

*Tesis Doctoral*

**CONTROL DE LA INTERFERENCIA EN  
PACIENTES CON TRASTORNO  
MENTAL GRAVE: ESQUIZOFRENIA,  
TRASTORNO BIPOLAR Y TRASTORNO  
LÍMITE DE LA PERSONALIDAD**

*Candidata*

**VANESSA LOZANO GUTIÉRREZ**

*Directores*

**M<sup>a</sup> TERESA BAJO MOLINA**

**CARLOS J. GÓMEZ-ARIZA**

**Programa de Doctorado en Psicología**

**Departamento de Psicología Experimental**



**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

*Junio, 2017*

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Vanessa Lozano Gutiérrez  
ISBN: 978-84-9163-529-1  
URI:<http://hdl.handle.net/10481/48340>



UNIVERSIDAD DE GRANADA  
DPTO. DE PSICOLOGÍA EXPERIMENTAL  
Campus Universitario de Cartuja, s/n  
Tfno. +34 958 24 37 63 – Fax +34 958 24 62 39  
18071 – GRANADA – ESPAÑA

*Tesis doctoral presentada por Vanessa Lozano Gutiérrez, en el Departamento de Psicología Experimental, para aspirar al grado de Doctor en el programa de Doctorado de Psicología de la Universidad de Granada.*

La doctoranda, **Vanessa Lozano Gutiérrez**, y los directores de la tesis, **M<sup>a</sup> Teresa Bajo Molina** y **Carlos J. Gómez-Ariza** garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Firmado en Granada, a 1 de Junio del 2017

Directores de la Tesis

Doctoranda

Fdo.: M<sup>a</sup> Teresa Bajo Molina  
Carlos J. Gómez-Ariza

Fdo.: Vanessa Lozano Gutiérrez



## Agradecimientos

A Teresa y Carlos, mis directores, por creer en mí y enseñarme que siempre se puede llegar un poquito más lejos y se puede hacer un poquito mejor.

A los pacientes que han participado en esta tesis, por enseñarme a vivir a pesar de todo. A la gente de la Unidad de Salud Mental de Linares, que tanto amor ponen en su trabajo, por acogerme y quererme tanto. A María Felipa un ejemplo no sólo como gran profesional, porque además de lo profesional lo personal también existe, por enseñarme que con una sonrisa la vida se afronta mejor. A mis compañeros de fatigas, los antiguos y los nuevos, por compartir mi pasión y ser a veces mi cordura.

A mis padres que me enseñaron el valor del amor, porque a pesar de que el camino no está siendo fácil, han vivido su vida por mí.

A mi abuela, que es la mujer por la que mi familia es una, se lo debemos todo.

A mis 12 amigas por enseñarme que la amistad sana y verdadera también existe. Especialmente Anita y Mery, que son la luz que me guía.

A Ana, por ser mi compañera, mi amiga, mi mitad, por darme apoyo, aliento y AMOR incondicionalmente.

Por último, a todas las personas con discapacidad, quienes tienen el coraje de vivir su vida intensamente, siendo un ejemplo de superación e infinito coraje.



*“Este hombre, por una parte, cree que sabe algo,  
mientras que no sabe nada. Por otra parte, yo, que  
igualmente no sé nada, tampoco creo saber algo.”*

*(Apología de Sócrates, Plantón, 393 -389 a.C)*





# Índice

<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
1.1. ¿Qué es el trastorno mental grave?.....	3
1.1.1. Esquizofrenia.....	6
1.1.1.1. Diagnóstico y curso del trastorno.....	7
1.1.1.2. Factores de riesgo.....	8
1.1.1.3. Principales enfoques terapéuticos.....	9
1.1.2. Trastorno bipolar.....	10
1.1.2.1. Diagnóstico y curso del trastorno.....	11
1.1.2.2. Factores de riesgo.....	12
1.1.2.3. Principales enfoques terapéuticos.....	13
1.1.3. Trastorno límite de la personalidad.....	14
1.1.3.1. Diagnóstico y curso del trastorno.....	15
1.1.3.2. Factores de riesgo.....	17
1.1.3.3. Principales enfoques terapéuticos.....	18
1.2. Predictores de gravedad en el TMG.....	21
1.2.1. Deterioro cognitivo como indicador de gravedad.....	24
1.2.2. Prevalencia del deterioro cognitivo.....	25
1.2.3. Curso del deterioro cognitivo.....	27
1.2.4. Delimitación de los déficits cognitivos.....	31
1.3. Funciones ejecutivas.....	39
1.3.1. Primeras aproximaciones teóricas al concepto de funciones ejecutivas.....	40
1.3.2. Perspectivas actuales: el estudio de los componentes.....	42
1.4. Funciones ejecutivas y TMG.....	49
1.4.1. Limitaciones de la evaluación de las funciones ejecutivas.....	57
1.4.2. Especificación de los déficits cognitivos en esquizofrenia, TB y TL.....	59
1.4.2.1. Control inhibitorio.....	59
1.4.2.2. Memoria de trabajo.....	65
1.5. Objetivos de la investigación.....	69
1.6. Esquema del siguiente trabajo.....	73
1.7. Referencias.....	75
<b>2. Empirical research.....</b>	<b>107</b>
2.1. Study 1. Neuropsychology of severe mental disorders: schizophrenia, bipolar, and personality disorders.....	109
2.1.1. Introduction.....	109

2.1.2. Methods .....	111
2.1.3. Results .....	114
2.1.4. Discussion .....	117
2.1.5. References .....	118
2.2. Study 2. Interference control commonalities in patients with schizophrenia, bipolar disorder and borderline personality disorder .....	123
2.2.1. Introduction .....	123
2.2.2. Methods .....	126
2.2.3. Results .....	130
2.2.4. Discussion .....	133
2.2.5. References .....	139
2.3. Study 3. Working memory deficits in Schizophrenia, Bipolar and Borderline Personality Disorder.....	147
2.3.1. Introduction .....	147
2.3.2. Methods .....	150
2.3.3. Results .....	154
2.3.4. Discussion .....	158
2.3.5. References .....	161
<b>3. Discusión general .....</b>	<b>169</b>
3.1. Recapitulación de los resultados obtenidos.....	173
3.2. Implicaciones teóricas.....	177
3.2.1. Funciones ejecutivas como resultado de distintos procesos.....	177
3.2.2. ¿Podría explicar una alteración común el perfil de deterioro encontrado en los distintos grupos de pacientes? .....	178
3.2.3. Control inhibitorio y psicopatología. ....	180
3.3. Implicaciones clínicas.....	182
3.3.1. Relación entre deterioro cognitivo, gravedad del trastorno y sintomatología.....	182
3.3.2. Hipótesis del <i>continuum</i> .....	184
3.3.3. Acerca del tratamiento y rehabilitación .....	185
3.4. Perspectivas de futuro.....	187
3.5. Conclusiones .....	188
3.6. Referencias.....	189

## Figuras

Figura 1. Representación gráfica de mecanismos de acción de antipsicóticos atípicos .....	10
Figura 2. Número total de investigaciones que contienen el término “borderline personality disorder” .....	14
Figura 3. Peso específico para cada uno de los criterios definitorios de trastorno mental grave a través de la historia.....	22
Figura 4. Representación esquemática del modelo de Miyake et al, 2000 .....	45
Figura 5. Representación esquemática del modelo de Diamond 2013 .....	46
Figura 6. Ejemplo de una tarea tipo Go no-Go .....	61
Figure 7. Neuropsychological between controls and patients with schizophrenia, bipolar disorder, borderline disorder and healthy control.....	115
Figure 8. Mean of reaction time in trail making test of patients with schizophrenia, bipolar disorder, borderline disorder and healthy control .....	116
Figure 9. Examples of the trial structure for the double (top) and single (bottom) conditions from the non-verbal updating task. The double block trial is an example of an interference trial as the task face is present in the first, to-be-forgotten block. ....	153

## Tablas

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la esquizofrenia basados en el DSM-5.....	7
Tabla 2. Criterios diagnósticos para el trastorno bipolar tipo I y tipo II basados en el DSM-5.....	11
Tabla 3. Criterios diagnósticos para el trastorno límite de la personalidad basados en el DSM-5.....	16
Tabla 4. Resumen de meta-análisis que incluyen al menos dos grupos diagnósticos.....	33
Table 5. Demographic data of patients and controls.....	112
Table 6. Mean values (and standard deviations) on the clinical measures for the three groups of patients .....	114
Table 7. Pearson correlation coefficients ( $r$ ) between the scores from the working memory tasks and those from the clinical assessment (symptomatology: PANNS and global functioning: GAF). .....	116
Table 8. Demographic data of patients and controls .....	127
Table 9. Number of patients from each group taking different types of medication. ....	127
Table 10. Mean values (and standard deviations) on the clinical assessment for the three groups of patients .....	130
Table 11. Mean rates (and standard deviations) of correct responses in the control and interference conditions and mean number of type of errors as a function of group in the HSCT. ....	132

Table 12. Mean reaction times (and standard deviations) in the Flanker task as a function of condition and group. ....	133
Table 13. Demographic data of patients and controls .....	151
Table 14. Number of patients from each group taking different types of medication. ....	151
Table 15. Mean values (and standard deviations) on the clinical assessment for the three groups of patients .....	154
Table 16. Mean of correct response (standard deviation) in the single block and mean false alarms (standard deviation) in the double block of the Updating task .....	155
Table 17. Mean (standard deviation) of raw scores in digit span task. ....	156
Table 18. Pearson correlation coefficients ( $r$ ) between the scores from the working memory tasks and those from the clinical assessment (symptomatology: PANNS; global functioning: GAF and illness duration) .....	157

## Boxes

Box 1. Concepto de psicosis.....	5
Box 2. Escala de funcionamiento global.....	23
Box 3. Redes por defecto y trastorno mental .....	35

## *1. Introducción*

---



*“... es posible rechazar todos los esfuerzos realizados. Se puede decir:  
No hay ninguna unidad nosológica, se corrió tras un fantasma”  
(Jaspers K.)*

## 1.1. ¿Qué es el trastorno mental grave?

Tal y como indica la Organización Mundial de la Salud (OMS; Organización Mundial de la Salud. 1948), la salud mental se define como «un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades» (p. 1). En consecuencia, un trastorno mental sería justo lo contrario; un estado que induce un malestar e incluye dolor, sufrimiento e incluso muerte, que causa un impacto en el bienestar de la persona e interfiere en su vida diaria, tanto en su hogar como en el trabajo y en sus relaciones sociales y, por ende, disminuye su calidad de vida.

Sin embargo, a pesar de que los trastornos mentales provocan un impacto relevante en todos los ámbitos de la vida, esta afectación depende del nivel de gravedad de cada paciente. Por ejemplo, un paciente con trastorno mental que responda a la medicación, cuyos síntomas estén controlados y con un buen ajuste social premórbido, será diferente a un paciente cuya patología psiquiátrica haya debutado más joven, con mayor número de episodios, con problemas en su círculo familiar y social, y cuya respuesta a los fármacos no sea tan favorable. Así, el concepto de gravedad clínica adquiere un cariz determinante a la hora de hablar de trastorno mental.

Si bien es cierto que hasta el momento no se han establecido criterios sólidos y uniformes que definan un trastorno mental grave (TMG), dicho concepto ha estado presente en la organización y en el funcionamiento de muchos recursos y organizaciones de salud mental desde hace casi 40 años (Míngote, Pino, del Gálvez, Gutiérrez, y Sánchez, 2010; Schinnar, Rothbard, Kanter, y Jung, 1990). Además, datos de prevalencia recientes informan de que en torno a 2 de cada 1.000 personas de la población general sufre o sufrirá un TMG (Ruggeri, Leese, Thornicroft, Bisoffi, y Tansella, 2000).

