

Daniel Sotelo¹, Romina Capellino², María José Flores Moure³, Verónica Grasso⁴

1. Médico Psiquiatra, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial de Córdoba. Centro Médico Luquez, Córdoba. danielgsotelo@gmail.com

2. Médica Psiquiatra, NEA, Neurociencias Aplicadas, San Carlos de Bariloche.

3. Médica, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial de Córdoba.

4. Médica, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial de Córdoba.

Déficit cognitivo en la esquizofrenia, una revisión bibliográfica

Resumen

El impacto que provoca la esquizofrenia sigue siendo enorme, a pesar de los avances en fisiopatología, genética y de los nuevos tratamientos. Su desmedida asociación con la psicosis (aspecto con mejores respuestas a los tratamientos psicofarmacológicos) ha generado una desatención de otros dominios sintomáticos y un sesgo en diagnóstico e investigación. Pero el detrimento en la funcionalidad que presentan los pacientes, que determina sus pobres resultados y su aciago pronóstico, está más asociado al déficit cognitivo que a otros síntomas, aún cuando estas manifestaciones no se encuentran entre los criterios diagnósticos.

Pensar en esta característica como nuclear dentro de la patología, como han expresado diversos autores, puede modificar la manera de conceptualizar la enfermedad, de establecer los diagnósticos y consecuentemente, las posibilidades terapéuticas.

El objetivo del presente trabajo es remarcar la presencia, prevalencia e importancia del déficit cognitivo en la esquizofrenia.

Palabras clave

Esquizofrenia – Psicosis – Déficit cognitivo – Funcionalidad – Dopamina.

Sotelo D, Capellino R, Flores Moure MJ, Grasso V. "Déficit cognitivo en la esquizofrenia, una revisión bibliográfica". *Psicofarmacología* 2020.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

La presencia de alteraciones en la cognición en los pacientes esquizofrénicos han tomado relevancia en los últimos tiempos, pero no es un tema nuevo. Hay descripciones de deterioro cognitivo, hecha por médicos griegos en el siglo I y II (1). Puede considerarse como componente intrínseco de la enfermedad, aunque el DSM 5 finalmente no lo haya incluido entre los criterios diagnósticos y sí como un especificador de curso. Su importancia dentro del síndrome genera lineamientos pronósticos y terapéuticos además de permitir un enfoque más acertado sobre este complejo padecimiento.

Kraepelin llamó demencia precoz a esta enfermedad por una razón elemental. Para él, la característica esencial era el deterioro cognitivo. Siempre atento a los cursos evolutivos,

detalló que éste déficit puede anticiparse en muchos años a la eclosión de la psicosis y que luego de ella, prosigue su marcha deteriorante (2). Bleuler contaba entre sus síntomas fundamentales a algunos que hoy incluiríamos dentro del síndrome cognitivo, como la alteración en las asociaciones y otros dentro del síndrome negativo, como el autismo y los trastornos en la afectividad (3).

Kurt Schneider, trocó la jerarquía sintomática y erigió a la psicosis como elemento cuasi patognomónico de esquizofrenia (4). Luego, el descubrimiento de los antipsicóticos y su eficacia puntual sobre alucinaciones y delirios, contribuyeron a afianzar los cambios nosológicos. De este modo, la investigación se centró en buscar nuevos recursos farmacológicos que apuntaban al supuesto núcleo de la enfermedad, comenzando

un largo camino de subestimación de la faceta cognitiva.

El objetivo de la presente revisión es remarcar la presencia, prevalencia e importancia del déficit cognitivo en la esquizofrenia.

Método

Se utilizó como método la revisión bibliográfica de las publicaciones (libros y revistas) de la especialidad y los registros de Medline, sin límite temporal. La inclusión de artículos, data de publicaciones del periodo comprendido entre 1990 y 2017 en inglés y español. Se utilizaron palabras claves y combinación de palabras que se refieran a esquizofrenia, déficit cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo, funcionalidad, remisión sintomática y recuperación.

Resultados

A pesar de que los problemas cognitivos se describen como parte del cuadro clínico de la esquizofrenia, su diagnóstico se sigue definiendo a expensas de alucinaciones, delirios y desorganización.

