población general con pacientes con esquizofrenia de esas mismas edades, indica que el proceso de envejecimiento en esquizofrenia supone déficits más acusados que en la población general y que los déficits de los pacientes con esquizofrenia se intensifican con la edad (Miguel-de Diego, González-Pablos, Sanguino-Andrés, López-Villalobos y Paulino-Matos, 2017).

Tampoco se conoce con precisión la etiología concreta de esta demencia. Los estudios comparativos realizados sobre "demencia esquizofrénica" y demencia tipo Alzheimer, ofrecen una evolución y unos perfiles de rendimiento con más diferencias que similitudes y los análisis *post mortem* en pacientes con esquizofrenia no parecen apoyar la hipótesis de que estos dos estados compartan la etiopatogenia de la demencia tipo Alzheimer (Radhakrishnan *et al.*, 2013).

Lo cierto es que definir las características y evolución de la disfunción cognitiva en sujetos ancianos con esquizofrenia, es especialmente difícil debido a la confluencia de varios factores cognitivos. A la disfunción propia de la esquizofrenia, hay que añadir el deterioro fisiológico propio del envejecimiento, es necesario también considerar el impacto de las patologías médicas comórbidas, las interacciones entre todos estos factores, además de la comorbilidad por la posible aparición de demencias de otra etiología. Respecto a la evolución de esta disfunción, los estudios longitudinales, en general, abogan por la estabilidad de la misma con una posible acentuación del deterioro a partir de los 65 años (Friedman, 2001; Radhakrishnan, 2013; Rajji y Muslant, 2008), pero no parecen demostrar el deterioro progresivo, lineal e irreversible que auguraban Kraepelin (Bombin, 2004) y las teorías neurodegenerativas de la esquizofrenia, que si suelen defender, en general, los estudios transversales. El interés que despierta el tema, no es debido solamente a la posible mala evolución hacia cuadros de demencia. Se ha demostrado que tanto los factores cognitivos como los componentes de la cognición social parecen asociarse, más que la propia sintomatología clínica, con la funcionalidad del paciente con esquizofrenia (Fett *et al.*, 2011).

Facilitar la creación de nuevas estrategias y diseñar tratamientos específicos, que mejoren el abordaje de esta disfunción cognitiva, para prevenir la evolución hacia un posible estado de demencia y mejorar la funcionalidad del paciente hace necesario el conocimiento de las características y evolución de esta disfunción cognitiva.

Existen estudios sobre factores de pronóstico y evolución de la sintomatología de la esquizofrenia. El DSM-5 (APA, 2014) menciona entre los factores de riesgo y pronóstico la estacionalidad, el entorno socioeconómico, factores genéticos y fisiológicos etc., pero son escasos los estudios sobre la posible evolución y el pronóstico de los factores cognitivos específicamente. Los trabajos encontrados sobre factores predictores del deterioro cognitivo en la esquizofrenia, normalmente son estudios de primeros episodios y con pocos años de

seguimiento. Por ejemplo, González-Blanch (2009) intenta ver si la recuperación funcional global se puede predecir al año de un primer episodio psicótico, a través de variables cognitivas. Estudia factores sociodemográficos, neuropsicológicos, etc., en 131 pacientes, entre los cuales 97 presentan déficit funcionales, frente a 34 con buena recuperación funcional. Sus resultados indicaron que la atención sostenida y los síntomas negativos eran predictores significativos del buen funcionamiento global, pero la exactitud en la predicción no era igual de válida al clasificar a ambos grupos de pacientes.

Otro factor estudiado es el momento de comienzo de la enfermedad, aunque no hay un consenso claro (Sánchez, Zandío, Peralta y Cuesta, 2011). El inicio temprano parece predecir déficits más graves que el de aquellos pacientes con un inicio posterior (Bilder *et al.*, 1991). Para Rajji y Muslant (2009), en las esquizofrenias de inicio temprano se da un rendimiento inferior en aritmética, velocidad de procesamiento, memoria verbal, funciones ejecutivas y cociente intelectual (CI) total. Por otra parte, un comienzo tardío o muy tardío de la enfermedad parece augurar una evolución hacia un trastorno neurodegenerativo, hacia una demencia con características diferentes a la demencia tipo Alzheimer (Korner, Lopez, Lauritzen, Andersen y Kessing, 2009; Ojeda, Sánchez y Ramírez, 2006).

Otros autores relacionan la evolución del deterioro cognitivo a lo largo del tiempo con la evolución de la sintomatología. Así, Bozikas y Andreou (2011) defienden una estabilidad o incluso mejoría del rendimiento cognitivo a lo largo del tiempo con relación a la reducción de síntomas positivos, negativos o globales. Para Crow (1980) y Carpenter, Arango, Buchanan y Kirkpatrick (1999) la mayor afectación cognitiva se asocia con la sintomatología negativa y el mayor componente genético.

El tiempo de enfermedad sin tratamiento es otro factor estudiado. Amminger, Edwards, Harrigan y McGorry (2002) concluyen que el rendimiento inferior en las pruebas de Clave de números y Comprensión de la escala WAIS-R se asocia con un mayor periodo de enfermedad no tratada.

Las escalas de Wechsler, en sus distintas versiones, han sido utilizadas por varios autores para estudiar el proceso de deterioro con relación a la edad (Wilk *et al.*, 2005). La subprueba de Clave de números es la que mejor discrimina pacientes con esquizofrenia de sujetos controles y es un indicador válido de deterioro cognitivo en familiares de personas con esquizofrenia, así como un buen elemento diferenciador entre hermanos con alto riesgo de padecer el trastorno (Dikinson, Ramsey y Gold, 2007). Leeson *et al.* (2010) encontraron que un rendimiento bajo en esta subprueba, tras un primer episodio psicótico, es un factor de mal pronóstico respecto a la aparición o persistencia de síntomas negativos. Cuesta, Jalon, Campos y Peralta (2009), en un estudio con pacientes de primer episodio que no habían comenzado a recibir tratamiento antipsicótico, evaluados a los seis meses, encuentran que el perfil clínico está fuertemente relacionado con el rendimiento cognitivo en la evaluación basal y moderadamente influenciado por el peor rendimiento premórbido escolar y un menor CI.