No obstante, y a pesar de que no se ha definido de manera universal, sí podemos decir que la denominación de TMG designa a un conjunto de personas que sufren patologías psiquiátricas diferentes, y que además de ello presentan una serie de problemas

comunes derivados de la discapacidad producida por el trastorno. Tratando de acotar un poco más la definición, guías clínicas recientes han propuesto que para que un paciente con trastorno mental sea considerado como grave, éste debe presentar una serie de características (Consejería de Salud, 2006; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Intervenciones Psicosociales en el Trastorno Mental Grave, 2009). Siguiendo la definición formulada por el Instituto de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH) (Klerman, 1986) la primera de estas características, y actualmente condición *sine qua non*, es la presencia de sintomatología psicótica y/o prepsicótica que:

- Genere problemas de captación y comprensión de la realidad.
- Distorsione la relación con los otros.
- Tenga repercusiones negativas en distintas áreas del funcionamiento personal (vida cotidiana, educación, empleo, relaciones sociales).
- Necesite un abordaje complejo que incluya: i) atención sanitaria directa con intervenciones biológicas, psicosociales y de rehabilitación, ii) intervenciones sobre el medio social y de apoyo a la familia y iii) atención intersectorial: social, laboral, educativa y judicial.
- Presente una evolución prolongada en el tiempo, con importantes necesidades de continuidad de atención y coordinación tanto interna como externa.

En este punto es necesario aclarar que aunque tradicionalmente la presencia de sintomatología psicótica ha ido ligada a la sintomatología positiva y la sintomatología negativa en la actualidad el concepto de psicosis ha evolucionado e incluye varias dimensiones que pueden expresarse no sólo en la esquizofrenia, sino también en diferentes patologías psiquiátricas (para más información, ver Box 1).

Cualquier persona que cumpla los criterios señalados por la NIMH, con independencia del diagnóstico, podría considerarse paciente con TMG. Sin embargo, entre los diagnósticos que presentan un mayor riesgo encontraríamos la esquizofrenia, cualquier trastorno esquizotípico o con ideas delirantes, el trastorno bipolar, el trastorno depresivo recurrente grave y algunos trastornos de personalidad, como el esquizoide, el paranoide y el de inestabilidad emocional (Opler, Ramírez, y Mougios, 2004).



**Box 1. Concepto de psicosis.**

La psicosis es un término genérico utilizado en psiquiatría y psicología para referirse a un estado mental descrito como una escisión o pérdida de contacto con la realidad. Según los modelos actuales, la psicosis es un fenómeno dimensional que se configura en un *continuum* desde la población normal sin manifestaciones clínicas claras, hasta los pacientes con alteraciones graves como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Actualmente existen diversas propuestas que varían en número y/o conceptualización de las propias dimensiones psicóticas. Sin embargo, el modelo más aceptado es el de los 5 factores (Muñoz-Negro et al., 2015). Estas dimensiones estarían formadas por una serie de síntomas que varían de manera conjunta e incluyen:



- Síntomas negativos: disminución de la actividad basal (aplanamiento afectivo y retraimiento social).
- Síntomas positivos: aumento de la actividad basal (los delirios y las alucinaciones).
- Manía: exceso de actividad motora (hiperactividad y control de impulsos deficiente), tensión, ansiedad y pensamiento inusual.
- Cognición: deterioro de las capacidades cognitivas (desorganización y atención disminuida).
- Depresión: ansiedad, estado anímico triste, apatía y falta de deseo.

Tradicionalmente se ha aplicado el término “sintomatología psicótica” en referencia a síntomas especialmente positivos, como las alucinaciones o los delirios, y frecuentemente se ha relacionado con pacientes con esquizofrenia. En la actualidad el concepto de psicosis ha evolucionado y aunque los síntomas positivos sean los más característicos y fáciles de reconocer, otros factores como la manía o la depresión psicótica también son indicativos de la presencia de un trastorno psicótico.

Tal y como señalan Mingote et al. (2010), las razones por las que el concepto de TMG es beneficioso para el propio paciente y para el sistema son evidentes. Hoy en día resulta prioritario identificar colectivos homogéneos de pacientes que, con independencia de su diagnóstico, tengan patrones de necesidades y comportamiento similares y puedan, por tanto, beneficiarse de tratamientos e intervenciones comunes. Además, existe una necesidad apremiante de priorizar la atención de determinados perfiles de pacientes, facilitando su acceso a los centros de salud mental y mejorando su frecuentación a los mismos (Carrión, Correll, Auther, y Cornblatt, 2017; Liu et al., 2017).

Con esta conceptualización se pretende trascender del diagnóstico clínico teniendo en cuenta otros parámetros, sociales y sanitarios, para mejorar así la atención y los procedimientos e intervenciones que se llevan a cabo con dichos enfermos graves. Por ello, el uso práctico del concepto TMG implicaría numerosos beneficios, entre los que destacaría la mejora en la atención sanitaria en cuanto al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

### 1.1.1. Esquizofrenia

Tal y como se ha descrito anteriormente, uno de los trastornos que se podría clasificar como TMG es la esquizofrenia. Esta se caracteriza principalmente por la presencia de dificultades para diferenciar lo real de lo irreal. Se acompaña de ansiedad, depresión y, ocasionalmente, conductas suicidas (Segarra, Gutiérrez, y Eguíluz, 2005). Los que la padecen sienten tensión, dificultades de concentración, insomnio, alucinaciones auditivas y/o visuales, mantienen creencias falsas y tanto el pensamiento como el afecto aparecen alterados (Colodrón, 2002). Por último, la esquizofrenia es una importante causa de discapacidad. A largo plazo altera las relaciones sociales y familiares, conlleva dificultades educativas y ocupacionales (como pérdida de productividad y desempleo,), aumenta la frecuencia de enfermedades físicas e implica una mortalidad prematura (Häfner, 1996; Lieberman, Stroup, y Perkins, 2008).

Para tener una visión global de la importancia del trastorno podemos señalar que la prevalencia de la esquizofrenia se sitúa en torno al 1% de la población global (Jablensky, 2000). En 2013 fue una de las 25 causas principales de incapacidad total a nivel mundial, con un gasto anual por país situado entre 94 millones y 102 billones de dólares americanos (Chong et al., 2016). Con respecto a la distribución poblacional, aunque no se observan diferencias en cuanto al género sí suele aparecer antes en hombres (alrededor de los 20 años) que en mujeres (al finalizar la veintena) (Szymanski et al., 1995).

Los principales síntomas de la esquizofrenia pueden agruparse en tres categorías:

- **Sintomatología positiva;** presencia de ciertos fenómenos que implican un exceso o distorsión de una función normal (p. ej., alucinaciones y delirios).
- **Sintomatología negativa;** ausencia de ciertas funciones o aspectos que reflejan una disminución o pérdida de una función normal (p. ej., apatía, aplanamiento afectivo, pobreza en el discurso, anhedonia y pérdida de deseo de interacción social).
- **Síntomas cognitivos;** como la desorganización del pensamiento, la alogia, el deterioro de las capacidades cognitivas y las conductas inadecuadas (Bilder, Mukherjee, Rieder, y Pandurangi, 1985).

### 1.1.1.1. Diagnóstico y curso del trastorno

A pesar de que las alteraciones biológicas implicadas en la esquizofrenia son bastante recurrentes (p. ej., ventrículos cerebrales anormales, concentración anormal de dopamina, alteraciones en el potencial evocado P300), todavía no existe una prueba médica que sea realmente sensible a su desarrollo (Allen, Griss, Folley, Hawkins, y Pearlson, 2009). Por ello, actualmente su diagnóstico se realiza en relación con los criterios del DSM-5 (en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (American Psychiatric Association, 2013) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para la esquizofrenia basados en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

Esquizofrenia
<p><b>Criterios Diagnósticos</b></p> <p>A. Dos (o más) de los siguientes síntomas, cada uno de ellos presente por al menos un período de tiempo superior a un mes (o menos si están tratados). Uno de ellos debe ser el (1), (2) o (3):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Delirios.</li> <li>2. Alucinaciones.</li> <li>3. Discurso desorganizado (p. ej., frecuente fuga o incoherencia).</li> <li>4. Conducta desorganizada o catatónica.</li> <li>5. Síntomas negativos (p. ej., disminución de la expresión emocional o abulia).</li> </ol> <p>B. Desde que la alteración mental apareciera el nivel de funcionamiento de una o más áreas (área laboral, interpersonal, o en auto-cuidado) ha disminuido considerablemente con respecto a etapas anteriores (o un nivel inferior al esperado en el funcionamiento interpersonal, académico u ocupacional, si los síntomas comienzan en la infancia).</p> <p>C. Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).</p> <p>D. El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.</p> <p>E. El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.</p> <p>F. Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).</p>

### 1.1.1.2. Factores de riesgo

Casi desde el inicio de la búsqueda de los factores etiológicos de la esquizofrenia, y dada la complejidad del trastorno, se descartó la hipótesis de factor único. Más bien, su desarrollo parece más una conjunción de factores ambientales y genéticos, que consecuencia de una causa única (Strauss y Carpenter, 1981; Weinberger, 1995). Así, la esquizofrenia se clasifica como trastorno genéticamente complejo que no obedece a un patrón de herencia mendeliano, y está determinado por numerosos factores que operan simultáneamente (Miranda, López, García, y Ospina, 2003).

En cuanto a los factores ambientales que se han asociado repetidamente con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia están crecer en un área suburbana, pertenecer a un grupo minoritario, sufrir maltrato en la infancia, consumir cannabis en la adolescencia, infecciones víricas o eventos perinatales (como hipoxia, infección materna, estrés fetal o malnutrición) (Barrigón et al., 2015; Tandon, Nasrallah, y Keshavan, 2009; van Os y Kapur, 2009).

En la búsqueda de los factores hereditarios, la investigación realizada durante las dos últimas décadas ha evidenciado la existencia de varios genes candidatos, como el de la disbindina (*DTNBP1*), la neuroregulina 1 (*NRG1*), el activador del ácido D-amino oxidasa (*DAOA*) y el *DISC1* (Chiesa et al., 2011; Thompson et al., 2013). Con respecto a las alteraciones biológicas que caracterizan a la esquizofrenia, destacan especialmente la hipótesis inmunológica (Hope et al., 2009), la hipótesis de la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Dallman et al., 2004), la hipótesis del neurodesarrollo (Murray y Lewis, 1988) y la hipótesis de alteración de los neurotransmisores. Esta última es la más antigua y la que más apoyo ha recibido. Carlsson y Lindqvist (2009) afirmaron que la esquizofrenia se reducía a la hiperactividad de la dopamina (DA). Esta hipótesis se basa fundamentalmente en dos observaciones farmacológicas. En primer lugar, administrar amfetaminas (agonistas de la DA) a sujetos sanos provoca un estado psicótico, mientras que su administración en pacientes con esquizofrenia exacerba su sintomatología (Snyder, 1974). Y, en segundo lugar, se ha demostrado que la efectividad terapéutica de los fármacos depende del número de receptores de DA D2 que sean capaces de bloquear.

Sin embargo, el avance de las técnicas de investigación en psicofarmacología ha demostrado que más que una hiperactividad dopaminérgica, lo que caracteriza a la

esquizofrenia es el desequilibrio de este neurotransmisor. Existe una hiperproductividad de la DA en proyecciones mesolímbicas subcorticales (hiperactivación de receptores D1 como causante de los síntomas positivos) que implicaría una hipoactividad de la DA en las proyecciones mesocorticales al córtex prefrontal (CPF) (hipoactivación de receptores D1 como causante de los síntomas negativos y cognitivos) (Deutch, Clark, y Roth, 1990; Karreman y Moghaddam, 2002; Weinberger, 1987).