En los debates dirigidos a la elaboración del DSM 5 se propuso la siguiente definición para este dominio sintomático: *“Un nivel de funcionamiento cognitivo que sugiere un deterioro severo y consistente y/o un significativo descenso desde los niveles premórbidos considerando los antecedentes socioeconómicos, familiares y educacionales del paciente”* (5) pero finalmente, no se incluyó como criterio diagnóstico, pero sí como un especificador (6).

Déficit Cognitivo. Prevalencia.

La prevalencia de los trastornos cognitivos es variable, según los estudios, pero hay acuerdo en su alta prevalencia. Solo el 27 % de los pacientes con esquizofrenia podrían ser considerados no deficitarios, en contraste con la población general donde el porcentaje es del 85 % (7). Tres de cada cuatro pacientes presentan alguna disfunción (8) y ésta representa una característica central, puesto que el 90 % de los pacientes tienen déficits en al menos un dominio cognitivo (9).

Si se tienen en cuenta las expectativas de rendimiento según edad y nivel cultural, prácticamente todos los pacientes presentan peores resultados en la cognición, que se podría esperar para su grupo etario, educativo y cultural. El nivel educativo parenteral muestra una gran influencia sobre el nivel cognitivo de familiares que no padecen esquizofrenia. En los estudios, los grupos control que han tenido padres con nivel educativo alto, muestran niveles cognitivos altos. En cambio, los pacientes con esquizofrenia, con padres con nivel educativo alto, muestran rendimientos por debajo de las expectativas (10).

Áreas afectadas/evaluación

Hay reportes sobre la afectación de muchas áreas de la cognición, pero algunas son particularmente frecuentes como

memoria verbal episódica (11), velocidad de procesamiento (12) y funciones ejecutivas (13).

Para profundizar sobre el conocimiento y llegar a un consenso y unificación sobre el perfil cognitivo de la enfermedad y su modo de evaluarlo, el *National Institute of Mental Health* desarrolló el consenso MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) (14). En él se propusieron 7 dominios cognitivos característicos y una batería evaluativa (MCCB - Batería cognitiva del consenso Matrics) para ensayos que incluyan la faceta cognitiva de la enfermedad como variable, para así, posteriormente poder estudiar nuevos tratamientos (15).

Las funciones más afectadas son velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, *working memory* (WM), aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento, resolución de problemas y cognición social (16).

Subestimación del déficit cognitivo. Razones y consecuencias

La subestimación del déficit cognitivo se debe en parte a la asociación histórica entre psicosis y esquizofrenia. Los manuales diagnósticos continúan, definiéndola a través de síntomas psicóticos. Esto, que no solo supone un enfoque desacertado, termina siendo un obstáculo para el desarrollo de nuevos tratamientos. Si los síntomas psicóticos son lo característico y lo principal, es lógico que sean el principal objeto de investigación y tratamiento.

Un enfoque diferente desafía esa postura histórica y propone un nuevo escenario. *“El foco en la psicosis como target principal para la investigación y tratamiento de este devastador trastorno ha oscurecido lo obvio: la esquizofrenia no es un trastorno psicótico primario, es un trastorno cognitivo”* (10).

Este planteo se apoya en la evidencia de que el bajo rendimiento cognitivo es un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia, que además, precede al comienzo de la psicosis a veces en muchos años y que puede continuar en ausencia de síntomas positivos. Asimismo, los déficits cognitivos constituyen un importante predictor de la funcionalidad.

El déficit cognitivo como factor de riesgo y presencia previo a la psicosis

Existe una relación lineal entre la disminución del coeficiente intelectual (CI) y el aumento del riesgo de presentar la enfermedad. Y por otro lado, déficits en otras habilidades cognitivas que confieren un riesgo adicional (17). La disminución del coeficiente intelectual (CI) coincide con el aumento del riesgo de presentar la enfermedad, por cada punto de disminución del coeficiente intelectual (CI), el riesgo aumenta 3.7 veces (18).

El hallazgo de este riesgo puede ser ya evidente muchos años antes de la aparición de la psicosis (19).

