



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y  
Neurocirugía de Chile  
Chile

Orellana V., Grisel; Slachevsky Ch., Andrea; Silva, Jaime R.  
Modelos neurocognitivos en la esquizofrenia: Rol del córtex prefrontal  
Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 44, núm. 1, enero-marzo, 2006, pp. 39-47  
Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile  
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527699005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Modelos neurocognitivos en la esquizofrenia: Rol del córtex prefrontal

## Neurocognitive models of schizophrenia: The prefrontal cortex role

Gricel Orellana V.<sup>1</sup>, Andrea Slachevsky Ch.<sup>2</sup>, Jaime R. Silva<sup>3</sup>

**Introduction:** Neurocognitive models gave place to an important improvement in our understanding of several mental disorders such as schizophrenia. In this context, Prefrontal cortex (PFC) dysfunction is an essential variable for its symptomatology account. It has been observed that abnormal level of PFC activation, as well as connectivity dysfunctions with other cerebral structures, play a central role in the delimitation of the disease. **Materials and Methods:** Through a theoretical, empirical, and clinical review, five neurocognitive approach of schizophrenia will be described. **Conclusion:** Although schizophrenia etiology is probably multiple, neural interconnectivity disorders and specially those related to PFC, explain a broad range of its symptoms.

**Key words:** prefrontal cortex, schizophrenia, neurocognitive approach.  
*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2006; 44(1): 39-47*

### Introducción

Los síntomas de la esquizofrenia (EQZ) afectan a múltiples dominios comportamentales: percepción (alucinaciones), pensamiento deductivo (delirios), fluidez en el pensamiento y discurso (alogia), claridad y organización del pensamiento (desorden formal del pensamiento), actividad

motora (catatonía), expresión emocional (afecto aplanado), capacidad de iniciar y de terminar una conducta dirigida a una meta (abulia) y la capacidad de buscar y de experimentar satisfacción emocional (anhedonia). Los paradigmas neurocognitivos están siendo utilizados en forma creciente en la EQZ con el objeto de explicar sus síntomas en términos de procesos cerebrales

Recibido: 13 Octubre 2005

Aceptado: 14 Diciembre 2005

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatría Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Departamento de Farmacología, Instituto de Ciencias Biomédicas y Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Unidad de Neurología Cognitiva y Demencias, Servicio de Neurología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Laboratorio de Neurociencia Afectiva & Psicopatología, Facultad de Psicología, Universidad Mayor, Temuco, Chile.

Financiado por Fondecyt # 1020333

Los autores no refieren posibles conflictos de interés

disfuncionales<sup>(1)</sup>. Tales paradigmas utilizan en esta enfermedad tests experimentales y clínicos para caracterizar adecuadamente las anormalidades cognitivas. Dicho acercamiento difiere de las investigaciones psicológicas previas, por el uso de pruebas neurocognitivas validadas en poblaciones con lesiones cerebrales y en estudios con técnicas de neuroimagen funcional. El uso de éstas, al hacer inferencias sobre sistemas neurales disfuncionales, ha permitido identificar los déficit cognitivos centrales en la EQZ y explicar una proporción significativa su morbilidad social y vocacional<sup>(2)</sup>.

Un examen inicial de la diversidad de síntomas podría sugerir que son múltiples los procesos cognitivos y regiones cerebrales están que implicados en la génesis de la sintomatología esquizofrénica. No obstante, se han propuestos modelos que podrían explicar la diversidad de síntomas por la disfunción de uno o más mecanismos cognitivos, los cuales han permitido un importante avance en la comprensión de los procesos cognitivos a la base de la esquizofrenia. Por este motivo, nos parece pertinente presentar una revisión sobre los principales modelos teóricos de la EQZ que ilustran la interrelación moderna de las neurociencias cognitivas y la psiquiatría<sup>(3)</sup>.

### 1. Modelo del trastorno de la conectividad funcional y anatómica en la EQZ

La posibilidad de una patología de la CPF en la EQZ ha sido un foco de interés para clínicos e investigadores en las últimas décadas. Los estudios neuropsicológicos han demostrado que los déficit más consistentes y pronunciados ocurren en las funciones ejecutivas, en la memoria y en la atención. Las funciones ejecutivas corresponderían según Lezak (1995), a las capacidades mentales necesarias para formular un objetivo, planificar y ejecutar acciones para lograr ese objetivo e intervendrían, además, en la realización de tareas complejas<sup>(4)</sup>. Las funciones ejecutivas dependerían de un correcto funcionamiento del córtex prefrontal y estructuras relacionadas<sup>(5)</sup>.