### 1.1.1.3. Principales enfoques terapéuticos

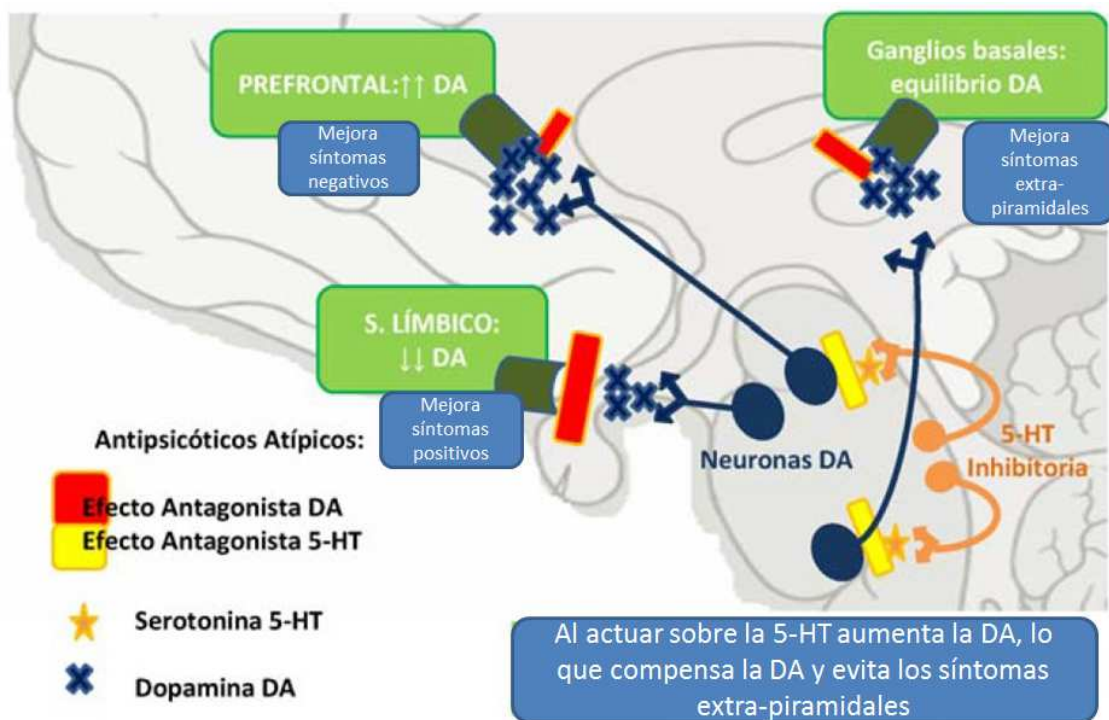
Al enfrentarnos a un trastorno tan grave y discapacitante como la esquizofrenia, y a diferencia de lo que sucede en otros casos de trastornos mentales, se recurre a la intervención farmacológica como primera línea de tratamiento. Los fármacos antipsicóticos son los que tradicionalmente se han usado para el tratamiento de esta enfermedad y otros trastornos relacionados. Aunque la DA sea su principal diana, el glutamato y el déficit de éste en las conexiones excitatorias a través de los receptores *N-metil-D-aspartato* (NMDA) también parecen estar implicados en el curso y la gravedad del trastorno (Moghaddam, 2003; Olney, 1995). Teniendo esto en cuenta, según las dianas terapéuticas nos encontramos ante dos grandes grupos de fármacos antipsicóticos: los antipsicóticos típicos, con afinidad por los receptores de DA, y los antipsicóticos atípicos, con objetivos multidiana (Miyamoto, Duncan, Marx, y Lieberman, 2005).

Los antipsicóticos típicos, también denominados clásicos, (p. ej., haloperidol y clorpromazina) están dirigidos principalmente a la disminución de la sintomatología positiva pero causan efectos secundarios extra-piramidales, algunos de ellos reversibles (parkinsonismo) y otros irreversibles (disonía) (Holloman y Marder, 1997). Por otro lado, los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (p. ej., clozapina, risperidona y olanzapina) resultan más eficaces en el conjunto del trastorno, ya que además de actuar sobre los receptores de DA también lo hacen sobre otros receptores como los adrenérgicos y colinérgicos y sobre moléculas como la serotonina (5-HT) y la histamina (ver Figura 1).

Además de la farmacología, otra línea de intervención es la psicoterapia. Ésta resultado útil para: i) conseguir mayor adherencia del paciente al plan de medicación, ii) recuperar o desarrollar habilidades sociales perdidas y iii) comprender más sobre su enfermedad y poder así racionalizar los síntomas e implementar competencias personales encaminadas a la mejora de su situación en su entorno social (Dickerson, 2000; Gottdiener

y Haslam, 2002; Hamm, Hasson-Ohayon, Kukla, y Lysaker, 2013). Aunque no resulte especialmente recomendable, en ocasiones la terapia electro-convulsiva también ha resultado eficaz como tratamiento, sobre todo en pacientes con esquizofrenia catatónica y en pacientes con alto riesgo de suicidio (Fink y Taylor, 2007)

**Figura 1.** Representación gráfica de los mecanismos de acción de los antipsicóticos atípicos (adaptada de <http://www.pir.es/temasejemplo2014/12/12psicobiologia2.pdf>).



### 1.1.2. Trastorno bipolar

Otro de los trastornos que puede considerarse dentro de la categoría TMG sería el bipolar (TB). El TB se define como un trastorno del humor típicamente caracterizado por la oscilación y recurrencia de episodios maníacos (tipo I) o hipomaníacos (tipo II) y depresivos. Implica una grave limitación para el adecuado rendimiento laboral y la integración social, incluso cuando los pacientes se encuentran en remisión clínica (eutímicos) (Martínez-Arán et al., 2000). Estudios recientes han demostrado que el TB tiene una prevalencia en la población general entre el 1,1% (tipo I) y el 1,2% (tipo II) Clemente

et al., 2015), y que durante el curso de la enfermedad la tasa de suicidio se sitúa en torno al 10-20% (Rihmer y Kiss, 2002). Según defiende la OMS, el TB estaría en el *ranking* de las 10 enfermedades más limitantes entre los 14 y los 55 años. Sin embargo, y a pesar del impacto tan devastador que tiene en millones de personas, todavía hoy no se conoce con certeza su origen ni su fisiopatología. En gran cantidad de ocasiones esas variaciones cíclicas del estado anímico van acompañadas de alteraciones en la percepción, la emoción y las conductas sociales. Además, en la mayoría de los casos los síntomas emocionales implican la presencia de sintomatología psicótica (delirios, alucinaciones, o desorganización del pensamiento), alteraciones cognitivas y conductas impulsivas (Pavuluri, Herbener, y Sweeney, 2004).

### 1.1.2.1. Diagnóstico y curso del trastorno

La quinta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013) sostiene que la fase que más puede desencadenar el propio diagnóstico es la de manía. Durante esta fase los pacientes se encuentran irritables y muy excitados, llevan a cabo conductas de manera compulsiva, disminuye su necesidad de sueño, su pensamiento y discurso son mucho más fluidos y realizan, con una mayor frecuencia, comportamientos dirigidos hacia metas disruptivas o autodestructivas. La hipomanía, por su parte, implicaría comportamientos similares, pero realizados con menos frecuencia e intensidad. En la Tabla 2 se recogen los criterios diagnósticos actuales para el TB.

El debut de los primeros síntomas diagnosticables del TB suele producirse en la adolescencia. El primer episodio suele ser depresivo, mientras que la manía o la hipomanía aparecen en la edad adulta e incluso al inicio de la senectud (Carey, 2010).

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos para el trastorno bipolar tipo I y tipo II basados en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

Trastorno Bipolar tipo I
<b>Criterios Diagnósticos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Cumplir los criterios para al menos un episodio maníaco (Criterio de la A-D para el episodio "Maníaco")</li> <li>B. La aparición del episodio(s) maníaco o depresivo no está mejor explicado por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante, u otro trastorno específico o inespecífico del espectro esquizofrénico u otro trastorno psicótico.</li> </ul>

**Tabla 2.** (Continuación).

Trastorno Bipolar tipo II
<p><b>Criterios Diagnósticos</b></p> <p>Deben cumplirse los criterios para al menos un episodio hipomaniaco (Criterio de la A-F para el episodio "Hipomaniaco") y al menos un episodio depresivo mayor (Criterio de la A-C bajo el epígrafe de "Episodio Depresivo Mayor").</p> <p>G. No haber tenido nunca un episodio maniaco.</p> <p>H. La aparición del episodio(s) hipomaniaco o depresivo no está mejor explicado por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante, u otro trastorno específico o inespecífico del espectro esquizofrénico u otro trastorno psicótico.</p> <p>I. Los síntomas depresivos o la imprevisibilidad causados por la frecuente alternancia entre episodios de depresión e hipomanía causa clínicamente un estrés o deterioro social, laboral, o de alguna otra área de funcionamiento.</p>

### 1.1.2.2. Factores de riesgo

Como ocurre con la mayoría de los trastornos mentales, parece que desarrollar TB depende de la combinación de factores genéticos y ambientales (Vieta y Reinares, 2009). Los hallazgos sobre los factores ambientales que pueden influir en el desarrollo del TB son bastante confusos. No obstante, sí es cierto que algunas investigaciones han encontrado factores que pueden contribuir potencialmente (Aldinger y Schulze, 2017; Etain, Henry, Bellivier, Mathieu, y Leboyer, 2008). Entre ellos se encuentran: haber sufrido un trauma en la infancia, acontecimientos vitales estresantes, infección por algunos virus, el consumo de cannabis, las complicaciones obstétricas, o incluso factores ambientales menos estudiados como los ciclos solares (Serra, 2016). Con respecto a los datos genéticos, a pesar de la prolifera investigación, los resultados acerca de los genes o sus polimorfismos arrojan conclusiones inconsistentes. No obstante, las asociaciones que se replican con mayor frecuencia son aquellas relacionadas, entre otros, con el gen del transportador de serotonina (*SLC6A4*) o el del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) (Seifuddin et al., 2012). A pesar de tratarse de unos datos novedosos, es importante destacar que el consorcio de psiquiatría genómica publicó en 2012 un meta-análisis sobre esquizofrenia y TB en el que se identificó la asociación entre el gen de la subunidad del canal de calcio (*CACNA1C*) y el riesgo de sufrir TB (Sullivan, Daly, y O'Donovan, 2012).



### **1.1.2.3. Principales enfoques terapéuticos**

Normalmente el tratamiento farmacológico aplicado a pacientes con TB incluye el litio, los estabilizadores del ánimo y los antipsicóticos atípicos. El que los pacientes con TB respondan a esta medicación apoya la idea de la alteración de diferentes ejes neuroendocrinos, como el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y el eje bulbo raquídeo-hipocampo (Werner y Coveñas 2015) y, de manera secundaria, la descompensación de varios neurotransmisores entre los que destacan noradrenalina, 5-HT, DA, acetilcolina, glutamato y ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) (Demontis, Falconi, Canu, y Serra, 2015; Jeong et al., 2015).

El principal objetivo del tratamiento del TB se centra en conseguir y mantener la estabilización de los síntomas, así como prolongar el estado eutímico y un humor estable. Como se mencionaba en el párrafo anterior, los estabilizadores del estado de ánimo, los antidepresivos y los antipsicóticos atípicos son los fármacos que con mayor asiduidad se aplican en el tratamiento del TB. Entre los estabilizadores del estado de ánimo más frecuentes se encuentra el litio y algunos fármacos anticonvulsivos (valproato, lamotrigina y carbamazepina). En general, estos fármacos, especialmente la lamotrigina, mejoran los síntomas en episodios maníacos o mixtos, ya que inhiben los canales de sodio y provocan la recaptación del glutamato actuando como segundos mensajeros e induciendo la expresión de genes neuroprotectores. El uso de los fármacos antipsicóticos y antidepresivos resulta adecuado como tratamiento de rescate en episodios agudos, pero su aplicación resulta eficaz sólo como tratamiento puntual (Calabrese et al., 1999). El único fármaco que ha demostrado ser eficaz previniendo recaídas y mejorando la calidad de vida del paciente es el litio, por lo que en general es la opción de tratamiento preferida por los clínicos (Manji, 2001).

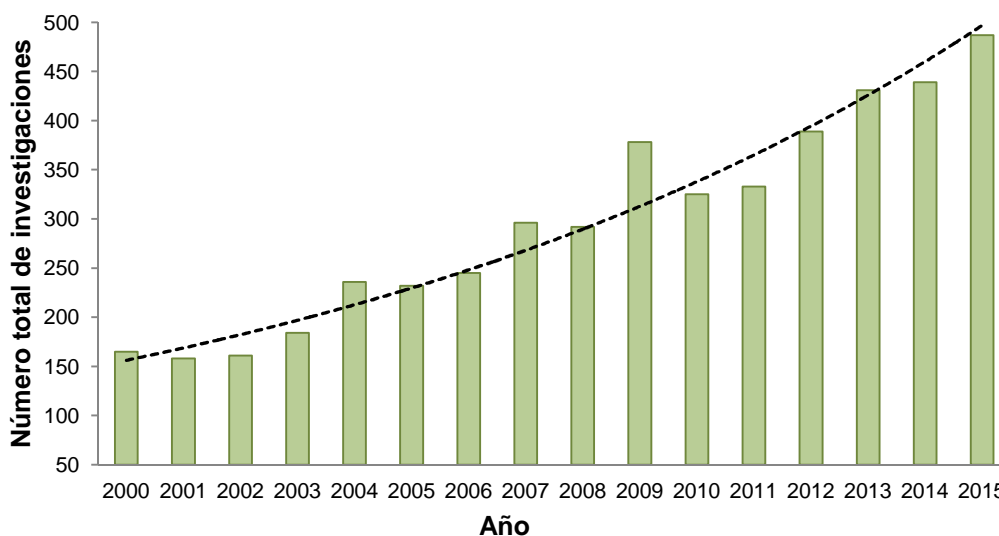
Por otro lado, existen muchas evidencias a favor de los beneficios de la intervención psicológica en la prevención de recaídas, especialmente en los episodios depresivos. En este sentido, la terapia cognitiva ha resultado positiva en el manejo de los síntomas y la mejora de las habilidades encaminadas a disminuir el estrés e identificar los primeros síntomas de recaída (Scott et al., 2006).