El trabajo de Ayesa-Arriola *et al.* (2013), realizado también con pacientes de primer episodio y con un seguimiento a tres años, defiende que ninguna variable

sociodemográfica ni clínica estudiada, predecía el deterioro, a excepción del CI premórbido, la memoria verbal y la destreza motora. Estos factores resultaron predictores significativos, en su estudio de regresión, clasificando correctamente al 79,6% de los pacientes.

Las medidas de CI en esquizofrenia han sido estudiadas por varios autores con relación a distintos aspectos del trastorno. Woodberry, Giuliano y Seidman (2008), en un metaanálisis, concluyen que años antes de la aparición de síntomas psicóticos, los individuos con esquizofrenia, tienen una media de las puntuaciones de CI, aproximadamente media desviación típica por debajo de la de individuos controles sanos. También Khandaker, Barnett, White y Jones (2011) encontraron que un bajo CI premórbido puede sugerir un mayor riesgo de padecer esquizofrenia. Cannon *et al.* (2002) también defiende la presencia de déficits cognitivos durante la infancia y adolescencia en sujetos que desarrollan esquizofrenia. En un estudio anterior sobre evolución del funcionamiento cognitivo (Sanguino-Andrés, López-Villalobos *et al.*, 2015) no contábamos con CI premórbido, pero nosotros también hemos encontrado un CI de inicio más bajo que en población general en estos pacientes. El bajo CI premórbido se ha considerado un predictor fiable en 10 años del resultado funcional de los pacientes (Van Winkel *et al.*, 2007).

Todo lo mencionado hace evidente la necesidad de un buen conocimiento de las características y evolución del perfil de funcionamiento cognitivo de los pacientes para poder facilitar la creación de nuevas estrategias y tratamientos específicos para mejorar el abordaje de esta disfunción cognitiva, con el objeto de intentar prevenir la evolución hacia un posible estado de mayor deterioro global o demencia y, no menos importante, para mejorar la funcionalidad y calidad de vida del paciente.

El objetivo de nuestra investigación es estudiar el modelo predictivo cognitivo (basado en las pruebas del WAIS) más parsimonioso capaz de predecir deterioro cognitivo en la esquizofrenia después de 31 años de evolución.

Método

Participantes

La muestra se compone de 30 mujeres institucionalizadas cuya media de edad era de 73,70 años ($DT= 7,67$). El 90% estaban solteras, el 6,6% casadas y el 3,3% célibes. El 86,6% tenía estudios primarios, el 6,6% no sabían leer ni escribir y del 6,6% se desconoce. El tiempo medio de institucionalización era de 47 años ($DT= 10,88$) y la edad media de inicio de la esquizofrenia de 22 años ($DT= 6,03$). Tan solo había una paciente con un "comienzo tardío" de la enfermedad. El número medio de medicaciones tomadas es de 4,33 ($DT= 1,74$) y las más frecuentes son antipsicóticos de segunda generación (80%), antipsicóticos de primera generación (49,9%) y benzodiazepinas (33,3%). Estos datos se registran en el mismo momento en que se mide el nivel de deterioro durante la segunda evaluación.

Los diagnósticos según CIE-10 eran esquizofrenias de tipo paranoide 40%, residual 27%, simple 20%, hebefrenia 10% y catatónica 3%. Todas las pacientes

forman un grupo muy homogéneo, con sintomatología esquizofrénica muy grave y crónica, resistente a distintas intervenciones farmacológicas y con intentos de externalización fracasados. Todas ellas han vivido en el mismo entorno emocional, con la misma supervisión y control profesional, que aseguraba el cumplimiento terapéutico. En definitiva, estas pacientes han pasado prácticamente toda su vida en una institución psiquiátrica, que la mayor parte del tiempo fue solo para mujeres y con muy escasos contactos familiares.

Instrumentos

- a) “Escala de inteligencia de Wechsler para adultos” (*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS; Wechsler, 1970). Esta escala permite valorar “la inteligencia total” (CIT) o capacidad cognitiva general. Este índice está dividido en dos grupos de subpruebas, las que valoran la inteligencia verbal (CIV), es decir, la adquisición y utilización del lenguaje y la habilidad cognitiva verbal, a través de seis subpruebas: Información, Comprensión, Aritmética, Semejanzas, Vocabulario y Dígitos; y las que valoran la inteligencia manipulativa o de ejecución” (CIM), mediante tareas de tipo perceptivo y manipulativo, a través de otras cinco subpruebas: Figuras incompletas, Clave de números, Cubos, Historietas y Rompecabezas. Los índices de fiabilidad por el procedimiento de “las dos mitades” en los cocientes intelectuales verbal, manipulativo y total fueron de 0,96, de 0,93-0,94 y de 0,97, respectivamente.
- b) “Mini-examen cognoscitivo” (*Mini-Mental State Examination*, MMSE; Folstein, 1975). Se utilizó la versión española (MEC-35) de Lobo *et al.* (1979). Explora las siguientes áreas cognitivas: orientación temporal y espacial, memoria inmediata, atención y cálculo, memoria diferida, lenguaje y praxis. El deterioro de funciones cognoscitivas se ha medido utilizando el punto de corte para pacientes geriátricos de 23/24. Se consideró deterioro en aquellas pacientes que tenían una puntuación ≤ 23 y ausencia de deterioro con puntuaciones ≥ 24 . El instrumento presenta adecuada fiabilidad test/retest y validez de criterio, confirmándose el punto de corte para deterioro cognoscitivo que se requiere para el diagnóstico de demencia en 23/24 (sensibilidad= 89,8%; especificidad= 83,9%, área bajo la curva AUC= 0,926).