Los déficit cognitivos mencionados están presentes desde el inicio de la EQZ, y quizás en el

período presintomático, no serían progresivos y reflejarían un compromiso de la CPF, especialmente sus conexiones con el lóbulo temporal medial, con estructuras subcorticales y con la corteza parietal. Específicamente, se ha propuesto que los déficit cognitivos en la EQZ serían secundarios a alteraciones de la conectividad de las redes neurales córtico-subcortical o córtico-corticales<sup>(6)</sup>. De hecho, la EQZ ha sido conceptualizada como un trastorno de la conectividad que involucra ya sea a los sistemas prefronto-talámico-estriales, a los circuitos prefronto-temporales, a los sistemas prefronto-talámico-cerebelares o a los prefronto-parietales. La conexión alterada de estas redes neurales explicaría los síntomas de la EQZ, sus déficit cognitivos y los hallazgos en neuroimágenes morfológicas y funcionales. A continuación revisaremos los principales modelos neurocognitivos que explican la fisiopatología de la EQZ como un trastorno de la conectividad anatómica.

#### i. La EQZ como una alteración del sistema fronto-estriato-talámico

El déficit cognitivo más comúnmente observado en la EQZ consiste en trastornos en pruebas neuropsicológicas que evalúan las funciones ejecutivas. Estos instrumentos miden la habilidad para planificar, para organizar o para generar estrategias nuevas para resolver problemas, exigiendo que la información relacionada a metas se deba representar y actualizar apropiadamente. Cada uno de aquellos diferentes procesos cognitivos depende de la función normal de la CPF. Los pacientes con EQZ presentan rendimientos disminuidos en diversas pruebas ejecutivas, lo que es consistente con estudios en neuroimágenes funcionales que han mostrado una hipofunción de la CPF durante la realización de dichas tareas<sup>(7)</sup>. Además, los estudios de espectroscopía de resonancia magnética (ERM) han identificado un compromiso de las neuronas prefrontales en la EQZ. No obstante, no se puede afirmar que la disfunción en los tests ejecutivos es atribuible a una patología exclusiva de la CPF. Se ha sugerido recientemente que el circuito

prefronto-estriato-talámico o el prefronto-talámico-cerebelar juegan un rol importante en la determinación de la enfermedad. Estudios en neuroimágenes y post-mortem han mostrado cambios funcionales y estructurales en el estriado, tálamo y cerebelo en EQZ<sup>(6)</sup>.

Los circuitos fronto-talámico-estriales forman cinco sistemas de feedback córtico-subcorticales paralelos y segregados, que se originan en distintas regiones prefrontales: la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), la orbitofrontal (COF), la cingulada anterior (CCA), el campo frontal ocular (CFO) y el área motora suplementaria (AMS). Estos distintos circuitos fronto-talámico-estriales estarían alterados en la EQZ, lo cual se relacionaría con ciertos síntomas cognitivos y conductuales<sup>(6)</sup>. Así, trastornos en los circuitos que implican la CPFDL, la COF y la CCA darían cuenta de trastornos cognitivos y del comportamiento, mientras que una disfunción a nivel del CFO explicaría los trastornos de los movimientos oculares observados en la EQZ. Al mismo tiempo, trastornos del circuito que incluye el AMS sería importante en mediar ciertos síntomas, como los delirios de control. A continuación describiremos solamente los tres circuitos implicados en cognición<sup>(6)</sup>.

#### *i.a. El circuito CPFDL-estriato-talámico o el circuito ejecutivo*

La hipofunción de la CPFDL en la EQZ ha sido el hallazgo más consistente en los estudios con neuroimágenes funcionales. En 1974 fue dado a conocer el primer reporte que mostraba que pacientes con EQZ crónica tenían menos flujo sanguíneo frontal en comparación a controles. Este hallazgo fue denominado "hipofrontalidad" y se correlacionó con los síntomas negativos<sup>(8)</sup>. Los estudios neuropsicológicos han mostrado que los esquizofrénicos muestran déficit en las funciones ejecutivas asociadas al circuito CPFDL-estriato-talámico, específicamente se han descritos trastornos en:

- La Memoria de Trabajo (MT) visoespacial y en MT verbal, los cuales son un hallazgo prominente y fundamental en la EQZ. Los estu-

dios en neuroimágenes funcional en la EQZ no han aclarado las bases funcionales de los trastornos de la MT: algunos estudios sugieren que los EQZ en tareas de MT utilizan, en comparación a los controles, áreas fundamentalmente de la CPFDL con igual rendimiento en los tests, mientras que otros estudios muestran en la EQZ una hipofrontalidad y peor ejecución en los tests. Aun así, estos resultados sugieren que existiría un compromiso neural para procesar la MT en el CPFDL de los pacientes con EQZ<sup>(9)</sup>.