Al igual que sucede con la esquizofrenia, la terapia electroconvulsiva resulta útil en aquellos pacientes con episodios depresivos severos y riesgo alto de suicidio (Thirthalli, Prasad, y Gangadhar, 2012).

### 1.1.3. Trastorno límite de la personalidad

Tradicionalmente los trastornos de personalidad se han considerado enfermedades mentales menos severas. Sin embargo, el trastorno límite de la personalidad (TL) (en inglés *borderline*) es un trastorno psiquiátrico grave y complejo, que se caracteriza por la recurrencia de patrones inestables que afectan al control de impulsos, las relaciones interpersonales y la propia imagen (Lieb, Zanarini, Schmahl, Linehan, y Bohus, 2004). A pesar de que la definición del trastorno se realizó en 1938 (Stern, 1938), no fue hasta la aparición del DSM III (American Psychiatric Association, 1987) cuando comenzó a diagnosticarse como trastorno mental. Desde ese momento, y con el paso de los años, el número de investigaciones dedicadas al estudio del TL se ha incrementado exponencialmente (Figura 2).

**Figura 2.** Número total de investigaciones que contienen el término “*borderline personality disorder*” según la base de datos Medline, desde 2000 hasta 2015.



La heterogeneidad en la presentación clínica del TL hace difícil realizar una lista de síntomas que ayuden a identificarlo. Sin embargo, existen ciertos aspectos que definen fundamentalmente al trastorno. En general, los pacientes con TL se caracterizan por experimentar fluctuación de períodos de mucha seguridad en ellos mismos con períodos de absoluta desesperación, tener un auto-concepto inestable, sufrir rápidos cambios de humor, tener miedos irracionales al abandono o al rechazo, una fuerte tendencia a las ideas de

suicidio, frecuentes conductas autolesivas y, en ocasiones, todo ello acompañado de sintomatología psicótica (NICE, 2009).

### **1.1.3.1. Diagnóstico y curso del trastorno**

A nivel diagnóstico, la publicación del DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) marcó un antes y un después en la conceptualización del TL. En él se incluyen dos opciones diferentes para el diagnóstico de los trastornos de personalidad (categorial y dimensional) (ver Tabla 3). La mayoría de las investigaciones llevadas a cabo en relación con los trastornos de personalidad optan por el abordaje categorial de la patología. Sin embargo, la evidencia empírica sugiere que el modelo dimensional realiza una representación más adecuada (Barnow et al., 2006; Gore y Widiger, 2013; Hengartner, Ajdacic-Gross, Rodgers, Müller, y Rössler, 2014).

Una de las claves para entender la heterogeneidad de los pacientes con TL es su comorbilidad con otras patologías, tanto por la alta tasa de prevalencia como por la variedad en los patrones de comorbilidad (Tomko, Trull, Wood, y Sher, 2014). Tan característica es la comorbilidad en esta patología, que una muestra sin comorbilidades no es representativa de la población clínica (Skodo, 2015). En este sentido, la tasa de comorbilidad del TL con los trastornos afectivos (trastorno depresivo mayor y TB) se sitúa entre el 18 y el 40%, con los trastornos de ansiedad (trastorno por estrés post-traumático) alrededor del 33% y con los trastornos de consumo de sustancias entre el 47-65% (Leichsenring, Leibing, Kruse, New, y Leweke, 2011; Zanarini, Frankenburg, Hennen, Reich, y Silk, 2015). Recientemente se ha demostrado también la alta comorbilidad existente con el trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad (TDAH). Datos retrospectivos indican que alrededor del 59,5% de los adultos diagnosticados con TL experimentaron síntomas de TDAH durante la infancia (Philipsen et al., 2008).

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos para el trastorno límite de la personalidad basados en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

Trastorno Límite de la Personalidad	
Criterios Diagnósticos para Sección I. Enfoque categorial	
<p>Patrón generalizado de inestabilidad en relaciones interpersonales, autoimagen y afectos, y una marcada impulsividad que aparece en la edad adulta temprana y presente en variedad de contextos, como se indica por 5 (o más) de los siguientes ítems:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esfuerzos frenéticos para evitar el abandono real o el imaginario. (<b>Nota:</b> No incluir comportamiento suicida o de auto-mutilación recogidos en el Criterio 5.)</li> <li>2. Un patrón de relaciones interpersonales inestables y muy intensas caracterizado por la oscilación entre los extremos de idealización y devaluación.</li> <li>3. Alteración de la identidad: autoimagen o sentido del yo marcada y persistentemente inestable.</li> <li>4. Impulsividad en al menos dos áreas que pueden causar un daño propio (p. ej., gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones de comida). (<b>Nota:</b> No incluir comportamiento suicida o de auto-mutilación recogidos en el Criterio 5.)</li> <li>5. Comportamiento suicida recurrente, gestos o amenazas, o conductas autolesivas.</li> <li>6. Inestabilidad afectiva debida a una marcada sensibilidad del humor (p. ej., episodios intensos de disforia, irritabilidad, o ansiedad habitualmente prolongada durante unas pocas horas y solo ocasionalmente más de unos pocos días).</li> <li>7. Sentimientos crónicos de vacío.</li> <li>8. Enfado inapropiado, intenso o dificultad para controlarlo (p. ej., muestras frecuentes de mal genio, enfado constante y peleas físicas habituales).</li> <li>9. Ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés o episodios disociativos graves.</li> </ol>	
Criterios Diagnósticos para Sección II. Enfoque dimensional	
<ol style="list-style-type: none"> <li>A. Deterioro en el funcionamiento personal de moderado a grave, manifestado por dificultades aparentes en dos o más de las siguientes áreas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Identidad: Autoimagen marcadamente empobrecida, pobremente desarrollada o inestable, a veces asociada a una autocrítica excesiva; sentimiento crónico de vacío; estado disociativo bajo condiciones de estrés.</li> <li>2. Autodeterminación: Inestabilidad en los objetivos, aspiraciones, valores o planes profesionales.</li> <li>3. Empatía: Capacidad comprometida de reconocer los sentimientos y las necesidades de otros asociadas con la hipersensibilidad interpersonal; percepción sesgada de otros hacia los atributos negativos o puntos débiles.</li> <li>4. Relaciones íntimas: Relaciones intensas, inestables y conflictivas, marcadas por la desconfianza, la dependencia y el abandono; esas relaciones cercanas a veces oscilan entre los extremos de idealización y devaluación y la alternancia entre la sobre implicación y la pérdida de interés.</li> </ol> </li> <li>B. Cuatro o más de los siguientes rasgos de personalidad patológicos, siendo al menos uno de ellos: impulsividad (5), asunción de riesgo (6), hostilidad (7): <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Labilidad emocional (del dominio de rasgo Afectivo Negativo)</li> <li>2. Ansiedad (del dominio de rasgo Afectivo Negativo)</li> <li>3. Inseguridad de separación (del dominio de rasgo Afectivo Negativo)</li> <li>4. Tendencias depresivas (del dominio de rasgo Afectivo Negativo)</li> <li>5. Impulsividad (del dominio de rasgo Desinhibición)</li> <li>6. Asunción de riesgos (del dominio de rasgo Desinhibición)</li> <li>7. Hostilidad (del dominio de rasgo Antagonismo)</li> </ol> </li> </ol>	

Como bien recoge la descripción del trastorno, el aspecto más característico del TL es la inestabilidad de sus síntomas. Por lo que resulta muy difícil establecer premisas generales al hablar del curso del trastorno (Schmideberg, 1974). Las investigaciones sugieren que al menos algunos de los síntomas del TL surgen en la infancia, aunque no reciben tratamiento hasta tarde en la adolescencia (Lieb et al., 2004). A pesar de la variabilidad en el curso del trastorno y de considerarse un TMG, parece que durante la adultez se produce una estabilización sintomática. Aunque se desconocen sus causas reales, esta estabilización del trastorno podría estar relacionada con el efecto positivo del propio tratamiento o con el incremento de la auto-reflexión y la disminución de la impulsividad asociado a la edad (NICE, 2009).

### **1.1.3.2. Factores de riesgo**

Aunque actualmente se desconoce el origen del TL, como sucede con la esquizofrenia y el TB, parece que este trastorno mental es producto de una interacción de factores genéticos, neurobiológicos y ambientales (Amad, Ramoz, Thomas, Jardri, y Gorwood, 2014; Chanen y Kaess, 2012).

Algunos datos señalan que el TL tendría una heredabilidad estimada del 0,69 (Torgersen et al., 2000). Sin embargo, hasta la fecha no se han podido definir genes específicos (Leichsenring et al., 2011). Principalmente se han estudiado las asociaciones entre el TL y determinados polimorfismos de genes candidatos, como aquellos de los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico (Joyce, Stephenson, Kennedy, Mulder, y McHugh, 2014; Nemoda et al., 2010). En relación con estas variaciones genéticas, los estudios con neurotransmisores han encontrado que la impulsividad y las conductas agresivas en el TL están relacionadas con la alteración del sistema serotoninérgico a nivel central (Calati, Gressier, Balestri, y Serretti, 2013; Winstanley, 2011). Existen también evidencias a favor de la alteraciones de otros sistemas de neurotransmisores, como los del glutamato y el GABA (Dell'Osso, Berlin, Serati, y Altamura, 2010; Stone, 2014). A nivel neuronal, estudios estructurales y funcionales de neuroimagen han reportado disfunciones en el córtex cingulado anterior (CCA), el córtex prefrontal dorsolateral (CPDL) y el córtex orbitofrontal (COF), el hipocampo y la amígdala (Lieb et al., 2004; Stone, 2014). Por otro lado, todos estos factores biológicos están mediados por la interacción con factores ambientales, tales como características sociodemográficas de los padres o del propio

paciente, como, por ejemplo, haber sufrido abuso en la infancia, conductas parentales negligentes, traumas psicológicos o ciertos estilos de crianza (Conway, Hammen, y Brennan, 2015; De Clercq y De Fruyt, 2007; De Fruyt y De Clercq, 2014; Kuo, Khoury, Metcalfe, Fitzpatrick, y Goodwill, 2015).

Integrando todos estos hallazgos, actualmente se asume que el déficit en regulación emocional es la afección determinante del TL (Skodol et al., 2002a, 2002b). Esta idea concuerda con el modelo teórico etiológico más influyente en TL, el modelo biopsicosocial de Linehan (Crowell, Beauchaine, y Linehan, 2009; Linehan, 1987, 1993). De acuerdo con este modelo (Linehan, 1987, 1993), el TL es un trastorno principalmente originado por una desregularización emocional ocasionada por la vulnerabilidad previa y por influencias ambientales específicas. Esta desregularización afecta a todos los aspectos de la respuesta emocional. Como consecuencia, los individuos con TL tienen i) una mayor sensibilidad emocional, ii) incapacidad para regular las respuestas a emociones intensas y iii) respuestas emocionales retardadas o excesivamente lentas. Para Linehan, la construcción de la emoción es una respuesta muy compleja e incluye componentes cognitivos, bioquímicos y fisiológicos y expresivos relacionados con las emociones. Así, esta desregularización emocional en los TL implicaría una disfunción en todos los ámbitos relacionados con la respuesta emocional.

### **1.1.3.3. Principales enfoques terapéuticos**

Otra característica destacable del TL es la cantidad de recursos sanitarios y el importante coste social que conlleva el trastorno. Éstos resultan mucho más relevantes que los costes asociados a otros trastornos mentales (Bender et al., 2001; van Asselt, Dirksen, Arntz, y Severens, 2007). Por ello, encontrar un tratamiento eficaz resulta un objetivo primordial.