Procedimiento

Los casos reclutados por muestreo consecutivo fueron evaluados mediante el WAIS en 1981 y transcurridos 31 años fueron evaluados mediante el MEC-35, contrastando pacientes con deterioro y sin deterioro. Se trata de un estudio observacional y analítico, con una perspectiva longitudinal.

Análisis de datos

Se utilizaron estadísticos descriptivos y exploratorios. Siempre que fue necesario estudiar asociación o diferencias entre medidas de las diferentes variables se consideró un nivel de significación $\leq 0,05$. Los intervalos de confianza

utilizados en las estimaciones tendrán un nivel de confianza del 95%. Para contrastar diferencias de medias se utilizó la prueba de ANOVA de un factor (deterioro MEC-35) con cada una de las subpruebas del WAIS.

Mediante regresión logística (RL) se buscó el modelo más parsimonioso con las subpruebas del WAIS (variables predictoras) que permitiera predecir el deterioro cognitivo (variable criterio) valorado a través de MEC-35. La significación del modelo utiliza la prueba de la razón de verosimilitud, a través del estadístico chi-cuadrado. La significación de los parámetros del modelo se realizó a través del test de Wald. Las estimaciones de máxima verosimilitud fueron estimadas para cada factor del modelo en las que se determinaron las *odds ratio* (IC 95%).

En el modelo predictivo se realizó una selección de variables mediante un proceso de sucesión por pasos hacia adelante utilizando la prueba de la razón de verosimilitud y culminando el proceso cuando se alcanza la máxima discriminación en la variable criterio. Se analizó la validez del modelo a través del análisis de la calibración (prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow) y discriminación, controlando la colinealidad mediante el análisis de la tolerancia y el factor de inflación de la varianza. Para valorar la discriminación, se utilizaron curvas ROC para encontrar el mejor punto de corte de la formulación derivada de la RL.

Resultados

En la tabla 1 se incluye una breve descripción de los datos sociodemográficos y clínicos más relevantes, comparando diferencialmente las pacientes con y sin deterioro cognitivo, valoradas mediante el MEC-35. En todas las variables (edad, tiempo de institucionalización, edad de inicio de la esquizofrenia, número de medicaciones, tipo de medicación o tipo de esquizofrenia), observamos ausencia de diferencias significativas entre las pacientes que presentan y no presentan deterioro.

Tabla 1

Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con esquizofrenia con y sin deterioro cognitivo, valoradas mediante el MEC-35

Variables	Total (N= 31) M (DT)	Deterioro (n= 16) M (DT)	No deterioro (n= 15) M (DT)	t (p)
Edad (años)	73,70 (7,67)	75,13 (6,87)	72,07 (8,45)	1,09 (0,285)
Tiempo de institucionalización (años)	47 (10,88)	48,56 (10,59)	45,21 (11,32)	0,83 (0,410)
Edad de inicio de esquizofrenia (años)	22 (6,03)	22,94 (7,84)	20,93 (2,81)	0,90 (0,372)
Nº medicaciones	4,33 (1,74)	4,25 (1,57)	4,43 (1,98)	0,275 (0,786)
Tipo de esquizofrenia		n (%)	n (%)	χ^2 (p)
Paranoide		5 (16,6)	7 (23,3)	1,094 (0,296)
No paranoide		11 (36,6)	7(23,3)	
Residual		6 (20)	2 (6,6)	2,058 (0,226)
No residual		10(33,3)	12(40)	

Variables	Total (N= 31) M (DT)	Deterioro (n= 16) M (DT)	No deterioro (n= 15) M (DT)	t (p)
Simple No simple		2 (6,6) 14 (46,6)	4 (13,3) 10 (33,3)	1,205 (0,378)
Benzodiacepinas Si No		4 (13,3) 12 (40)	6 (20) 8 (26,6)	1,047 (0,442)
Antipsicóticos 1ª generación Si No		7 (23,3) 9 (30)	8 (26,6) 6 (20)	0,536 (0,715)
Antipsicóticos 2ª generación Si No		12 (40) 4 (13,3)	12 (40) 2 (6,6)	0,536 (0,657)

Nota: * $p \leq 0,05$.

En la tabla 2 se observan las medias y desviaciones típicas obtenidas en las subpruebas del WAIS constatando la existencia de diferencias significativas entre quienes muestran deterioro cognitivo y quienes no (valorado mediante el MEC-35, 31 años después). En todos los casos comprobamos que las pacientes con deterioro, 31 años antes tenían puntuaciones más bajas en todas las subpruebas del WAIS. Estas diferencias eran significativas ($p < 0,05$) en CIT, CIV, CIM y en las subpruebas de Semejanzas, Aritmética, Dígitos, Figuras incompletas, Historietas, Cubos y Rompecabezas, pero no en Información, Vocabulario y Comprensión, pruebas vinculadas al factor de comprensión verbal. En la figura 1 se observan con claridad estas dimensiones.

Tabla 2

ANOVA de un factor (presencia/ausencia de deterioro) en pacientes con esquizofrenia evaluadas con la "Escala de inteligencia de Wechsler para adultos" (WAIS)