- Déficit en la flexibilidad cognitiva, evidenciados en tareas tales como el WCST y el Trail Making Test B. Los pacientes esquizofrénicos, al igual que los pacientes con lesiones frontales tienen dificultades para inhibir respuestas aprendidas previamente y en consecuencia tienen dificultades para cambiar su atención a los estímulos relevantes, cometiendo errores de perseveración<sup>(6)</sup>.
- Déficit en la capacidad de planificación, observados en tareas tales como la Torre de Londres<sup>(6)</sup>.
- Trastornos en la realización de tareas duales, es decir los pacientes presentan rendimientos disminuidos cuando tienen que realizar dos tareas simultáneamente o alternar entre dos tareas diferentes<sup>(10)</sup>.

#### *i.b. El circuito COF-estriato-talámico*

Este circuito está implicado en el afecto, agresión, motivación y olfato. Las lesiones de la COF se han asociados a cambios importantes en la personalidad como irritabilidad, desinhibición, autoindulgencia inapropiada y pérdida de la preocupación por otros. Disfunciones en el COF se han asociado al síndrome de dependencia ambiental, caracterizado por una dependencia anormal de claves ambientales con imitación automática de gestos y acciones de otras personas o utilización forzada de los objetos del ambiente. Los cambios en la personalidad, desinhibición y la dependencia de claves externas para guiar la conducta de los pacientes con EQZ se han asociado a una disfunción de este circuito.

Desde el punto de vista cognitivo, las lesiones del circuito COF se han asociado con un deterioro en las tareas “responder-no responder” (*Go-NoGo*), indicando una incapacidad para suprimir una respuesta inapropiada, rendimientos disminuidos en tareas de toma de decisión (especialmente cuando están implicadas variables emocionales) y en tareas de aplicación de estrategias o de autorregulación del comportamiento. Lesiones de este circuito también causan una disminución de la capacidad de identificar olores. Existen limitados estudios que exploren este circuito en la EQZ. Por ejemplo, se ha demostrado en esta población cierto déficit en la identificación de olores. Por otra parte, el estudio de la toma de decisiones ha arrojado resultados contradictorios: En un estudio con pocos pacientes, los rendimientos de los EQZ no diferían de los controles, pero en un estudio más reciente, los pacientes presentaban rendimientos disminuidos<sup>(11)</sup>.

#### *i.c. - El circuito CCA-estriato-talámico*

Este circuito, que incluye el córtex prefrontal medial, está relacionado con el hipocampo y tiene estrechas conexiones con la CPFDL, la COF y la corteza parietal. Así, este circuito presentaría una sobreposición de funciones, participando en tareas que requieren iniciación, motivación, selección e inhibición. Las lesiones en el circuito de la CCA resultan en akinesia, apatía y una disminución de la capacidad de inhibir respuestas inapropiadas. La lesión bilateral de la CCA provoca mutismo akinético y un deterioro en la habilidad de expresar y experimentar afectos. Lesiones en la CCA producen una disminución en el rendimiento en el test de Stroop, secundarias a una disminución del control de interferencia o de inhibición de respuestas automáticas. En la EQZ las investigaciones anátomo-patológicas han identificado alteraciones de dicho circuito y diferencias en el grado de pliegue de la CCA en pacientes en su primer brote y crónicos comparados con controles normales<sup>(6)</sup>. Los síntomas negativos de la EQZ se han atribuido a una disfunción del circuito CCA-estriato-talámico, considerando la similitud semiológica entre es-

tos síntomas y los trastornos de pacientes con lesiones en este circuito. Desde el punto cognitivo, los pacientes con EQZ presentan rendimientos disminuidos en la prueba de Stroop, durante los cuales se ha observado una hipoactivación de la CCA. La disminución de los rendimientos en el test de Stroop se ha correlacionado con la severidad del síndrome desorganizado de la EQZ, el cual incluye desórdenes en el pensamiento y afecto inapropiado. Un estudio que utilizó PET en reposo, mostró que el puntaje en este síndrome se correlacionaba con la actividad aumentada en la CCA<sup>(6)</sup>.