Así, a pesar de que el tratamiento de los pacientes con TL resulta realmente complejo, existen evidencias consistentes a favor de que la psicoterapia es más efectiva que la psicofarmacología (Stoffers et al., 2012). Ya en 2009 el Instituto Nacional de Excelencia en Clínica y Salud de Reino Unido (NICE, 2009) resaltó que, en el caso del TL, no se recomendaba el uso de ningún tratamiento farmacológico específico, incluso a pesar de la presencia de síntomas psicóticos transitorios. Sin embargo, y pese a estas advertencias, los pacientes con TL suelen estar polimedificados (Zanarini, Frankenburg, Hennen, y Silk,

2004). En concreto, suelen tratarse con antipsicóticos atípicos (véase apartado 1.1.1. Esquizofrenia) y eutimizantes (véase apartado 1.1.2. Trastorno bipolar), que han demostrado ser eficaces en algunas ocasiones previniendo conductas agresivas y síntomas como la impulsividad (Lieb, Völm, Rücker, Timmer, y Stoffers, 2010).





*“La salud mental necesita una gran cantidad de atención. Es un gran tabú que debe ser encarado y resuelto” (Adam Ant)*

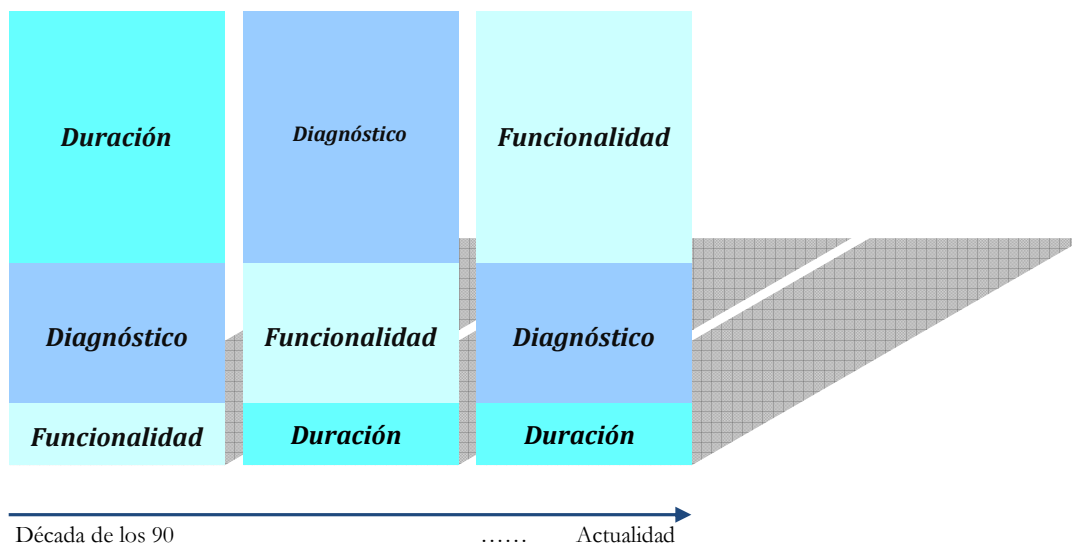
## 1.2. Predictores de gravedad en el TMG

Tal y como se menciona al inicio de la introducción, actualmente no existe una definición consensuada de TMG. Sin embargo, una de las más aceptadas es aquella que describe a las personas con TMG como personas con discapacidad severa y persistente, resultante principalmente de un trastorno mental (Schinnar, Rothbard, Kanter, y Jung, 1990).

Ya en la década de los 90 se señaló la necesidad de un consenso en relación con la definición de TMG. Como argumentan algunos autores, en ese momento existía una ausencia de criterios uniformes sobre el diagnóstico, el grado de la discapacidad, la extensión del trastorno y el peso relativo de cada uno de los factores que definían el TMG (Johnson, 1997; Schinnar, Rothbard, Kanter, y Jung, 1990). Esto explicaba la presencia de una extensa y heterogénea gama de pacientes con características y necesidades muy diferentes, todos ellos bajo la etiqueta de TMG (Gisbert et al., 2002; Jans, Stoddard, y Kraus, 2004).

En un primer momento la definición de TMG estuvo íntimamente ligada a un modelo hospitalario y hacía referencia a pacientes con un tiempo amplio de internamiento (Klerman, 1986). No obstante, con la llegada de la desinstitucionalización el foco de la definición, centrado en el tiempo de hospitalización, es desplazado por otros criterios como la duración del trastorno y el diagnóstico (Schinnar et al., 1990). Así, el término TMG evolucionó y pasó a incluir criterios más o menos consensuados. Entre éstos se incluían, además del tiempo de evolución y el diagnóstico, las repercusiones del trastorno en diferentes esferas de la vida cotidiana de la persona o, dicho de otro modo, el nivel de funcionalidad. La Figura 3 describe gráficamente cómo el peso de los criterios definitorios de TMG ha ido evolucionando hasta el momento actual.

**Figura 3.** Peso específico para cada uno de los criterios definitorios de trastorno mental grave a través de la historia.



El nivel de funcionalidad de un individuo se define teniendo en cuenta su adaptación laboral, social y familiar. Habitualmente este criterio de gravedad es medido a través de la Escala de Funcionamiento Global, (*Global Assessment of Functioning*) (GAF, Jones, Thornicroft, Coffey, y Dunn, 1995) (para saber más, ver Box 2). Siguiendo los criterios de gravedad presentados en la Figura 3, un paciente podría considerarse TMG a través del criterio de funcionalidad cuando éste obtuviera un GAF por debajo de 50 en una escala de 100. Teniendo en cuenta los ítems de la escala, una puntuación de 50 o inferior indicaría, además de la gravedad en sus síntomas, la imposibilidad de este paciente para tener una vida laboral, social y familiar aceptable (APA, 1991; Parabiaghi, Bonetto, Ruggeri, Lasalvia, y Leese, 2006).

En definitiva, actualmente se considera con TMG a cualquier persona con patología psiquiátrica de media/larga duración que frecuentemente presente alguna sintomatología psicótica, problemas para adaptarse a su entorno y dificultades para mantener relaciones personales o un trabajo estable.

Una vez consensuados los criterios relacionados con la gravedad del trastorno mental, la investigación pudo encaminarse hacia la búsqueda de los factores relacionados con la disminución de la funcionalidad. Diversos datos parecen confirmar que los déficits

cognitivos son el principal problema en los trastornos mentales, y que su gravedad es un factor predictivo de la evolución de los mismos (Stip, 2006).

### Box 2 Escala de Funcionamiento Global (GAF)

La Escala de Evaluación de la Actividad Global o Global Assessment of Functioning (GAF en sus siglas en inglés; es un instrumento heteroaplicado que evalúa el funcionamiento global de los pacientes con trastorno mental a lo largo del *continuum* de severidad.

Éste consta de un único ítem puntuado entre 1 (expectativa manifiesta de su muerte) y 100 (actividad satisfactoria en una gama amplia de actividades). Así, una mayor puntuación indica mejor nivel de actividad. Para puntuarla el clínico debe considerar la actividad psicológica, social y laboral del paciente. No hay que incluir alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas o ambientales.

100	Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas.
91	
90	Síntomas ausentes o mínimos (p. ej., ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, interesado e implicado en una gama amplia de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (p. ej., una discusión ocasional).
81	
80	Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales (p. ej., dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (p. ej., descenso del rendimiento escolar).
71	
70	Algunos síntomas leves (p. ej., humor depresivo e insomnio ligero) o dificultad en la actividad social, laboral, o escolar (p. ej., hacer novillos o robar en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.
61	
60	Síntomas moderados (p. ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o escuela).
51	
50	Síntomas graves (p. ej., ideación suicida, rituales obsesivos graves, robos en tiendas) o cualquier alteración grave en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).
41	
40	Una alteración de la verificación de la realidad o la comunicación (p. ej., el lenguaje es a veces oscuro o ilógico) o alteración importante en varias áreas como el trabajo, o las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (p. ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa o deja de acudir a la escuela).
31	
30	La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (p. ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).
21	
20	Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo (p. ej., intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maníaca) u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima (p. ej., con manchas de excrementos) o alteración importante de la comunicación (p. ej., muy incoherente o mudo).
11	
10	Peligro persistente de lesionar gravemente a otro o a sí mismo (p. ej., violencia recurrente) o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.
1	
0	Información inadecuada.

En este contexto, se ha demostrado que el funcionamiento cognitivo es uno de los mejores indicadores del funcionamiento interpersonal, social y laboral de personas con diferentes trastornos mentales (Elvevåg y Goldberg, 2000; Girard et al., 2010; Porter, Gallagher, Thomson, y Young, 2003). Así, el rendimiento neuropsicológico predecirá el rendimiento funcional, que es el indicador de gravedad más fiable de los pacientes con TMG (Green, 1996; Green, Kern, y Heaton, 2004).

A lo largo del siguiente apartado se profundizará en la naturaleza de este deterioro cognitivo (inicio, evolución, relación con síntomas, áreas cognitivas afectadas), así como su relación con diversos factores del trastorno en las patologías objeto de la presente tesis: la esquizofrenia, el TB y el TL.

### **1.2.1. Deterioro cognitivo como indicador de gravedad**

Como se ha señalado anteriormente, uno de los factores más frecuentemente asociados al desarrollo y evolución del trastorno mental es el deterioro cognitivo. Ya sea como factor etiológico o a consecuencia del trastorno, prácticamente la globalidad de las descripciones de trastorno mental señalan al deterioro neuropsicológico como uno de los indicadores de gravedad más importantes (Martínez-Arán et al., 2007; McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo, y Mueser, 2007).

El deterioro cognitivo se define como una o varias deficiencias en el funcionamiento cerebral que implican a varios aspectos relacionados con el procesamiento de la información (Pérez Martínez, 2005; Rosselli y Ardila, 2012). En general, se relaciona con funciones cognitivas como la producción y comprensión del lenguaje, la memoria, el aprendizaje, la toma de decisiones o la resolución de problemas, el razonamiento y la planificación. El deterioro cognitivo que puede ser generalizado, es una característica distintiva de muchos trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, donde incluso se llega a plantear como potencial marcador externo de la psicopatología y un potencial objetivo de tratamiento.

En este contexto, y a pesar de que tradicionalmente la esquizofrenia ha sido considerada el trastorno con mayor deterioro neuropsicológico (Kraepelin, 1909), en la actualidad se asume que otros trastornos mentales severos comparten un deterioro en funcionamiento cognitivo (Martínez-Arán et al., 2004; Porter et al., 2003; Reichenberg y

Harvey, 2007). Cada vez más expertos en la materia defienden que los déficits neuropsicológicos no difieren en pacientes con manifestaciones graves, sino que parecen extenderse a lo largo del espectro esquizo-afectivo, con diferencias más cuantitativas que cualitativas entre trastornos (Gräff y Mansuy, 2008).

En todos los casos la presencia de disfunción neuropsicológica es importante para el pronóstico del trastorno mental, con respecto tanto al curso evolutivo como al funcionamiento social o laboral de los pacientes (Ramírez, Enjuto, y Aldama, 2002). No obstante, el análisis del sustrato cognitivo varía dependiendo del trastorno con el que estemos tratando. Así, la investigación neuropsicológica ha sido muy prolífera en relación con la esquizofrenia, seguida muy de cerca por el TB, donde los estudios cognitivos son más recientes (alrededor de los años 90). Sin embargo, en los trastornos de personalidad, especialmente en el TL, el interés por los síntomas afectivos prevalece en la actualidad a la investigación neuropsicológica.

Aunque, en general, el estudio del deterioro cognitivo en cada uno de los trastornos mentales se realiza de manera independiente, se puede afirmar que un paciente que se considere grave siempre tendrá déficits cognitivos. Yendo un poco más allá, también se puede afirmar que esos déficits cognitivos correlacionarán con variables del funcionamiento del paciente, como son su habilidad para solucionar problemas interpersonales, su adaptabilidad al entorno social o su estabilidad laboral (Bellack, Gold, y Buchanan, 1999; Gold, Goldberg, McNary, Dixon, y Lehman, 2002; Green, 2006). En general, podría concluirse que, con independencia del diagnóstico, las alteraciones cognitivas de cada paciente con trastorno mental son los mejores predictores de su funcionalidad y autonomía futura, por encima incluso de su sintomatología (Gold et al., 2002; Martínez-Aran et al., 2007; McGurk et al., 2007).