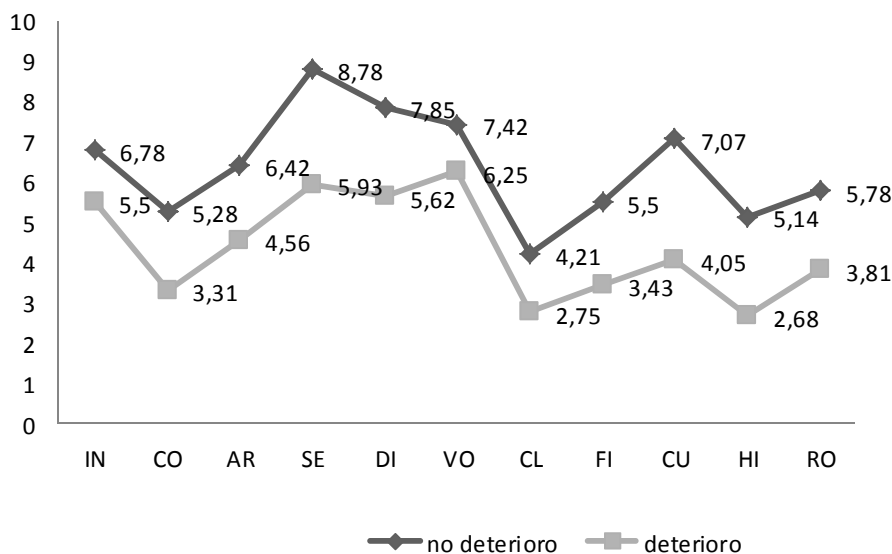
Subpruebas del WAIS	Deterioro MEC-35	M	DT	F	p
CIT	No deterioro	74,35	6,87	16,94	0,000
	Deterioro	59,93	11,40		
CIV	No deterioro	79,28	7,49	12,56	0,001
	Deterioro	66,87	11,05		
CIM	No deterioro	73,85	7,60	16,66	0,000
	Deterioro	60,12	10,37		
Información	No deterioro	6,78	1,71	2,49	0,125
	Deterioro	5,50	2,58		
Semejanzas	No deterioro	8,78	1,42	12,53	0,001
	Deterioro	5,93	2,69		
Aritmética	No deterioro	6,42	2,06	8,73	0,006
	Deterioro	4,56	1,36		
Vocabulario	No deterioro	7,42	1,60	2,37	0,131
	Deterioro	6,25	2,43		
Comprensión	No deterioro	5,28	2,55	3,98	0,055
	Deterioro	3,31	2,82		

Subpruebas del WAIS	Deterioro MEC-35	M	DT	F	p
Dígitos	No deterioro	7,85	2,47	5,32	0,028
	Deterioro	5,62	2,77		
Figuras incompletas	No deterioro	5,50	2,31	6,37	0,017
	Deterioro	3,43	2,15		
Historietas	No deterioro	5,14	1,23	13,24	0,001
	Deterioro	2,68	2,24		
Cubos	No deterioro	7,07	1,97	7,47	0,010
	Deterioro	4,50	2,98		
Rompecabezas	No deterioro	5,78	1,71	7,91	0,008
	Deterioro	3,81	2,07		
Claves	No deterioro	4,21	1,25	6,11	0,019
	Deterioro	2,75	1,87		

Nota: WAIS= "Escala de inteligencia de Wechsler para adultos"; CIT= cociente intelectual total CIV= cociente intelectual verbal; CIM= cociente intelectual manipulativo; MEC-35= "Mini-examen cognoscitivo".

Figura 1.

Subpruebas de la "Escala de inteligencia de Wechsler para adultos" (WAIS) en pacientes con y sin deterioro cognitivo



Nota: IN= Información; CO= Comprensión; AR= Aritmética; SE= Semejanzas; DI= Dígitos; VO= Vocabulario; CL= Clave de números; FI= Figuras incompletas; CU= Cubos; HI= Historietas; RO= Rompecabezas.

En la tabla 3 se muestran los resultados del análisis de regresión logística valorando cada una de las dimensiones del WAIS como variables predictoras y la presencia de deterioro como variable criterio. La tabla se acompaña de la capacidad discriminativa para el deterioro de cada una de estas dimensiones

considerando un punto de corte de 0,5 en la fórmula de regresión logística. La mayor capacidad discriminativa para deterioro se encuentra en la prueba de Semejanzas que consigue clasificar un 80% de los casos. De mayor a menor capacidad discriminativa, considerando la existencia de significación, podemos secuenciar las pruebas de la siguiente manera: Semejanzas > Historietas, Cubos > Aritmética, Dígitos, Figuras incompletas > Rompecabezas > Clave de números. En todos los casos el incremento de puntos en cada una de las subpruebas disminuye la probabilidad de deterioro, en mayor o menor medida según se puede observar en las *odds ratio* de la tabla 2 (Semejanzas > Historietas > Aritmética > Clave de números > Rompecabezas > Cubos > Figuras incompletas > Dígitos). El CI manipulativo clasifica mejor el deterioro que el CI verbal y mejor que ambos el CI total (tabla 3).

A continuación observamos los modelos que mejor predicen deterioro cognitivo. En la tabla 4 se presenta el modelo predictor I de deterioro en la esquizofrenia que incluye las variables Semejanzas, Historietas y Aritmética, en las que el aumento de puntuación disminuye la probabilidad de deterioro. Apreciamos excelente validez del modelo predictivo de regresión logística valorando la calibración y discriminación. Mediante la prueba del logaritmo del cociente de verosimilitud observamos que el modelo completo es significativo, $\chi^2 = 27,63$; $p < 0,000$. Apreciamos excelente bondad de ajuste de los datos por la prueba de Hosmer – Lemeshow, $\chi^2 = 0,893$; $p = 0,999$, el modelo explica el 80,4% de la varianza del deterioro (R^2 de Nagelkerke) y la tabla de clasificación indica un 93,3 % de casos bien clasificados (sensibilidad= 93,8%; IC 95%: 78,76%-100%; especificidad= 92,9%; IC 95%: 75,80%-100%), utilizando un valor de corte la probabilidad de 0,51 (estimada mediante el análisis de la curva ROC), para considerar el caso de deterioro correctamente clasificado. La formulación que permite clasificar los casos de esquizofrenia como positivos de deterioro cuando se supera el valor de 0,51 y negativos con una probabilidad inferior, es: $1/1 + e^{-[31,94 + (-2,16 * semejanzas) + (-1,71 * aritmética) + (-1,11 * historietas)]}$.