Resulta más complejo que determinar la presencia, estimar el momento particular en que aparece este déficit cognitivo. Los resultados de los estudios son variables, pero parece ha-

ber una importante declinación entre los 13 y los 16 años, sobre todo las habilidades del lenguaje (20) o incluso antes (21, 22).

Evolución post episodio

No hay demasiados estudios que aborden la continuidad del déficit luego del primer episodio psicótico y los resultados no resultan concluyentes. Podría suceder una relativa estabilidad (23, 24). Pero también hay estudios que indican que ocurre un empeoramiento del deterioro con el tiempo, más en casos donde hubo institucionalización, síntomas psicóticos persistentes y comienzo temprano (25).

Para completar la inconsistencia, también puede encontrarse evidencia de que la cognición en el curso temporal decrece significativamente menos en el grupo de los pacientes, que en el de los controles sanos (26).

Valor del déficit cognitivo en el diagnóstico diferencial

Otro de los aspectos relevantes de la valoración del déficit, es su importancia en los diagnósticos diferenciales, en la búsqueda de precisión diagnóstica. En la siempre compleja diferenciación entre esquizofrenia y trastorno bipolar, el patrón cognitivo puede ofrecer mejores posibilidades de discriminación.

La esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo parecen compartir similar patrón de déficit, el cual es diferente al de la depresión mayor y el trastorno bipolar (27, 28).

El déficit es mayor en los pacientes esquizofrénicos que en los trastornos afectivos, y las áreas más afectadas son fluencia verbal, *working memory* (WM), control ejecutivo, memoria visual, velocidad mental y memoria verbal (29).

La presencia al momento del primer episodio psicótico y su evolución posterior también marca diferencias. En un seguimiento a dos años posteriores al primer episodio psicótico (sin determinar su pertenencia), los pacientes que recibieron en ese transcurso el diagnóstico de esquizofrenia, tuvieron un deterioro mayor a aquellos que fueron diagnosticados como trastorno bipolar y depresión (30).

Los pacientes con trastornos afectivos presentarían un déficit menor y más fuertemente asociado a los síntomas de la enfermedad. Al parecer, luego de un primer episodio psicótico, los pacientes con esquizofrenia en remisión de estos síntomas, mantienen el mismo nivel de deterioro, pero los pacientes bipolares con psicosis en remisión, mejoran su performance cognitiva (31).

Además, mientras que los pacientes con primer episodio de psicosis afectiva realizan pruebas similares a los de un primer episodio de esquizofrenia, los pacientes con trastornos afectivos no psicóticos tienen un mejor rendimiento (32). Por el contrario, es probable que el alto rendimiento cognitivo pueda incrementar el riesgo de padecer trastorno bipolar (33, 34). En otras palabras, el bajo rendimiento cognitivo es un factor de riesgo para esquizofrenia y no lo es para el trastorno bipolar (22).

El deterioro puede existir en los trastornos afectivos, pero es de menor intensidad y está íntimamente relacionado al estado clínico. Es decir, tienen un curso fluctuante y no se constata en el estado premórbido (35, 36). En la esquizofrenia son previos al inicio de la psicosis, son más profundos y no varían con los cambios clínicos de la enfermedad, siendo el aspecto más estable de la misma (37, 38, 39).

Déficit cognitivo y funcionalidad

Los resultados funcionales, entendidos como rendimiento personal (trabajo, tareas de la casa, estudio), vida independiente y funcionamiento social con familia y amigos, continúan siendo una deuda en el tratamiento de la esquizofrenia y está generalmente aceptado que los déficits cognitivos en la esquizofrenia se relacionan con esos resultados. Hay considerable apoyo para la asociación longitudinal entre cognición y resultados comunitarios en la esquizofrenia (40).

Desde el punto de vista epidemiológico, económico y de incapacidad, son los trastornos cognitivos, mucho más que otros síntomas, los comprometidos en los pobres resultados académicos, familiares y sociales de estos pacientes. Los síntomas cognitivos se relacionan consistentemente con aspectos importantes de la enfermedad como el funcionamiento social, el déficit funcional, el desempleo, la calidad de vida, la prevención de recaídas, la situación médica y los costos de la enfermedad (41).