Los diferentes estudios que mencionamos muestran la existencia de trastornos en las funciones dependientes del córtex prefrontal, atribuidos a disfunciones en los diferentes circuitos fronto-subcorticales revisados. Como veremos a continuación, otros autores han propuesto que la EQZ se explicaría por disfunciones en las conexiones entre la corteza prefrontal y las cortezas retrorolándicas.

#### *ii. La EQZ como una alteración del sistema fronto-temporal*

Las observaciones clínicas de las relaciones entre la epilepsia del lóbulo temporal y la EQZ, sumado a evidencias de anatomía patológica, de neuroimágenes y neuropsicológicas, han sugerido una disfunción del lóbulo temporal medial. Estudios neuropatológicos en la EQZ han mostrado consistentemente anomalías estructurales en el hipocampo. Weinberger y Goldman-Rakic (2000) propusieron que los déficit del funcionamiento del lóbulo frontal, especialmente los déficit en MT y otros trastornos neuropsicológicos, podrían deberse a una disfunción del circuito que conecta el CPFDL con el hipocampo. Se han involucrado también regiones que presentan importantes conexiones con el hipocampo, como la COF y la CPF medial. Avalando esa hipótesis, se ha correlacionado a los rendimientos deficientes obtenidos por los pacientes durante la ejecución del WCST con la atrofia del hipocampo. Si bien, estos datos sugieren un déficit funcional secundario a una alteración en la

conectividad anatómica entre el córtex prefrontal y el hipocampo, no se puede concluir una conexión directa entre estas estructuras y la disfunción de otras estructuras podrían explicar esos resultados. La existencia de esta correlación podría también explicarse por una disfunción del núcleo talámico ventral anterior, que conecta las estructuras del lóbulo temporal medial y la CPF<sup>(6)</sup>. Se requieren más estudios con neuroimágenes funcionales para poder concluir que la reducción del flujo sanguíneo cerebral de la CPFDL en la EQZ es secundario a anormalidades estructurales del lóbulo temporal medial.

Los estudios sobre la memoria en EQZ han arrojado resultados contradictorios, que no permiten concluir con certeza a una disfunción de las regiones temporales mediales. En la EQZ se ha mostrado rendimientos disminuidos al recordar una prosa, tarea altamente dependiente del contexto, lo que se ha atribuido a una incapacidad de tratar el contexto y se ha relacionado con una disfunción frontal. Estudios con aprendizaje de pareja de palabras han mostrado que los EQZ no difieren de los controles en aprendizaje de parejas no relacionados semánticamente, lo que sugiere una indemnidad del lóbulo temporal medial, específicamente el hipocampo. Estos estudios sugieren que el déficit en la memoria verbal en la EQZ no se explicarían por una disfunción del hipocampo, sino que más bien dependerían de una mala utilización de estrategias (o de otra función ejecutiva) necesarias para una buena capacidad mnésica y, por lo tanto, se explicaría por una disfunción de la CPF<sup>(6)</sup>.

No obstante, los estudios de memoria visual, tal como el aprendizaje de *aparear-asociado*, un test de memoria visual no verbalizable, en el cual se aparean patrones gráficos con localizaciones espaciales, han mostrado rendimientos disminuidos en EQZ crónicos. Este resultado sugiere la existencia de una disfunción hipocampal derecha en la EQZ, que se ha correlacionado con la existencia de una atrofia del hipocampo<sup>(6)</sup>.

En síntesis, aunque el deterioro en la memoria en la EQZ es incuestionable, no es del todo claro, si se debe a una disfunción del lóbulo tem-

poral medial, del frontal o de una disfunción cognitiva más general. Falta evidencia empírica para poder concluir sobre el real rol e integridad de las conexiones fronto-temporales en la EQZ<sup>(6)</sup>.