En la tabla 5 se presenta el modelo predictor II de deterioro en la esquizofrenia que incluye las variables Semejanzas, Rompecabezas y Aritmética, en las que el aumento de puntuación disminuye la probabilidad de deterioro. Apreciamos validez del modelo predictivo de regresión logística valorando la calibración y discriminación. Mediante la prueba del logaritmo del cociente de verosimilitud observamos que el modelo completo es significativo, $\chi^2 = 27,17$; $p = 0,000$. Apreciamos excelente bondad de ajuste de los datos por la prueba de Hosmer – Lemeshow, $\chi^2 = 11,383$; $p = 0,181$, el modelo explica el 79,6% de la varianza del deterioro (R^2 de Nagelkerke) y la tabla de clasificación indica un 96,7 % de casos bien clasificados (sensibilidad= 93,8%; IC 95%: 77,38%-100%; especificidad= 100%; IC95%: 96,67%-100%), utilizando un valor de corte la probabilidad de 0,56 (estimada mediante el análisis de la curva ROC), para considerar el caso de deterioro correctamente clasificado. La formulación que permite clasificar los casos de esquizofrenia como positivos de deterioro cuando se supera el valor de 0,56 y negativos con una probabilidad inferior, es: $1/1 + e^{-[30,82 + (-2,32 * semejanzas) + (-1,48 * aritmética) + (-0,86 * rompecabezas)]}$.

Tabla 3
 Regresión logística con las subpruebas de la "Escala de inteligencia de Wechsler para adultos" (WAIS) para predecir el deterioro cognitivo evaluado con el "Mini-examen cognoscitivo" (MEC-35)

Variables	ET	Wald	g/	p	Exp(B)	IC 95 % EXP(B)		Clasificación
						Inferior	Superior	
CI total	0,090	6,068	1	0,01	0,802	0,673	0,956	80
CI verbal	0,059	6,304	1	0,01	0,863	0,770	0,968	66,7
CI manipulativo	0,096	6,092	1	0,014	0,789	0,653	0,952	76,7
Información	0,187	2,276	1	0,13	0,754	0,522	10,088	50
Comprensión	0,147	3,449	1	0,06	0,761	0,570	10,015	70
Semejanzas	0,467	6,018	1	0,01	0,318	0,127	0,794	80
Aritmética	0,288	5,481	1	0,01	0,510	0,290	0,896	70
Dígitos	0,166	4,100	1	0,043	0,714	0,516	0,989	70
Vocabulario	0,222	2,050	1	0,15	0,728	0,471	1,124	66,7
Clave de números	0,308	4,212	1	0,040	0,532	0,291	0,972	60
Figuras incompletas	0,189	4,847	1	0,028	0,660	0,456	0,955	70
Cubos	0,190	5,012	1	0,025	0,653	0,450	0,948	73,3
Historietas	0,314	6,242	1	0,01	0,456	0,247	0,844	73,3
Rompecabezas	0,280	4,948	1	0,02	0,537	0,310	0,929	66,7

Tabla 4
Modelo cognitivo I predictor de deterioro en esquizofrenia

Variables	B	ET	Wald	gl	p	Exp(B)	IC 95 % EXP(B)	
							Inferior	Superior
Semejanzas	-2,160	1,236	3,054	1	0,081	0,115	0,010	1,300
Aritmética	-1,713	0,997	2,953	1	0,086	0,180	0,026	1,272
Historietas	-1,115	0,779	2,049	1	0,152	0,328	0,071	1,509
Constante	31,944	17,487	3,337	1	0,068	--	--	--

Tabla 5
Modelo cognitivo II predictor de deterioro en esquizofrenia

Variables	B	ET	Wald	gl	p	Exp(B)	IC 95 % EXP(B)	
							Inferior	Superior
Semejanzas	-2,323	1,093	4,515	1	0,034	0,098	0,011	0,835
Aritmética	-1,484	0,795	3,485	1	0,062	0,227	0,048	1,077
Rompecabezas	-0,868	0,600	2,096	1	0,148	0,420	0,130	1,360
Constante	30,826	14,252	4,678	1	0,031	--	--	--

Discusión

Nuestros primeros datos indican que el grupo de pacientes con deterioro cognitivo significativo, siguiendo los criterios propuestos, lo forman el 53% de nuestra pequeña muestra. Este porcentaje está dentro de lo que se podría esperar, dadas las características del grupo estudiado (Ciompi, 1980; Keefe, 2007; Radhakrishnan, 2013).

Sí resulta novedoso que los resultados indiquen que cuanto menor es el CI peor es la evolución a nivel cognitivo, lo que en absoluto contradice los resultados de los estudios predictivos más recientes mencionados (p. ej., Ayesa-Arriola de 2013), añadiendo un elemento más de mal pronóstico, a los trabajos que mantienen que el bajo CI premórbido, además de su negativo valor intrínseco, se asocia con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia (Khandaker, 2011).

Este resultado sugiere que la capacidad intelectual pobre refleja la existencia de déficits cognitivos previos a la aparición de la sintomatología clínica, augurando además, una peor evolución a nivel cognitivo en este tipo de pacientes.

Se desconocen los elementos del trastorno o coadyuvantes que determinan que el paciente tenga una evolución benigna, en la que el deterioro no supere la pérdida cognitiva propia de la edad o, por el contrario, una evolución en la que aparezca un importante y significativo deterioro cognitivo. Vemos que las variables sociodemográficas y clínicas más relevantes no ofrecen diferencias significativas entre las pacientes que presentan deterioro y las que no lo hacen.

Analizando el valor de algunos de los factores que pueden ayudar a esclarecer los elementos que pueden influir en la evolución, favoreciendo o protegiendo del deterioro cognitivo, comenzamos por la edad y vemos que esta variable no es determinante ya que afecta por igual a las pacientes de ambos grupos, del grupo que si muestran deterioro significativo y del que no muestran ese deterioro. Todas

las pacientes superaban los 65 años, una edad considerada un punto de corte en el que el impacto del deterioro fisiológico provoca esa mayor caída del rendimiento cognitivo (Friedman, 2001; Radhakrishnan, 2013; Rajji y Muslant, 2008).