También se expresan dificultades en el funcionamiento comunitario, para resolver problemas y en peores resultados, en programas de rehabilitación psicosocial y mantenimiento de empleo (42).

La declinación cognitiva puede tener cualidad predictiva ya al momento del primer episodio. Las dificultades en atención y velocidad de procesamiento se relacionan con el grado de deterioro laboral con el correr del tiempo (43). Funciones como memoria de trabajo y atención pueden ser útiles para predecir el funcionamiento social. Así, a la influencia directa sobre las actividades cotidianas de los pacientes, se adiciona el acceso al tratamiento, teniendo en cuenta que el mismo se encuentra dentro de la esfera social de los pacientes, lo cual agrega un nuevo factor negativo (44).

La cognición, en resumen, es uno de los más fuertes predictores de resultados funcionales (45) y explica mejor que otros aspectos de la enfermedad, como los síntomas positivos y negativos, esos pobres rendimientos (46, 47).

Valor conceptual del Déficit Cognitivo

Un nuevo enfoque que incluya a la cognición también puede proporcionar nuevos y mejores objetivos terapéuticos. La clásica remisión sintomática que contempla el retorno al estado premórbido, es un objetivo posible con los recursos actuales. Pero, al parecer, este es ya un estado deficitario. Por lo tanto, aunque los pacientes hayan dejado de experimentar síntomas agudos, es probable que sean incapaces de estudiar,

trabajar o tener una aceptable vida familiar o social.

Evitar la sobredimensión de los síntomas psicóticos también tiene injerencia en los objetivos del tratamiento. Dejar atrás la remisión como objetivo central, permite desarrollar herramientas con menos limitaciones y pensar los objetivos en virtud de la capacidad funcional, más vinculada a la cognición. *“Mejor cognición en la estabilización se asocia con recuperación completa, indicando remisión sintomática y un funcionamiento adecuado social y vocacional”* (44). Los tratamientos con antipsicóticos que en su momento significaron un gran avance terapéutico, mejoran los síntomas positivos, pero no la cognición. *“El control de los síntomas positivos de la psicosis y de la agitación severa en pacientes con esquizofrenia o manía permitió el alta de los pacientes crónicamente institucionalizados y los comienzos de la psiquiatría comunitaria”* (48), no obstante, la farmacoterapia actual sigue centrándose en el antagonismo D2 que aborda principalmente los síntomas positivos (psicóticos) de la enfermedad y deja los síntomas cognitivos prácticamente intactos (49, 50). Por lo tanto, es crucial plantear no solo una mejora sintomática sino, sobre todo, una recuperación funcional, lo que obliga a plantear tratamientos que no se limiten al bloqueo D2, de lo contrario los resultados generales probablemente sigan siendo limitados.

Reseña de las propuestas farmacológicas para el tratamiento del déficit cognitivo

Moduladores del Glutamato

A la fecha no existen tratamientos farmacológicos para la esquizofrenia que no sean bloqueantes del receptor dopaminérgico D2, pero se estudian otras posibles vías de modulación de circuitos y neurotransmisores.

El glutamato ha despertado siempre gran interés, en parte porque antagonistas de su receptor NMDA como ketamina y fenciclidina pueden reproducir las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia, incluidas las cognitivas. Teniendo esto en cuenta se han postulado moduladores glutamatérgicos para su tratamiento. Entre ellos, la D Cicliserina que, uniéndose, al sitio coagonista de glicina, incrementa la permeabilidad del receptor NMDA. También tienen una pequeña acción de agonista parcial. En algunos estudios su aplicación mostró algún efecto beneficioso en algunas tareas cognitivas que luego no pudieron ser replicados. Lo mismo que los ensayos con sustancias como Sarcosina, N acetilcisteína o Curcumina (51)

La utilización directa de Glicina ha mostrado un efecto beneficioso como tratamiento coadyuvante de antipsicóticos clásicos en síntomas negativos y cognitivos, pero un metaanálisis sobre ensayos controlados randomizados publicados desde 2010 no han mostrado mejorar significativamente la cognición. (52, 53)

En general, los resultados para todos estos compuestos moduladores de glutamato no han sido satisfactorios.