### *iii. La EQZ como una alteración del sistema fronto-parietal*

En la EQZ, el flujo sanguíneo cerebral anormalmente bajo en la CPFDL se asocia con un flujo disminuido en el lóbulo parietal, regiones altamente interconectadas. Consistente con una disfunción del lóbulo parietal derecho, diversos estudios han mostrado, en la EQZ, una negligencia espacial leve del hemiespacio izquierdo. Esta negligencia es mayor en los pacientes con más síntomas positivos y a menudo se resuelve luego de breves periodos de tratamiento con antipsicóticos<sup>(6)</sup>. Por otro lado, a diferencia de los controles, no se observan, en los pacientes con EQZ, durante la realización de tareas ejecutivas, una correlación inversa entre la actividad funcional, medida con RNM funcional, del córtex frontal y parietal. Este resultado sugiere una disfunción de la red neurocognitiva fronto-parietal. Estudios neuroanatómicos han también mostrado una densidad neuronal anormal en el lóbulo parietal de la EQZ<sup>(6)</sup>. Finalmente, los pacientes con lesiones focales de la corteza parietal presentan síntomas similares a los observados en pacientes con EQZ tales como alienación, negligencia, anosognosia y distorsiones de la imagen corporal<sup>(12)</sup>. El compromiso del lóbulo parietal estaría asociado al delirio de control, ya que sólo pacientes con ese síntoma presentan aumento del aumento del flujo cerebral en la corteza premotora izquierda y en el lóbulo parietal inferior derecho, sugiriendo una disfunción de esas regiones. En resumen, los datos reportados sugieren que una disfunción del lóbulo parietal y de las conexiones fronto-parietales en por lo menos un subgrupo de EQZ<sup>(6)</sup>.

### *iv. Hipótesis unificada*

Los estudios presentados sugieren que disfunciones en diferentes redes neurocognitivas explicarían la diversidad de síntomas de la EQZ. Estos hallazgos son coherentes con la idea que esta en-



fermedad sería un trastorno de la conectividad prefronto-estriato-talámico, prefronto-temporal y también prefronto-parietal. Una hipótesis interesante que intenta unificar los trastornos de conectividad en los diferentes sistemas que revisamos sugiere que la EQZ sería un trastorno de las redes cognitivas de las cortezas de asociación heteromodales, es decir la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), la temporal superior y la parietales inferior. Dichas regiones cerebrales están interconectadas y tienen conexiones extensas con estructuras límbicas y subcorticales. Una disfunción de esas conexiones subyacería a parte importante de las manifestaciones clínica de la EQZ<sup>(6)</sup>.

Además de los modelos que postulan un trastorno de la conectividad anatómica en la EQZ, diversos autores han propuestos modelos cognitivos de la EQZ, que presentaremos a continuación.

## 2. Modelo de Andreasen

El modelo de Andreasen y cols<sup>(13)</sup> (1997) postula que los trastornos de la conectividad neuronal que hemos descritos, específicamente la disfunción de un circuito córtico-cerebelo-tálamo-cortical, daría cuenta del trastorno cognitivo fundamental de la EQZ. El cerebelo es considerado una estructura muy importante en este circuito neuronal y en los pacientes con EQZ existiría una disfunción del cerebelo caracterizada por una atrofia del vermis cerebeloso y una hipoperfusión del cerebelo<sup>(14)</sup>. La disfunción de este circuito, y específicamente del cerebelo, ha sido atribuida a un defecto del neurodesarrollo. La disfunción de este circuito daría cuenta del déficit cognitivo central en la EQZ, la dismetría cognitiva. La dismetría cognitiva es definida como una interrupción de la comunicación y coordinación fluida de los procesos cognitivos que permiten la normalidad de los procesos perceptivos, de las acciones y del pensamiento en general<sup>(13)</sup>.

## 3. Modelo de Frith

Frith ha dividido los síntomas de la EQZ en tres dimensiones: “trastornos de la conducta intencionada” que conducen a síntomas tales como