### **1.2.2. Prevalencia del deterioro cognitivo**

Según muestran los datos de prevalencia, la presencia de alteraciones cognitivas varía dependiendo del diagnóstico psiquiátrico al que nos refiramos. En relación con la esquizofrenia, los estudios revelan que entre el 40 y el 80% de los pacientes con esquizofrenia presenta deterioro cognitivo (Goldberg y Weinberger, 1988; Palmer et al., 1997; Wilk et al., 2004), mientras que el 20% obtendría puntuaciones dentro del rango de la

normalidad (Weickert et al., 2000). Sin embargo, los pacientes *a priori* no afectados suelen mostrar alteraciones sutiles en funciones específicas, especialmente en funciones ejecutivas (Allen, Goldstein, y Warnick, 2003).

En relación con el trastorno bipolar, y en comparación con la esquizofrenia, los déficits cognitivos se describen como más leves y menos frecuentes (Bora, Yucel, y Pantelis, 2009b; Krabbendam, Arts, van Os, y Aleman, 2005). Los estudios más recientes evidencian que alrededor del 70% de los pacientes con TB muestra algún tipo de déficit cognitivo, y que en alrededor del 25-30% de los pacientes estas alteraciones cognitivas serían severas (Burdick et al., 2014; Martino, Strejilevich, et al., 2008; Volkert et al., 2015). No obstante, a pesar de que los datos de prevalencia parezcan consistentes, al interpretar los porcentajes debemos tener en cuenta diferentes sesgos como, por ejemplo, los puntos de corte arbitrarios que usan la mayoría de los estudios. Estos puntos de corte, o valores mínimos, establecen el valor a partir del cual puede considerarse la presencia de deterioro. En algunos casos estos puntos de corte sitúan el deterioro en las dos desviaciones típicas por debajo del rendimiento de personas sanas, mientras que otros son más laxos en el criterio, defendiendo así que una desviación por debajo de la media sería suficiente para indicar deterioro (Iverson, Brooks, Langenecker, y Young, 2011; Thompson et al., 2005; Volkert et al., 2015).

Las funciones cognitivas se han estudiado mucho menos en el trastorno límite de personalidad. No obstante, los déficits neuropsicológicos han sido identificados como una de las características principales de este trastorno (Hoffman Judd y Ruff, 1993; O'Leary, Brouwers, Gardner, y Cowdry, 1991), proponiéndose incluso que el daño neurocognitivo juega un papel clave en el desarrollo y mantenimiento de la patología (Skodol, et al., 2002). En la actualidad no parece existir ningún dato sobre la prevalencia del deterioro cognitivo en pacientes con TL, pero sí que se recoge que alrededor del 83% de los estudios realizados encuentran déficits neuropsicológicos en inhibición y resolución de problemas principalmente vinculados a la alteración estructural de varias áreas cerebrales (COF y CPDL) (LeGris y van Reekum, 2006).

### 1.2.3. Curso del deterioro cognitivo

Conocer cuándo surge y cómo evoluciona el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia, TB y TL es fundamental para establecer las similitudes entre los tres trastornos.

- Primeros signos de deterioro cognitivo

El primer punto de conflicto en el estudio de los déficits cognitivos se refiere a la aparición de los primeros síntomas de deterioro. A pesar del surgimiento de nuevas y más precisas pruebas neuropsicológicas, todavía hoy no está claro cuándo comienzan a aparecer los primeros síntomas de deterioro cognitivo en pacientes con trastornos mentales.

Por un lado, algunos estudios han encontrado pruebas del papel que juegan factores del neurodesarrollo en las alteraciones cognitivas en pacientes con esquizofrenia, lo que indicaría que estos déficits son evidentes antes incluso de que debuten los primeros síntomas de psicosis (Bora 2015b; Reichenberg et al., 2010). La hipótesis del neurodesarrollo propone que la esquizofrenia surge como consecuencia de la actuación de una serie de procesos patológicos cuyo origen puede ser genético o ambiental, que tienen efecto antes de que el cerebro madure durante la adolescencia (Gourion, Gourevitch, Leprovost, Olié H lôo, y Krebs, 2004; Owen, O'Donovan, Thapar, y Craddock, 2011; Rapoport, Addington, Frangou, y Psych, 2005). Aunque las primeras teorías afirmaban que las alteraciones subyacentes al trastorno se producen durante el segundo o el tercer trimestre del desarrollo perinatal (Weinberger, 1986), hoy la propuesta es que el proceso de aparición de la esquizofrenia es un proceso más complejo que se extiende a lo largo del tiempo (Catts et al., 2013). Entre otras, se ha encontrado una relación entre el desarrollo de esquizofrenia y: i) la alteraciones de algunos genes que intervienen en procesos de migración y proliferación celular, mielinización, sinaptogénesis y apoptogénesis (Fatemi et al., 2008), ii) la alteración de ciertas regiones cerebrales como el CPF, el cerebellum, el hipocampo y la amígdala (Chung, Talerico, y Seeman, 2003; Mirnics, Middleton, Marquez, Lewis, y Levitt, 2000) y iii) la presencia de ciertas patologías virales durante el proceso de gestación del niño (Fatemi et al., 2002).

Por otro lado, y frente a la propuesta del neurodesarrollo, otros autores defienden que la aparición del deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia implica una pérdida de habilidades neuropsicológicas que acompaña a los síntomas preprodrómicos del trastorno (Kahn y Keefe, 2013; Khandaker, Barnett, White, y Jones, 2011).

Por el contrario, en el caso del TB la mayoría de las investigaciones sugieren un funcionamiento cognitivo normal, e incluso en algunos casos superior, en niños y adolescentes que posteriormente desarrollarán TB, lo que indicaría que el declive cognitivo se produce durante el curso del trastorno (Murray et al., 2004; Kumar y Frangou, 2010). Bora (2015a) ha publicado recientemente una revisión donde analiza la relación entre el daño cognitivo premórbido y el riesgo de padecer TB, y compara estos resultados con los encontrados en esquizofrenia. Como conclusión, sugiere que el deterioro cognitivo está presente en pacientes crónicos, primeros episodios y personas de alto riesgo tanto en esquizofrenia como en TB, pero que en todas estas poblaciones el daño cognitivo es ligeramente más severo en esquizofrenia que en TB. Por tanto, se puede afirmar que no existe un funcionamiento cognitivo normal ni antes ni cerca del inicio del TB (Murray et al., 2004; Kumar y Frangou, 2010). En línea con la teoría del neurodesarrollo en esquizofrenia, Bora (2015a) hipotetiza acerca de la importancia de los síntomas psicóticos en el TB defendiendo que el deterioro neuropsicológico encontrado en el desarrollo de pacientes con TB se relaciona fundamentalmente con aquellos que, además de síntomas afectivos, presentan sintomatología psicótica.

- Evolución de los déficits cognitivos

Una vez que aparece el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia o TB, este deterioro parece mantenerse estable en el curso del trastorno. Estudios longitudinales (Heilbronner, Samara, Leucht, Falkai, y Schulze, 2016; Samamé, Martino, y Strejilevich, 2014) y aquellos que usan poblaciones de primeros episodios y pacientes crónicos (Addington, Saeedi, y Addington, 2005) sugieren que en ambos trastornos el deterioro cognitivo podría ser un endofenotipo de la psicopatología (Bora, Yucel, y Pantelis, 2009b; Kahn y Keefe, 2013). Un endofenotipo se define como un conjunto de rasgos objetivos hereditarios que, presuntamente, representan el riesgo genético para los trastornos poligénicos en niveles más manejables que los fenotipos clínicos o las manifestaciones del trastorno. Así, la presencia de deterioro cognitivo en pacientes con trastornos mentales podría ser considerada como una representación intermedia de vulnerabilidad genética (Burdick, Goldberg, Harrow, Faull, y Malhotra, 2006; Hill, Harris, Herbener, Pavuluri, y Sweeney, 2008).

- Relación del deterioro cognitivo con variables del trastorno

Otra cuestión relevante es la independencia de los déficits cognitivos respecto a otras variables del trastorno mental, como las manifestaciones clínicas. En el caso de los



pacientes con esquizofrenia, tal y como indica Gold (2004), varias líneas de investigación sugieren que las alteraciones cognitivas y las manifestaciones de los síntomas son independientes. Por ejemplo, los datos demuestran que los síntomas observables fluctúan a lo largo del curso del trastorno mientras que las alteraciones cognitivas presentan una mayor estabilidad en el tiempo (Elvevåg y Goldberg, 2000; Hughes et al., 2003). Por otro lado, algunos han mostrado una pobre correlación entre el deterioro neuropsicológico y los síntomas, especialmente con los positivos (Bell y Mishara, 2006; Nieuwenstein, Aleman, y de Haan, 2001; Ventura, Helleman, Thames, Koellner, y Nuechterlein, 2009). Además, existen estudios que demuestran que las alteraciones cognitivas están presentes con anterioridad a la aparición de la sintomatología, incluso en familiares de pacientes esquizofrénicos que no presentan el trastorno (Bora y Pantelis, 2015; Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels, y Kahn, 2004; Snitz, MacDonald, y Carter, 2006). Por último, si bien la medicación antipsicótica resulta eficaz en la disminución de los síntomas, la mejora obtenida en los déficits cognitivos es limitada (Geddes, Freemantle, Harrison, y Bebbington, 2000; Keefe y Harvey, 2012; Mishara y Goldberg, 2004).

A pesar de la estabilidad que presentan estos déficits a lo largo del trastorno, existen variables clínicas que se relacionan con el deterioro cognitivo en esquizofrenia, como por ejemplo el funcionamiento global. Tal y como se indicó anteriormente, varias investigaciones de Green (Green, Kern, y Heaton, 2004; Green, Kern, Braff, y Mintz, 2000) ofrecen datos que confirman que una mayor gravedad del paciente, evaluada a través de la escala GAF (ver Box 2), conlleva un mayor deterioro cognitivo (Karilampi, Helldin, y Archer, 2011).

En el caso del TB, la relación entre el deterioro cognitivo y algunas variables del trastorno es un poco más compleja. Algunos autores han encontrado una asociación entre un mayor deterioro cognitivo y una mayor recaída en episodios maníacos (Rosa et al., 2009) o a la presencia de sintomatología depresiva o psicótica (Bonnín et al., 2012; Martínez-Aran et al., 2008). No obstante, gran cantidad de datos apoyan la idea de que el deterioro cognitivo se presenta incluso en pacientes asintomáticos durante largos períodos (Mann-Wrobel, Carreno, y Dickinson, 2011; Robinson et al., 2006) o sin sintomatología psicótica (Brissos, Dias, Soeiro-de-Souza, Balanzá-Martínez, y Kapczinski, 2011). Los años de evolución tampoco se han encontrado asociados a un incremento del deterioro cognitivo en pacientes con TB (Delaloye et al., 2009; Martino et al., 2008a; Schouws, Zoeteman, Comijs, Stek, y Beekman, 2007).

Por otra parte, los efectos de los psicofármacos en el curso y evolución de los déficits cognitivos en el TB, así como sus posibles efectos adversos, siguen siendo un punto controvertido. Respecto al litio, Tan et al. (2010) afirman que cumple una función protectora, pudiendo ser un tratamiento prometedor para prevenir el déficit cognitivo. En relación con los fármacos antidepresivos, no se han encontrado evidencias de afectación cognitiva en el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), noradrenalina (ISRN), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), o el bupropion. Por otro lado, la administración de antipsicóticos atípicos mejora o empeora los déficits neuropsicológicos en TB dependiendo del área cognitiva que se analice (Bora, Yücel, y Pantelis, 2009a; Torrent et al., 2011).

Al igual que sucede en la esquizofrenia, el deterioro cognitivo se ha encontrado asociado a la gravedad de los pacientes con TB. Un meta-análisis de Mann-Wrobel et al. (2011) evidenció que en pacientes con TB el deterioro cognitivo parece estar relacionado con un peor pronóstico clínico y una menor funcionalidad.