Moduladores del sistema colinérgico

Otro sistema apuntado para mejorar la cognición es el colinérgico, particularmente los receptores nicotínicos. La observación de que los fumadores con esquizofrenia fuman mayor cantidad y cigarrillos más fuertes sugiriendo que podrían ser más dependientes de la nicotina (54), derivó en la idea que la nicotina podría ser una forma de automedicación para mejorar la cognición, reducir los síntomas negativos primarios y secundarios, mejorar la respuesta antipsicótica y aliviar los efectos adversos de la medicación (55).

La administración de nicotina por diferentes vías (chicles, parches, vía intranasal y subcutánea) no ha mostrado resultados alentadores (56). Vareniclina, un agonista nicotínico alfa7 aprobado para la cesación tabáquica ha mostrado en estudios mejoría en aprendizaje verbal, memoria y funciones ejecutivas en pacientes esquizofrénicos, pero puede asociarse con empeoramiento de los síntomas psicóticos (57). Tampoco los agentes utilizados en las demencias, como rivastigmina o donepecilo han mostrado resultados positivos (58).

De vuelta a la dopamina

La efectividad parcial de los antidopaminérgicos motivó la búsqueda de investigaciones alternativas a ese sistema. No obstante, existen algunos estudios sobre receptores de dopamina diferentes a D2, una de ellas, con algunos resultados promisorios, a través del receptor D1. Un agonista completo D1 selectivo, la dihidrexidina, ha mostrado algunos resultados menos desalentadores, aunque todavía prematuros(59).

Puede resultar algo paradójico que el sistema de neurotransmisión que pretende abandonarse para buscar nuevos horizontes terapéuticos para los déficits cognitivos, sea el que ofrezca, en definitiva, algún tipo de expectativas positivas al respecto. Quizás en el futuro el retorno a los moduladores dopaminérgicos represente una alternativa válida y efectiva

Conclusiones

La búsqueda de nuevos tratamientos requiere un cambio en la perspectiva nosológica. La investigación, en el presente, se lleva a cabo a través de ensayos clínicos donde el diagnóstico debe ser realizado según los manuales de clasificación, con la conocida sobredimensión de síntomas psicóticos y la ausencia de déficit cognitivo. El desarrollo de nuevos fármacos, lógicamente, centra su mecanismo de acción en el bloqueo del receptor D2, puesto que es condición para su acción y el único camino hacia la aprobación y la salida al mercado. La efectividad de esos tratamientos es parcial, ya que resuelven con éxito delirios, alucinaciones y desorganización, pero no modifican sustancialmente el pronóstico de la enfermedad y la discapacidad que conlleva y que se relacionan más con los déficits cognitivos. El interés científico y la evidencia del relativo fracaso en la terapéutica promueven entonces nuevas investigaciones, que en las etapas clínicas de ensayos con pacientes tendrán que reunir criterios de manual para poder

ser incluidos. La salida de este verdadero círculo vicioso es a través de un nuevo enfoque clínico de la enfermedad.

Seguramente falte tiempo para poder contar con recursos que finalmente generen una recuperación funcional, a través de la mejoría cognitiva. Pero nunca habrá posibilidades si no se otorgan a los trastornos cognitivos la relevancia que realmente tienen, en cuanto a presencia, características e interferencia en la vida de los pacientes.

Seguir desarrollando solo bloqueantes D2 significa seguir reproduciendo tratamientos con efectividad limitada sobre un concepto de la enfermedad incompleto.

Un cambio de rumbo en esta búsqueda puede permitir una modificación en la definición de la esquizofrenia, a partir de la inclusión en el lugar adecuado de aspectos históricamente subestimados.