conducta inapropiada, perseveración y abulia; “trastornos del auto-monitoreo” que conducen a alucinaciones auditivas, inserción de pensamientos y delirios de control y “trastornos en la evaluación de las intenciones de los otros” que conducen a síntomas tales como delirios de persecución, delirios de referencia, discurso ilógico y alucinaciones en tercera persona<sup>(1)</sup>. La primera dimensión produciría los síntomas negativos y las otras dos los síntomas positivos de la EQZ. Los síntomas negativos y desorganizados se deberían a un trastorno en la capacidad de formular metas, de acoplar las metas con acciones para iniciar o terminar una actividad o para inhibir comportamientos no relacionados con la meta. Este trastorno de la conducta intencionada se ha atribuido a una disfunción del córtex prefrontal y temporal<sup>(15)</sup>. Se ha demostrado en estudios con PET la existencia en la EQZ de una disminución del flujo sanguíneo en regiones frontales y aumentos en regiones temporales durante la realización de tareas en las cuales los sujetos deben seleccionar acciones sin la ayuda de claves externas, es decir en tareas donde se evalúa la capacidad de auto-generar acciones<sup>(16)</sup>. En relación a los síntomas positivos, estudios en PET han mostrado que las alucinaciones en los pacientes con EQZ se asociaban a una disfunción de las regiones cerebrales implicadas en el auto-monitoreo de las acciones<sup>(17)</sup>. Por ejemplo, se ha mostrado que los EQZ con alucinaciones, a diferencia de los controles y los EQZ sin alucinaciones, presentan un flujo sanguíneo disminuido en las áreas usadas para supervisar el discurso (la circunvolución temporal medial izquierda y el área suplementaria motora), durante la realización de una tarea que simulaba el mecanismo de las alucinaciones (los sujetos tenían que terminar una oración e imaginarse que la respuesta era expresada por la voz de otra persona)<sup>(18)</sup>.

## 4. Modelo de Goldman-Rakic

Goldman-Rakic, ha postulado que el déficit fundamental en la EQZ corresponde a un trastorno de la memoria de trabajo, en otras palabras la capacidad de mantener información y re-

presentaciones mentales en línea y usarlas para guiar la conducta y realizar operaciones cognitivas. Un defecto en esta capacidad permite explicar diversos síntomas de la EQZ: la inhabilidad de llevar a cabo mentalmente un plan discursivo y de supervisar el lenguaje expresivo conduce a un discurso desorganizado y a desórdenes del pensamiento; la incapacidad para mantener un plan para la conducta puede conducir a los síntomas negativos y el déficit en precisar si una experiencia es externa o interna podría conducir a un sentido alterado de la experiencia sensorial que se expresaría en delirios y/o alucinaciones<sup>(13)</sup>.

### 5. Modelo de Cohen

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

El déficit del comportamiento sufrido por los pacientes con EQZ en una amplia gama de dominios cognitivos puede entenderse como un trastorno en el control cognitivo, secundariamente a una capacidad deteriorada para representar, mantener y actualizar la información del contexto<sup>(10)</sup>.

El modelo de Cohen ha proporcionado un puente conceptual entre los procesos psicológicos que se deterioran en la EQZ y su neurobiología. Específicamente, se presume que en la EQZ existe un ruido creciente en la actividad del sistema de la dopamina, conduciendo a una función de entrada anormal de la información dentro de la corteza prefrontal. Esta variabilidad creciente

conduce a los disturbios en la actualización y en la mantención de la información del contexto dentro de la memoria de trabajo. Los trastornos de la atención, de la memoria y de las funciones ejecutivas en la EQZ serían secundarios a un deterioro en la representación interna y en el uso de información de contexto para ejercer control sobre el comportamiento. Esta teoría postula que los diferentes trastornos de la EQZ se explicarían por déficit en las interacciones entre el sistema del neurotransmisor de la dopamina y la corteza prefrontal<sup>(10)</sup>.

### Conclusión

La etiología de la EQZ es probablemente múltiple. Una acumulación de influencias genéticas y no genéticas, entre las cuales se ha postulado la exposición a virus y a otros patógenos, produciría lesiones cerebrales que ocurren durante el embarazo, en el parto o en la infancia. Además, ciertas experiencias psicológicas, al afectar la plasticidad neuronal, se añadirían a los factores antes mencionados. Existirían alteraciones desde el embarazo hasta la adolescencia en el neurodesarrollo, es decir en los procesos de formación de neuronas, en la sinaptogénesis, en la llamada poda neuronal y en la apoptosis. Lo anterior podría determinar alteraciones anatómicas y funcionales de la comunicación y de la conectividad neuronal. Las anomalías del cerebro que se han identificado en la EQZ, usando técnicas que van desde la neuropatología a las técnicas en neuroimágenes, han implicado múltiples áreas: corteza frontal y temporal, tálamo, hipocampo, ganglios basales y cerebelo. La patología de la enfermedad no es focal, lo cual junto a la ausencia de un marcador histológico, sugiere que la EQZ puede implicar alteraciones en los circuitos neuronales y en los neurotransmisores. La esquizofrenia sería, por lo tanto, una enfermedad de la conectividad neuronal<sup>(19)</sup>. Los diversos deterioros en las funciones cognitivas de los EQZ podrían deberse a esta disfunción de la conectividad y de la comunicación en los circuitos neuronales.