En el caso de los trastornos de personalidad, la mayoría de los estudios que analizan la cognición en pacientes con TL indican la presencia de déficits neuropsicológicos. Sin embargo, más allá de la relación entre suicidio y deterioro cognitivo (Burgess, 1991; LeGris y van Reekum, 2006) o de la relación entre la cognición e impulsividad (Berlin, Rolls, y Iversen, 2005), no se han encontrado estudios que analicen más en profundidad el deterioro neuropsicológico. En otras palabras, no existen investigaciones que exploren el perfil cognitivo en personas de alto riesgo, o en primeros episodios de TL, ni que sigan el curso y la evolución de estos déficits ni su relación con los síntomas o factores del trastorno. Además, tampoco existen estudios longitudinales que analicen la evolución de estos déficits. La ausencia casi absoluta de artículos empíricos relacionados con el deterioro cognitivo en estos pacientes podría deberse a la complejidad del propio fenotipo del trastorno. Tal y como recoge la definición del TL, existe gran heterogeneidad psicopatológica y alta comorbilidad en estos pacientes, lo que dificulta el avance de la investigación cognitiva.

Teniendo en cuenta la cantidad de datos que destacan la relevancia de los déficits neuropsicológicos en pacientes con esquizofrenia y TB, y la similitud entre su evolución y la relación con variables clínicas y de funcionamiento, se podría señalar al deterioro cognitivo como marcador de rasgos genéticos y epigenéticos precoces más que como una característica específica de un trastorno mental único.

#### **1.2.4. Delimitación de los déficits cognitivos**

En el apartado anterior se han presentado pruebas de que el deterioro cognitivo es uno de los factores que más influyen en la gravedad del trastorno mental. En resumen, las evidencias más importantes son, en primer lugar, su consideración como endofenotipo del trastorno mental, encontrándose en el origen de diferentes patologías psiquiátricas (Burdick et al., 2006; Hill et al., 2008; Lenzenweger, Clarkin, Fertuck, y Kernberg, 2004). En segundo lugar, su gran estabilidad en el tiempo, con independencia de la evolución y la sintomatología clínica del trastorno (Bergh et al., 2016; Cullen et al., 2016). En tercer lugar, su importante relación con el funcionamiento global del paciente, área que los modelos de gravedad consideran uno de los factores determinantes en el desarrollo de TMG (Green, Kern, Braff, y Mintz, 2000; Martínez-Arán et al., 2004). Por último, que la relación directa entre TMG y deterioro cognitivo puede ayudar a realizar un mejor pronóstico acerca de la evolución de diferentes trastornos mentales y prevenir su cronicidad a través de programas de entrenamiento cognitivos eficaces que ayuden a mejorar directamente la vida socio-laboral de los pacientes (Bowie, Grossman, Gupta, Holshausen, y Best, 2017; Sanchez-Moreno, Martínez-Arán, y Vieta, 2017).

La mejora en la calidad de la atención a los TMGs depende de la especificación de las alteraciones cognitivas fundamentales en cada una de los trastornos mentales (Joyce y Huddy, 2004; Macdonald y Carter, 2002). Esta especificación se ve complicada por varias razones, entre las que destaca la cantidad de estudios dedicados a explorar la cognición en esquizofrenia y TB. Además, en la mayor parte de los trastornos mentales considerados graves estas alteraciones se observan en varias áreas cognitivas (Heinrichs y Zakzanis, 1998), por lo que una cuestión abierta es si existen mecanismos deficitarios independientes, o una única alteración responsable del patrón de déficits observado (Addington, Brooks, y Addington, 2003; Ruocco, 2005; Townsend, Malla, y Norman, 2001).

La mayoría de los estudios sobre las alteraciones cognitivas en los trastornos mentales han utilizado baterías neuropsicológicas o pruebas que requieren el funcionamiento de varios procesos cognitivos, de modo que el rendimiento deficitario de los pacientes podría ser debido a la alteración de cualquiera de estos procesos. Por ejemplo, si obtenemos un déficit en una medida de rendimiento (un porcentaje de recuerdo en una prueba de memoria visual), los procesos cognitivos responsables de este déficit podrían ser

varios (problemas en percepción, atención selectiva, codificación, o recuperación, por citar unos pocos).

Quizás por las limitaciones que presenta el uso de test neuropsicológicos, algunos autores replantean el uso de tareas experimentales procedentes de la psicología cognitiva experimental (Jonides y Nee, 2005; Joyce y Huddy, 2004; Macdonald y Carter, 2002). Estas tareas pueden permitir la descomposición del rendimiento global en una tarea de modo que puedan identificarse de forma más precisa el/los proceso/s afectados. Como veremos en detalle en el punto 1.4.2., un primer paso para saber qué procesos pueden estar afectados en los TMGs es conocer, si las hubiera, las esferas cognitivas deterioradas por igual en estos tres trastornos graves (Gold et al., 2002; Lo et al., 2016).

Junto a las limitaciones de los test neuropsicológicos ya mencionadas, y debido a la creciente cantidad de estudios dedicados al análisis de los correlatos cognitivos en esquizofrenia y TB, resulta casi imposible ofrecer una visión imparcial que sintetice los dominios cognitivos afectados. Sin embargo, se ha tratado aquí de agrupar los resultados encontrados hasta el momento sobre la base de dos criterios: que agrupen varios de los trastornos mentales objetivo de esta tesis y que procedan de meta-análisis. Este último criterio es determinante ya que las técnicas meta-analíticas ofrecen la posibilidad de sintetizar los resultados obtenidos en diferentes estudios y controlar las fuentes potenciales de heterogeneidad (como las diferencias en la muestra o en los instrumentos usados).

De acuerdo con estos criterios, y como puede verse en la Tabla 4, la investigación existente puede clasificarse en dos grandes grupos: estudios que analizan el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia frente a TB, e investigaciones donde se compara el rendimiento de pacientes con TB y TL. No se han encontrado estudios donde se comparen esquizofrenia y TL ni donde se analice el deterioro cognitivo de esquizofrenia, TB y TL de manera conjunta.

Como puede verse en la Tabla 4, son muchos los dominios cognitivos, incluyendo atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria visual y verbal y función ejecutiva, afectados en esquizofrenia y TB (Bora et al., 2009b; Bora, Yücel, y Pantelis, 2010; Gold y Harvey, 1993; Heinrichs y Zakzanis, 1998). La mayoría de los estudios evidencian que los déficits encontrados en pacientes con esquizofrenia y TB son cualitativamente similares, pero ligeramente superiores en pacientes con esquizofrenia (Bora et al., 2009b; Krabbendam et al., 2005). La comparación a nivel cognitivo entre TB y

TL no es concluyente ya que, según citan varios autores, los estudios que comparan pacientes con TB y TL son escasos y metodológicamente poco consistentes (Bassett, 2012; Gvirts et al., 2015).

**Tabla 4.** Resumen de los meta-análisis que incluyen al menos dos grupos diagnósticos.

Primer autor (año)	Grupos de pacientes	Número de estudios	Áreas cognitivas exploradas	Resultados principales
Krabbendam (2005)	Esquizofrenia <i>versus</i> TB	31 estudios	- Fluidez verbal - Memoria de trabajo - Función ejecutiva - Memoria visual  - Inteligencia general - Habilidades motoras finas	Mayor deterioro en pacientes con esquizofrenia en todas las áreas excepto memoria visual y habilidades motoras finas.
Stefanopoulou (2009)	Esquizofrenia <i>versus</i> TB	53 estudios	- Inteligencia general - <i>Span</i> atencional - Habilidades visomotoras - Memoria verbal y aprendizaje - Habilidades espaciales - Función ejecutiva - Fluidez verbal	Deterioro en ambos trastornos en: inteligencia general, memoria verbal y aprendizaje, <i>span</i> atencional y función ejecutiva. Magnitud del deterioro mayor esquizofrenia que en TB.
Lewandowski (2010)	Esquizofrenia <i>versus</i> TB	22 estudios	No se especifica	Deterioro en ambos grupos en función ejecutiva, memoria y velocidad de procesamiento. Diferencia no significativa, pero la magnitud del deterioro es mayor en esquizofrenia.

**Tabla 4.** (Continuación).

Primer autor (año)	Grupos de pacientes	Número de estudios	Áreas cognitivas exploradas	Resultados principales
Nieto (2011)	1° episodios Esquizofrenia <i>versus</i> 1° episodios TB	24 estudios	- Velocidad de procesamiento - Inteligencia general - Atención - Memoria de trabajo - Habilidades visomotoras - Control ejecutivo - Fluidez verbal - Memoria verbal - Memoria visual - Habilidades motoras	Deterioro en atención, memoria de trabajo y control ejecutivo similar en ambos trastornos. Inteligencia general y velocidad de procesamiento deterioradas solamente en pacientes con esquizofrenia, mientras que memoria exclusivamente afectada en pacientes con TB.
Bassett (2012)	TB <i>versus</i> TL	No se especifica	No se especifica	Deterioro común en memoria y función ejecutiva. Afectación mayor y más generalizada en pacientes con TB.
Coulston (2012)	TB <i>versus</i> TL	27 estudios	- Inteligencia general - Memoria (verbal y visual) - Función ejecutiva (flexibilidad cognitiva, planificación, inhibición)  - Atención y velocidad de procesamiento - <i>Span</i> atencional y memoria de trabajo - Atención (sostenida, selectiva y dividida)	Deterioro común en memoria (verbal y visual), función ejecutiva, atención y velocidad de procesamiento. Resultados no concluyentes entre TB y TL, al no haber estudios directamente comparativos.

Tabla 4. (Continuación).

Primer autor (año)	Grupos de pacientes	Número de estudios	Áreas cognitivas exploradas	Resultados principales
Vöhringer (2013)	Esquizofrenia <i>versus</i> TB	11 estudios	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Función ejecutiva (flexibilidad cognitiva, inhibición, memoria de trabajo, fluidez verbal)</li> <li>- Memoria (semántica y visual)</li> <li>- Habilidades perceptivo-motoras</li> <li>- Atención (sostenida y selectiva)</li> <li>- Inteligencia general</li> </ul>	<p>Deterioro en esquizofrenia y TB en inhibición, memoria de trabajo, fluidez verbal, memoria semántica y visual y habilidades perceptivo-motoras. En todas las áreas, deterioro mayor en esquizofrenia. Deterioro exclusivo de los pacientes con esquizofrenia en inteligencia general, flexibilidad cognitiva y atención selectiva. Deterioro exclusivo de los pacientes con TB en atención sostenida.</p>
Bayes (2014)	TB <i>versus</i> TL	No se especifica	No se especifica	<p>Función ejecutiva más deteriorada en pacientes con TL. Atención sostenida, memoria de trabajo y memoria verbal alteradas en TB y no en TL.</p>
Bora (2015)	1° episodios Esquizofrenia <i>versus</i> 1° episodios TB	22 estudios	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inteligencia general</li> <li>- Velocidad de procesamiento</li> <li>- Razonamiento</li> <li>- Memoria de trabajo</li> <li>- Fluidez verbal</li> <li>- Atención</li> <li>- Memoria verbal</li> <li>- Memoria visual</li> </ul>	<p>Mayor deterioro en esquizofrenia en velocidad de procesamiento, fluidez verbal, memoria verbal, memoria de trabajo e inteligencia. En razonamiento, atención y memoria visual deterioro mayor en TB que en esquizofrenia.</p>

**Tabla 4.** (Continuación).

Primer autor (año)	Grupos de pacientes	Número de estudios	Áreas cognitivas exploradas	Resultados principales
Bortolato (2015)	Esquizofrenia <i>versus</i> TB	58 estudios	No se especifica	Deterioro similar aunque ligeramente mayor en esquizofrenia que en TB en atención, velocidad de procesamiento, memoria y aprendizaje y función ejecutiva. Inteligencia general, memoria de trabajo y lenguaje deteriorado sólo en pacientes con esquizofrenia.

La Tabla 4 permite apreciar que las funciones ejecutivas son el ámbito cognitivo más frecuentemente afectado (Bassett, 2012; Bayes et al., 2014; Bora y Pantelis, 2015; Bortolato et al., 2015; Coulston et al., 2012; Lewandowski et al., 2010; Nieto y Castellanos, 2011; Stefanopoulou et al., 2009; Vöhringer et al., 2013). Aunque no exista ningún estudio que compare directamente los tres trastornos, se hace evidente que los pacientes con esquizofrenia, TB y TL comparten una afectación en funciones ejecutivas, lo que sugiere una fuerte relación entre trastorno mental grave y disfunción ejecutiva.