Otro factor a considerar cuando se habla del rendimiento cognitivo es la gravedad de la esquizofrenia. Todas las pacientes estudiadas, presentan una sintomatología muy grave, crónica, sin periodos intercríticos libres de síntomas. Con las pacientes de ambos grupos, las que presentan deterioro significativo y las que no lo presentan, se han utilizado diferentes opciones farmacológicas y se han intentado otras medidas terapéuticas alternativas a la institucionalización, como son externalización a pisos protegidos, a domicilio familiar, etc., resultando infructuosas.

El curso de la esquizofrenia es otro factor que podría ser determinante en la futura aparición de deterioro cognitivo grave. Las teorías neurodegenerativas de la esquizofrenia defienden un deterioro cognitivo progresivo e irreversible, pero no es esa la evolución que vemos en nuestras pacientes. Por trabajos anteriores (Sanguino-Andrés *et al.*, 2016), sabemos que el curso del trastorno del grupo de pacientes que más se deteriora es tan variable como el grupo de pacientes que no se deteriora.

No sabemos qué elementos determinan que se mantenga un aceptable funcionamiento cognitivo, pero nuestro trabajo si nos permite conocer qué habilidades cognitivas se asocian con ese peor funcionamiento, o cuales podrían “proteger” de una mala evolución. Analizando el modelo de regresión logística, las subpruebas con mayor capacidad de predicción de deterioro son, de mayor a menor capacidad discriminativa considerando la existencia de significación: Semejanzas > Historietas, Cubos > Aritmética, Dígitos, Figuras incompletas > Rompecabezas > Clave de números.

Resulta curioso que Semejanzas, la prueba que más capacidad discriminativa tiene para predecir el deterioro cognitivo, forme parte del mismo entorno cognitivo (el índice de comprensión verbal) que aquellas que tienen menor asociación con el deterioro futuro, aun formando parte del mismo índice, como son Información, Comprensión y Vocabulario. Parece claro que aunque Semejanzas forme parte de este índice, no es específicamente la habilidad verbal la que parece estar “protegiendo” al sujeto de un mayor deterioro futuro, puesto que otras pruebas que componen este mismo índice, como Vocabulario, Comprensión e Información no lo predicen significativamente. En cambio Historietas, Aritmética, Cubos y Rompecabezas si presentan esa asociación significativa con el futuro deterioro cognitivo, ¿quizás debido al componente de inteligencia fluida que tiene Semejanzas y comparte con estas subpruebas, que si se asocian significativamente?, ¿quizás es el componente de razonamiento el que actúa como escudo protector?, ¿es la capacidad de abstracción? Con este grupo de pacientes, en trabajos anteriores (Sanguino-Andrés, Cámara-Barrio *et al.*, 2015), hemos podido constatar que la capacidad de ofrecer respuestas con elaboraciones abstractas, ante estímulos como los que se ofrecen en el test proyectivo Rorschach, va asociada con un mejor rendimiento en todas las pruebas de la escala de Wechsler.

Señalamos por otra parte, que Semejanzas valora comprensión verbal, pensamiento abstracto, razonamiento, presenta aspectos de inteligencia cristalizada y de inteligencia fluida. En población general, en esta prueba el rendimiento aumenta hasta los 45-54 años, pero a medida que aumenta la edad decrece más rápidamente que el resto de pruebas que forman el índice de comprensión verbal, es una subprueba con un importante componente de inteligencia fluida que el resto de subpruebas que forman ese índice no tiene. Añadimos además, que el resto de pruebas que si resultan significativas en su asociación con el futuro deterioro, como Historietas, Rompecabezas o Aritmética, también tiene un importante componente de inteligencia fluida (Kaufman y Lichtenberger, 1999).

Semejanzas también parece ser clave en el trabajo de Zakzanis (2003) sobre diferencias neuropsicológicas entre demencia tipo Alzheimer y esquizofrenia de inicio tardío, la cual recordamos parece estar asociada con la mayor posibilidad de desarrollar demencia en edad avanzada (Korner, 2009, Ojeda *et al.*, 2007). Zakzanis encontró que la subescala de Semejanzas del WAIS-R era de las más sensibles a la hora de diferenciar entre ambos grupos, mostrando una puntuación más baja en el grupo de esquizofrenia tardía que en el de Alzheimer.

Nuestros resultados, tampoco defienden que de forma exclusiva estas subpruebas tengan un peso mayor del denominado "factor g", ya que Semejanzas si tiene un buen componente del mismo (0,79), pero Vocabulario (0,83) e Información (0,79) (Kaufman, 1999), pruebas que no ofrecen buena capacidad de predicción, también lo tienen. Este constructo, "psychometric g", fue estudiado por Dickinson (2004), en esquizofrenia, en su búsqueda de dominios cognitivos independientes, que pudieran ser marcadores pronósticos o dianas terapéuticas para la esquizofrenia y lo hizo a través de las escalas de inteligencia y memoria de Wechsler. El autor concluye que esta estructura cognitiva latente, el denominado "factor g", es mayor en pacientes con esquizofrenia que en controles sanos, lo que no contradice lo encontrado en nuestro trabajo. En él vemos que todas las subpruebas que predicen de forma significativa un aumento de futuro deterioro tienen un buen componente de "factor g", como no podía ser de otra manera, pero también vemos que no es una característica clave de estas subpruebas a la hora de predecir deterioro futuro, puesto que lo tienen igualmente elevado las pruebas que no se asocian con un futuro deterioro. Podríamos deducir por tanto, que las capacidades asociadas a este concepto, inteligencia fluida, son las que "protegen" del aumento del deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia en edades avanzadas. Dejamos en el aire los interrogantes en torno a la relación que existe entre estos dos factores, ¿existe relación de causalidad entre ellos?, ¿son simplemente factores coincidentes?