Lo anterior produciría una alteración en procesos cognitivos fundamentales ubicados principalmente en la CPF, por ejemplo funciones ejecutivas. Adicionalmente, los EQZ tendrían un deterioro en procesos cognitivos de segundo orden,

por ejemplo en la memoria, en el lenguaje o en la emoción. Esta alteración en los procesos cognitivos de primer y segundo orden produciría finalmente los síntomas de la esquizofrenia, por ejemplo alucinaciones, síntomas negativos<sup>(20)</sup>.

## Resumen

**Introducción:** Los modelos neurocognitivos han dado lugar a un importante avance en la comprensión de diversos desordenes mentales tales como la esquizofrenia (EQZ). En ese contexto, la disfunción del córtex prefrontal (CPF) es un hallazgo central para explicar su sintomatología. Se ha observado que los niveles anormales de activación de la CPF, así como disfunciones en la conectividad con otras estructuras cerebrales, juegan un importante rol en la delimitación de la enfermedad. **Material y Métodos:** A través de una revisión teórica, empírica y clínica se describirán cinco aproximaciones neurocognitivas de la esquizofrenia. **Conclusiones:** Aunque la etiología de la EQZ es probablemente múltiple, un desorden de la interconectividad neuronal, y especialmente de la CPF explican un amplio espectro de su sintomatología.

**Palabras clave:** córtex prefrontal, esquizofrenia, aproximación neurocognitiva.

## Referencias

1. Frith CD. The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Hove: Lawrence Erlbaum Ltd., 1992.
2. Goldberg TE, Gold JM. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia en FE Bloom, DJ Kupfer (Editores). Neuropsychopharmacology: the fourth generation of progress. Eds. Raven, New York 2000; 658-671.
3. Andreasen NC. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. Lancet 1995; 346: 477-481.
4. Lezak MD. Neuropsychological Assessment. New York -Oxford, Oxford University Press, 1995.
5. Slachevsky A, Pérez C, Silva J, Orellana G, Prenafreta M, Alegria P, et al. Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación. Rev Chilena de Neuro-psiquiatría 2005; 43: 109-121.
6. Pantelis C, Stephen JW, Maruff P. Schizophrenia. Harrison JE y Owen AM. Martín Dunitz. (Editores) Cognitive deficit in brain disorders. Raven Press 2002; 217-248.
7. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. Lancet 1997; 349: 1730-1734.
8. Weinberger DR, Berman KF. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. Editado por Roberts, Robbins y Weiskrantz. En: The Prefrontal Cortex, executive and cognitive functions. Oxford University Press. 1998.
9. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. Am J Psychiatry 2003; 160: 2209-2215.
10. Braver TS, Barch TS, Cohen JD. Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. Biol Psychiatry 1999; 46: 312-328.
11. Ritter LM, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. Schizophr Res 2004;

- 68: 65-73.
12. Slachevsky A, Alegría P. Síndrome parietal y occipital. En Nogales-Gaete J, Donoso A, Verdugo R (Editores). Tratado de Neurología Clínica. Santiago, Ediciones Universitaria y SONEPSYN. 2005. pp
  13. Andreasen NC. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a Project for a scientific psychopathology. *Science* 1997; 275: 1586-1593.
  14. Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, Andreasen NC. An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 703-711.
  15. Frith CD. The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 Suppl 3: 87-98.
  16. Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C, et al. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 343-349.
  17. Frith CD, Blakemore S, Wolpert DM. Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 357-363.
  18. Frith C. The role of the prefrontal cortex in self-consciousness: the case of auditory hallucinations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351: 1505-1512.
  19. Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Rev* 2000; 31: 106-112.
  20. Pantelis C, Maruff P. The cognitive neuropsychiatric approach to investigating the neurobiology of schizophrenia and other disorders. *J Psychosom Res* 2002; 53: 655-64.

---

**Correspondencia:**

Gricel Orellana Vidal

Departamento de Psiquiatría Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Gran Avenida 3100

Santiago, Chile

Fono: 551 0044. Fax: 551 7906

E-mail: gorellan@med.uchile.cl