Bibliografía

- 1. Carpenter W (h), Buchanan R, Esquizofrenia, Introducción y generalidades. En. Kaplan H, Sadock B. Tratado de Psiquiatría/IV. 6ª Edición. Buenos Aires. Intermédica. 1995, 837-848.
- 2. Kraepelin E, La Demencia Precoz, 2ª Edición. Ed. Polemos, Buenos Aires, 2008.
- 3. Bleuler E, Demencia Praecox o El grupo de las esquizofrenias, 1ª. Ed. Polemos, Buenos Aires 2011.
- 4. Schneider K. Patopsicología Clínica, 4ª. Edición, Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1975.
- 5. Keefe RS. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? World Psychiatry. 2008 Feb; 7(1):22-8.
- 6. Asociación Americana de Psiquiatría, Sección III. Medidas y Modelos Emergentes. Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5º Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría 2014, 727 - 760.
- 7. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen, J.S et al. It is possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? Neuropsychology 1997, 11, 437-446).
- 8. Heinrichs W, Miles A, Ammari N, Muharib E, Characteristics of cognitive impairments in schizophrenia, en Cognitive Impairment in Schizophrenia, ed Philips D. Harvey. Published by Cambridge University Press, 2013.
- 9. Ashley E. Walker, Jerrod D. Spring, and Michael J. Travis Addressing Cognitive Deficits in Schizophrenia: Toward a Neurobiologically Informed Approach. Biol Psychiatry. 2017 Jan 1; 81(1):e1.
- 10 Kahn R, Keefe R, Schizophrenia Is a Cognitive Illness: Time for a Change in Focus. JAMA Psychiatry 2013; 70(10):1107-1112.
- 11. Heinrich R., Zakzanis K Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology, 12, 426-445
- 12. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM, Overlooking the obvious: a metanalytic comparison of digital symbol coding task and another cognitive measures in schizophrenia. Archives of General Psychiatry 2007, 64, 532-542.
- 13. Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. Psychol Bull. 2007;133(5):833-58.
- 14. Marder SR, Fenton W. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. Schizophr Res. 2004 Dec 15;72(1):5-9.
- 15. Carpenter W, Koenig J, The Evolution of Drug Development in Schizophrenia: Past Issues and Future Opportunities. Neuropsychopharmacology 2008, 33, 2061-2079.
- 16. Green MF, Kern RS, Heaton RK, Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. Schizophr Res. 2004 Dec 15; 72(1):41-51.
- 17. David, AS, Malmberg A, Brandt, L et al. IQ and risk for schizophrenia: a population based cohort study. Psychological medicine 1997. 27, 1311-1323.
- 18. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. Schizophr Res.2011;132(2-3): 220-227.
- 19. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. Psychol Med. 2012;42(4):743-755.
- 20. Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, O'Leary D, Andreasen NC. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. AmJPsychiatry. 2002; 159(7):1183-1189.
- 21. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. Arch Gen Psychiatry. 2002 May; 59 (5):449-56.
- 22. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. PsycholMed 2011;41(2):225-241.
- 23. Albus M, Hubmann W, Scherer J, Dreikorn B, Hecht S, Sobizack N, et al. Prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci. 2002 Dec; 252(6):262-7.
- 24. Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B, Drozd S, et al. Longitudinal study

of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003 Feb 1;59(2-3):137-46.

- 25. Harvey PD, Reichenberg A, Bowie CR, Patterson TL, Heaton RK. The course of neuropsychological performance and functional capacity in older patients with schizophrenia: influences of previous history of long-term institutional stay. *Biol Psychiatry* 2010; 15;67(10):933-9.
- 26. Hedman AM, Van Haren NE, Van Baal CG, Kahn RS, Hulshoff P. IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013 May;146(1-3):201-8.
- 27. Mathes B, Wood SJ, Proffitt TM, Stuart GW, Buchanan JA, Velakoulis D, et al. Early processing deficits in object working memory in first-episode schizophreniform psychosis and established schizophrenia. *Psychol Med*. 2005;35(7):1053-62.
- 28. Buchanan RW, Davis M, Goff D, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICS workshop on clinical trial designs for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005; 31:5-21.
- 29. Krabbendam L, Arts B, Van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res*. 2005;80(2-3):137-149.
- 30. Reichenberg A, Morgan K, et al. Specific and generalized neuropsychological deficits: A comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry*. 2010;167(1):78-85.
- 31. Harvey PD, Docherty NM, Serper MR, Rasmussen M. Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month followup study. *Schizophr Bull*. 1990;16:147-156.
- 32. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94: 87-93.
- 33. Gale CR, Batty GD, McIntosh AM, Porteous DJ, Deary IKJ, Rasmussen F. Is bipolar disorder more common in highly intelligent people? A cohort study of a million men. *Mol Psychiatry*. 2012;18(2): 190-194.
- 34. MacCabe JH, Lambe MP, Cnattingius S, et al. Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. *Br J Psychiatry*. 2010;196(2):109-115
- 35. Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorders. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1998;11: 111-119.
- 36. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in eu-

thymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:41-46.

- 37. Keefe RSE, Bilder RM, Harvey PD, et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:2033-2046.
- 38. Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 25 year follow-up study. *Schizophr Res*. 2000;44:47-56.
- 39. Strauss ME. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1993;19:215-231.
- 40. Bonilha L, Molnar C, Horner MD, Anderson B, Forster L, George MS, Nahas Z. Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;142:51.
- 41. Keefe R, Eesley C. Deficits Neurocognitivos en Tratado de esquizofrenia, Liberman J, Scott Stroup, T, Perkins, D, *Ars Medica* 2008 243-258.
- 42. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*. 2000;26:119-136.
- 43. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2005 Mar;162(3):495-506.
- 44. Fu S, Czajkowski N, Rund BR, Torgalsbøen AK. The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017 Dec;190:144-149.
- 45. Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 2014 Mar;1(1):e1-e9.
- 46. Keefe RSE, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull*. 2007;33(4):912-920.
- 47. Morris Bell H, Tsang H, Tamasine C, Bryson G, Greig. Neurocognition, Social Cognition, Perceived Social Discomfort, and Vocational Outcomes in Schizophrenia, *Schizophr Bull*. 2009 Jul; 35(4): 738-747.
- 48. De Erausquin G., Mecanismo de acción molecular de los antipsicóticos Vertex. 2003 Mar-May;14(51):36-44.
- 49. Green M, Katiah Llerena R. Kern R. The "Right Stuff" Revisited: What Have We Learned About the Determinants of Daily Functioning in Schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin* 2015 (41) 781-785.
- 50. Walker A, Spring J, Travis M., Addressing Cognitive Deficits in Schizophrenia: Toward a Neurobiologically Informed Approach. *Biol Psychiatry*. 2017; 81(1): e1 e3.

chiatry. 2017; 81(1): e1 e3.

- 51. Yang YS, Marder SR, Green MF. Repurposing Drugs for Cognition in Schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Feb;101(2):191-193.
- 52. Bumb, J. M., Enning, F, Leweke, F. M. Drug repurposing and emerging adjunctive treatments for schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2015 16, 1049-1067.
- 53. Young, J. W, Geyer, M. A. Biochemical Pharmacology. *Biochemical Pharmacology* 2013, 86, 1122-1132.
- 54. de Leon J, Susce MT, Diaz FJ, Rendon DM, Velásquez DM. Variables associated with alcohol, drug, and daily smoking cessation in patients with severe mental illnesses. *J Clin Psychiatry*. 2005 Nov;66(11):1447-55.
- 55. Kumari V, Aasen I, ffytche D, Williams SC, Sharma T. Neural correlates of adjunctive rivastigmine treatment to antipsychotics in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled, double-blind fMRI study. *Neuroimage*. 2006 29(2):545-56.
- 56. Young JW, Geyer MA. Evaluating the role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Biochem Pharmacol*. 2013 Oct 15;86(8):1122-32.
- 57. Bumb, J. M., Enning, F, Leweke, F. Drug repurposing and emerging adjunctive treatments for schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2015 16, 1049-1067.
- 58. Boggs DL, Carlson J, Cortes-Briones J, Krystal JH, D'Souza DC. Going up in smoke? A review of nAChR-based treatment strategies for improving cognition in schizophrenia, *Curr Pharm Des*. 2014;20.
- 59. Arnsten AFT, Girgis RR, Gray DL, Mailman RB. Novel dopamine therapeutics for cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017;81:67-77.