Respecto a los modelos que mejor predicen el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia, el modelo I formado por las subpruebas de Semejanzas, Historietas y Aritmética clasifica correctamente el 93% de los casos y el modelo II formado por Semejanzas, Rompecabezas y Aritmética clasifica correctamente el 96% de los casos. Señalamos que tanto Aritmética, como Rompecabezas e Historietas, tienen un importante componente de inteligencia fluida. El modelo que ofrece el mayor porcentaje, a la hora de clasificar a los

pacientes, es el que tiene las subpruebas con más carga en inteligencia fluida, el modelo II. Sin embargo, en el modelo I, la subprueba de Historietas, que tiene componente de inteligencia cristalizada y fluida, orienta sobre “la inteligencia o picardía social” del sujeto, aproximándose a parte del concepto de cognición social tan importante en la evaluación de la funcionalidad de los pacientes con esta enfermedad. Por tanto, cualquiera de estos dos modelos ofrece un buen recurso a la hora de valorar el diseño de programas de rehabilitación dirigidos a la prevención del deterioro de estas funciones cognitivas, lo que satisfaría el objetivo útil de este trabajo, la elaboración de programas de estimulación cognitiva que prevengan o maten el deterioro final que se da en algunos pacientes con esquizofrenia en edades avanzadas.

No es el objetivo de nuestro trabajo analizar las distintas posibilidades de intervención en rehabilitación cognitiva, ni el valor de las mismas, pero si queremos recordar que varios estudios demuestran la superioridad de la rehabilitación cognitiva frente a los psicofármacos (Wykes y Spaulding 2011). También queremos mencionar las conclusiones extraídas por García-Fernández, Lahera-Forteza, Dompablo-Tobar, Torío-Palmero y Rodríguez-Jiménez (2016), en su reciente publicación, respecto a la rehabilitación cognitiva, los estudios sugieren que los resultados sobre el rendimiento cognitivo, independientemente de la metodología aplicada, son equivalentes, pero se indica mayor eficacia a nivel funcional en los programas amplios que no se centran exclusivamente en la práctica repetida de funciones cognitivas específicas y que consideran a la hora de diseñar las estrategias, que éstas favorezcan los procesos de generalización. La importancia de los factores de cognición social, tan relevantes como los neurocognitivos en la funcionalidad del paciente (Fett *et al.*, 2011), hacen necesario considerar los avances realizados en el entrenamiento de habilidades sociales en esquizofrenia (Rus-Calafell, Gutierrez-Maldonado, Ribas-Sabaté y Lemos-Giráldez, 2014). Al hilo de nuestros resultados, dejamos en el aire la sugerencia de una intervención temprana en las dimensiones cognitivas que impliquen procesos de abstracción, razonamiento, etc., dentro de esos programas amplios recomendados, que puedan prevenir la pérdida o empobrecimiento de esas capacidades clave y favorecer el mejor funcionamiento cognitivo del paciente, previniendo su deterioro futuro.

A modo de conclusión final diríamos que las pacientes con esquizofrenia, que con el transcurso del tiempo llegan a presentar un importante nivel de deterioro, compatible en muchos casos, con un diagnóstico adicional de demencia, presentan previamente una mayor disfunción en rendimientos cognitivos vinculados a la “inteligencia fluida”, es decir, al potencial básico del individuo, al más ligado al componente biológico. La existencia de bajas puntuaciones previas en las pruebas de inteligencia fluida y la posterior asociación con un mayor deterioro cognitivo estaría en la línea de la teoría del neurodesarrollo de la esquizofrenia.

La limitación más importante que presenta nuestro trabajo es la que se produce por la exclusividad de sexo femenino, el reducido tamaño de la muestra y la situación de institucionalización. No obstante esta condición de institucionalización tiene, a su vez, un aspecto positivo, pues se trata de una

muestra muy homogénea y representa pacientes con unas características muy definidas, inmersas crónicamente en un entorno y en unas condiciones ambientales irrepitibles, gracias a la evolución de nuestra Sanidad. También hubiera sido deseable haber podido controlar variables de tipo somático, problemas vasculares, por ejemplo, u otros problemas orgánicos que pueden estar incidiendo de forma definitiva en la aparición del deterioro que presenta este grupo de pacientes en edades avanzadas.

Referencias

- Asociación Americana de Psiquiatría (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5), (5ª ed.) Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Amminger, G. P., Edwards, J., Brewer, W. J., Harrigan, S. y McGorry, P. D. (2002). Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 54, 223-230.
- Ayesa-Arriola, R., Pérez-Iglesias, R., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pardo-García, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J. L y Crespo-Facorro, B. (2013). Predictors of neurocognitive impairment at 3 years after a first episode non affective psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 3, 23-28.
- Bilder, R. M., Lipschutz-Broch, L., Reiter, G., Geisler, S., Mayerhoff, D. y Lieberman, J. A. (1991). Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5, 198-199.
- Bombin, I. (2004). *Análisis de la evolución de los déficit cognitivos en la esquizofrenia: un estudio neuropsicológico transversal*. Tesis doctoral no publicada, Universidad de Deusto, España.
- Bozikas, V. P. y Andreou, C. (2011). Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45, 93-108.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M. y Pulton, R. (2002). Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 59, 449-456.
- Carpenter, W., Arango, C., Buchanan, R. y Kirkpatrick, B. (1999). Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research. *Biological Psychiatry*, 46, 352-360.
- Ciampi, I. (1980). Catmnesic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophrenia Bulletin*, 6, 606-18.
- Crow, T. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal*, 280, 66-68.
- Cuesta, M. J., Jalon, E. G., Campos, M. S. y Peralta, V. (2009). Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 194, 439-445.
- Dickinson, D., Iannone, V. N., Wilk, C.M. y Gold, J. M. (2004). General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55, 826-33.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E. y Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 532-542.
- Fett, A. K., Viechtbauer, W., Domínguez, M. D., Penn, D. L., Van Os, J. y Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35, 573-588.

- Friedman, J. I., Harvey, P. D., Coleman, T., Moriarty, P. J., Bowie, C., Parrella, M. y Davis, K. L. (2001). Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1441-1448.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. y Mc Hugh, P. R. (1975). "Minimental State": A practical guide for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- García-Fernández, L., Lahera-Forteza, G., Dompablo-Tobar, M., Torío-Palmero, I. y Rodríguez-Jiménez, R. (2016). Rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia. En J. L. Santos-Gómez, E. M. Sánchez-Morla y A. I. Aparicio-León (dirs.), *Esquizofrenia: tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos* (pp. 248-270). Barcelona: Glosa.
- González-Blanch, C., Pérez-Iglesias, R., Pardo-García, G., Rodríguez-Sánchez, J. M., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J. L. y Crespo-Facorro, B. (2009). Prognostic value of cognitive functioning for global functional recovery in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 40, 935-944.
- Kaufman, A. S. y Lichtenberger, E.O. (1999). *Claves para la evaluación con el WAIS-III*. Madrid: TEA.
- Keefe R. S. E. y Fenton W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin*, 33, 912-920.
- Keefe, R. S. E. (2008) ¿Debe incluirse el deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia? *World Psychiatry*, 6, 1.
- Khandaker, G. M, Barnett, J. H, White, I. R y Jones, P.B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premórbido intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 132, 220-227.
- Korner, A., Lopez, A. G., Lauritzen, L., Andersen, P. K y Kessing, L. V. (2009) Late and very-late first contact schizophrenia and the risk of dementia-a nationwide register based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 61-7.
- Leeson, V. C., Barnes, T. R. E., Harrison, M., Matheson, E., Harrison, I., Mutsatsa, S. H. y Joyce, E. M. (2010). The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 400-409.
- Lobo, A., Ezquerra, J., Gómez Burgada, F., Sala, J. M. y Seva-Díaz, A. (1979). El Mini-examen cognoscitivo. Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 7, 189-202.
- Miguel-de Diego, N., González-Pablos, E., Sanguino-Andrés, R., López-Villalobos, J. A. y Paulino-Matos, P. M. (2017). Curso y envejecimiento en la esquizofrenia institucionalizada: comparación de perfiles de rendimiento cognitivo. *Behavioral Psychology/Psicología Conductual*, 25, 259-274.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S. E., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., Zalcman, S. y Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: test selection, reliability, and validity. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 203-213.
- Ojeda, N., Sánchez, P. y Ramírez, I. (2006). Evolución del deterioro cognitivo en la esquizofrenia. En N. Ojeda, J. Escurra y M. Gutierrez-Fraile (dirs.), *Neurocognición en esquizofrenia* (pp. 69-94). Madrid: Aula Médica.
- Ojeda, N., Sánchez, P., Elizagárate, E., Yolter, A. B., Ezcurra, J. y Ramírez, I. (2007). Evolución de los síntomas cognitivos en la esquizofrenia: una revisión de la literatura. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35, 263-270.

- Organización Mundial de la Salud (1994). *Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación*. Madrid: Meditor.
- Penadés, R. y Gastó, C. (2009). *El tratamiento de rehabilitación neurocognitiva en la esquizofrenia*. Barcelona: Herder.
- Rajji, T. K. y Muslant, B. (2008). Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research*, 102, 122-140.
- Rajji T, I. y Mulsant B. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 195, 286-293.
- Radhakrishnan, R., Butler, R. y Head, L. (2013). Dementia in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment*, 1, 12-21.
- Rus-Calafell, M., Gutiérrez-Maldonado, J., Ribas-Sabaté, J. y Lemos-Giráldez, S. (2014). Entrenamiento en habilidades sociales para personas con esquizofrenia: ¿Qué entrenamos? *Behavioral Psychology/Psicología Conductual*, 22, 461-477.
- Sánchez, A. M., Zandío, M., Peralta, V. y Cuesta, M. J. (2011). Neurocognición y esquizofrenia. En J. Tirapu Ustarroz (dir.), *Manual de neuropsicología* (2ª ed.) (pp. 401-425). Barcelona: Viguera Editores.
- Sanguino-Andrés, R., López-Villalobos, J. A., González-Pablos, E., Guarido-Rivera, V., González-Sanguino, C., López-Sánchez, M. V. y Vaquero-Casado, M. (2015). Longitudinal study of cognitive variables in women with schizophrenia: 31-year follow-up study. *The Spanish Journal of Psychology*, 18, 1-9.
- Sanguino-Andrés, R., Cámara-Barrio, S., González-Pablos, E., López-Villalobos, J. A., González-Sanguino, C. y Vaquero-Casado, M. (2015, junio). *Pensamiento abstracto, Rorschach y esquizofrenia*. Póster presentado en la XXIX Reunión de la Asociación Castellano y Leonesa de Psiquiatría, Salamanca, España.
- Sanguino-Andrés, R., González-Sanguino, C., López-Villalobos, J. A., González-Pablos, E., Vaquero-Casado, M. y Miguel-Diego de, N. (2016, octubre). "De la disfunción cognitiva a la demencia en esquizofrenia". Poster presentado en la XXX Reunión de la Asociación Castellano y Leonesa de Psiquiatría, Palencia, España.
- Van Winkel, R., Myin-Germeyns, I., De Hert M., Delespaul, P., Peuskens J. y Van Os, J. (2007). The association between cognition and functional outcome in first-episode patients with schizophrenia: mystery resolved? *Acta psychiatrica Scandinavica*, 116, 119-24.
- Wechsler, D. (1999). *WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III: manual técnico*. Madrid: TEA.
- Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N. y Buchanan, R. W. (2005). No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology*, 19, 778-786.
- Wykes, T. y Spaulging, W. D. (2011). Thinking about the future cognitive remediation therapy: what works and could we do better? *Schizophrenia Bulletin*, 37(supl. 2), 80-90.
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J. y Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 579-587.
- Zakzanis, K. K., AndriKopoulos, J., Young, D. A., Campbell, Z. y Sethian, T. (2003). Neuropsychological differentiation of late-onset schizophrenia and dementia of the Alzheimer's type. *Applied Neuropsychology*, 10, 105-114.
- Zimmerman, I. L. y Woo-Sam, J. M. (1979). *WAIS interpretación clínica de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos*. Madrid: TEA.