Además, si se analiza la gravedad de los pacientes definida como pérdida/disminución de la funcionalidad (entre otros factores; ver Figura 3), la esfera cognitiva más directamente relacionada con el deterioro global del paciente son las funciones ejecutivas. Varios estudios han sugerido que estas funciones son un buen predictor del nivel de funcionamiento psicosocial de pacientes con esquizofrenia (Green, 1996; Martínez-Arán et al., 2001), y de pacientes con TB (Bonnín et al., 2010). Aunque no se ha encontrado una relación directa en el caso del TL, sí se ha señalado el deterioro en funciones ejecutivas como punto central del déficit neuropsicológico (Gvirts, Harari, y Braw, 2012).



Los siguientes apartados se dedican precisamente a profundizar en el ámbito de las funciones ejecutivas, abordando su conceptualización desde el comienzo de las investigaciones al respecto hasta la actualidad, los diferentes modelos teóricos existentes, su abordaje desde la psicología experimental y, por supuesto, su relación con los trastornos mentales.



*“El estado de tu vida no es más que un reflejo del estado de tu mente”*

*(Wayne Dyer)*

### **1.3. Funciones ejecutivas**

El término funciones ejecutivas, con frecuencia denominado “término paraguas” se refiere a un concepto complejo que engloba un grupo de procesos interrelacionados. Estos procesos son responsables de regular y controlar funciones cognitivas, motoras y emocionales de acuerdo a objetivos, de forma que permiten optimizar el rendimiento especialmente en situaciones novedosas y cambiantes (Gioia, Isquith, Kenworthy, y Barton, 2002). Se trata de un constructo amplio que engloba tanto procesos dirigidos a la consecución de objetivos (Stuss y Knight, 2002), como a la regulación emocional y conductual necesaria para adaptarse al entorno en el que conseguir dichos objetivos (Bechara, Damasio, y Damasio, 2000; Stuss y Alexander, 2000). Todos estos procesos cognitivos, englobados dentro del concepto de funciones ejecutivas, se han relacionado directamente (aunque no únicamente) con el funcionamiento del córtex prefrontal (Roberts, Robbins, y Weiskrantz, 1998; Yuan y Raz, 2014).

El estudio de las funciones ejecutivas muestra dificultades importantes (Anderson, 2008), como son la inexistencia de una definición de consenso y el amplio número de modelos teóricos existente. Por ello, no existe una definición única de las funciones ejecutivas sino que surge una conceptualización diferente casi con cada modelo que se propone. Por ejemplo, para Lezak (1995) las funciones ejecutivas son “un rango amplio de habilidades y funciones importantes para permitir a la persona embarcarse con éxito en conductas propositivas”, mientras que para Shallice (1990) y Walsh (1978) se trata de “funciones que se activan en circunstancias novedosas o poco familiares sin que haya rutinas previamente establecidas”. Para Welsh y Pennington (1988), son “la habilidad de mantener un adecuado estado de solución de problemas para conseguir un objetivo futuro”, y para Gioia et al. (2002) “un conjunto de funciones interrelacionadas, responsables de la conducta dirigida a metas u orientada al futuro, (...) que controla, organiza y dirige las capacidades cognitivas, las respuestas emocionales y la conducta”. Para muchos autores (David, 1992) estas funciones incluso engloban los niveles más elevados

del funcionamiento humano, como la inteligencia, el pensamiento, el autocontrol y la interacción social. Zelazo y Carlson (2012) consideran que las funciones ejecutivas son equiparables al control cognitivo, y se refieren a “los procesos neurocognitivos *top-down* implicados en el control consciente y orientado a metas de pensamiento, acción y emoción”; siendo los componentes principales de estos procesos la flexibilidad cognitiva, el control inhibitorio, y la memoria de trabajo (Miyake et al., 2000).

### **1.3.1. Primeras aproximaciones teóricas al concepto de funciones ejecutivas**

Dada la naturaleza de los déficits encontrados en pacientes con daños en estructuras frontales, desde muy pronto se propuso la relevancia del lóbulo frontal en el funcionamiento ejecutivo. Así, casos como el de Phineas Gage (Damasio, 2006; Ferrier, 1878), las lobotomías documentadas en pacientes psiquiátricos (Walsh, 1978), o los casos clínicos de Luria (1969), son considerados fuente de inspiración de los primeros estudios neuropsicológicos.

El neuropsicólogo y médico Alexander Romanovich Luria, fue quien realizó el primer acercamiento al término “funciones ejecutivas”. Luria introdujo en 1969 el concepto de actividad reguladora y, huyendo del localizacionismo, apostó por la idea de cooperación entre diferentes zonas del córtex cerebral. Según su modelo, existen tres sistemas de funciones distribuidos a través de amplias zonas cerebrales (Luria, 1980). Estas unidades funcionales son responsables de los distintos niveles de comportamiento humano. La tercera de estas unidades funcionales es la que más tarde se denominó funciones ejecutivas. Esta unidad es la encargada de la programación, el control emocional y el control volitivo, regulando así la conducta y orientándola hacia una meta.

De manera casi coetánea, Muriel Lezak (1983) amplió el concepto de funciones ejecutivas reguladoras y acotó el término usando por primera vez el concepto de funciones ejecutivas. Para Lezak, las funciones ejecutivas explican las capacidades que tiene el individuo para actuar de manera independiente, de acuerdo a un objetivo, y elaborar conductas adecuadas y autosuficientes. Para ello, planifica, actúa de manera prospectiva, mantiene el control volitivo y el desempeño afectivo. Estas habilidades ejecutivas serían independientes de las que Lezak denomina como cognitivas, refiriéndose a aquellas

habilidades usadas en los test neuropsicológicos clásicos. La autora defiende por primera vez la idea de que las funciones ejecutivas no son un concepto unitario sino, más bien, un conjunto de habilidades ejecutivas que trabajan con un objetivo común: llevar al sujeto a tener una conducta personal y socialmente aceptada (Lezak, 1995).

Posteriormente, Stuss y Alexander (2000) y Fuster (2000, 2002) contribuyeron a la ampliación del concepto de funciones ejecutivas, destacando principalmente por su aproximación más neurocientífica. Fuster las define como “todas esas funciones cognitivas que están promovidas por el lóbulo frontal, pero ninguna de ellas está localizada en él”. Según su teoría, las funciones ejecutivas serían las encargadas de regular la conducta de manera jerárquica a través de la secuenciación, la activación, la modulación y la inhibición, controlando así las actividades cognitivas que están en marcha. Su modelo incluye la anticipación, la planificación y la motivación.

Goldberg (2001), discípulo de Luria, defiende que el lóbulo frontal es el responsable de la identidad, el carácter y la esencia de la persona, y que además juega un papel crucial en los procesos de aprendizaje, motivación y atención. Goldberg postula que el modo de valorar las funciones ejecutivas ha estado sesgado tradicionalmente en las evaluaciones neuropsicológicas, de manera que pacientes que realizan correctamente las pruebas neurocognitivas podrían, aun así, sufrir un síndrome por falta de control ejecutivo. Según el propio autor, este falso negativo sería consecuencia de la poca validez ecológica de los test neuropsicológicos. Así, en su teoría el correcto funcionamiento de las funciones ejecutivas se evaluaría a través del adecuado proceso de toma de decisiones. En última instancia las funciones ejecutivas serían las encargadas de valorar las diferentes opciones de respuesta y decidir cuál es la alternativa más adecuada. Fundamentalmente existirían dos tipos de decisiones: las decisiones verídicas, basadas en un juicio objetivo, donde sólo una de las opciones de respuesta es la adecuada, y la toma de decisiones adaptativa donde no existe una única respuesta apropiada, ya que esta se basa en las prioridades o experiencias del individuo. Así, basándose en esta clasificación, argumenta que los tests neuropsicológicos tradicionales que evalúan funciones ejecutivas son parciales, puesto que solo evaluarían la toma de decisiones verídica, obviando la toma de decisiones adaptativa.

En conclusión, las funciones ejecutivas hacen referencia a un conjunto de procesos que permiten llevar a cabo acciones de manera eficiente, creativa y socialmente adecuada (Lezak, 1982). Son un conjunto de capacidades y habilidades mentales implicadas en una cadena de procesos como la regulación, anticipación, supervisión, generación, ejecución y

reajuste de conductas ante situaciones novedosas (Gioia et al., 2002; Tirapu-Ustárroz, García-Molina, Luna-Lario, Roig-Rovira, y Pelegrín-Valero, 2008). Todos estos procesos facilitan la formulación y planificación de metas, así como el logro de las mismas de manera eficaz y autosuficiente (Lezak, 1995; Welsh, Pennington, y Groisser, 1991). La clave determinante es que se ha demostrado que las funciones ejecutivas coordinan y organizan los procesos cognitivos básicos, como la memoria o la percepción, la metacognición o el razonamiento (Baddeley, Della Sala, Papagno, y Spinnler, 1997).

### **1.3.2. Perspectivas teóricas actuales: el estudio de los componentes**

Como reflejo de la dificultad para definir las funciones ejecutivas, en la literatura científica se han propuesto varios modelos teóricos que abarcan desde uno a múltiples componentes (Goldstein, Naglieri, Princiotta, y Otero, 2014). A pesar de eso, ninguno de ellos ha sido aceptado de forma consensuada por la comunidad científica.

Los primeros modelos teóricos sobre funciones ejecutivas eran modelos unitarios, según los cuales distintos procesos ejecutivos son el reflejo de un único mecanismo o una habilidad subyacente. Entre estos modelos destacan el ejecutivo central de Baddeley y Hitch (1994) y el sistema atencional supervisor de Norman y Shallice (1986). Sin embargo, nuevas líneas de investigación han señalado las disociaciones existentes en el desempeño en distintas tareas de evaluación de las funciones ejecutivas, y las bajas correlaciones entre dichas tareas (Miyake et al., 2000), por lo que los modelos posteriores han incluido distintos componentes independientes, pero interactivos (Anderson, 2003).

Dos de los modelos más actuales (Diamond 2013; Miyake et al., 2000) coinciden en señalar la subdivisión de las funciones ejecutivas en tres componentes principales: la memoria de trabajo, la inhibición, y la flexibilidad cognitiva.

- **Memoria de trabajo:** Diamond (2013) la define como el componente encargado de mantener la información mentalmente y trabajar con ella, o dicho de otro modo, trabaja con información que no está presente en ese momento y que no activa procesos perceptivos. Distingue dos tipos: la memoria de trabajo verbal y la memoria de trabajo no verbal (visoespacial). Por otro lado, Miyake et al., (2000) identifican la memoria de trabajo con los procesos de actualización y

monitorización (*updating*) de los contenidos de la memoria inmediata (Jonides y Smith, 1997; Lehto, 1996). En este sentido, Diamond (2013) también señala que la actualización es un proceso esencial en la memoria de trabajo. Así, ambos modelos resaltan que esta función excede el simple mantenimiento de la información necesaria para realizar una tarea en memoria y abarca la manipulación dinámica del contenido (Lehto, 1996; Morris y Jones, 1990).

- **Inhibición:** para Diamond (2013) el control inhibitorio hace referencia a la habilidad para mantener el control sobre la conducta (pensamientos, emociones o respuestas motoras), suprimiendo la actividad irrelevante o inadecuada y favoreciendo la ejecución de respuestas más apropiadas en un determinado contexto. Miyake et al., (2000) definen el componente inhibitorio como aquel que implica la detención deliberada de respuestas dominantes, automáticas o prepotentes, en el sentido en el que fue definido por Logan (1994). Eso es, como “un acto de control generado internamente” (p.190). Los autores señalan que a veces se usa el término de manera demasiado laxa, haciendo referencia a diferentes funciones y procesos (Friedman y Miyake, 2004). Para ellos, el término inhibición también es sinónimo de control de la interferencia. Esta se refiere a la influencia negativa que, sobre la ejecución, puedan tener procesos, estructuras de información o respuestas que son irrelevantes en ese momento. Sin embargo, dependiendo del tipo de conflicto generado por esa interferencia, el tipo de inhibición que se ejerce puede ser diferente. Así, a través de un análisis factorial confirmatorio, dividen el proceso inhibitorio en tres subprocesos: inhibición de la respuesta dominante, supresión de distractores, y resistencia a la interferencia proactiva. Diamond (2013) por su parte, clasifica los subprocesos inhibitorios en función del área donde se establece el control. De esta manera, subdivide la inhibición en control de la atención, inhibición cognitiva y autocontrol. El primer subproceso controla la interferencia a nivel perceptivo y permite establecer el control de la orientación atencional (Posner y DiGirolamo, 1998); la inhibición cognitiva es la encargada de controlar pensamientos o memorias intrusivas (Anderson y Levy, 2009), y el autocontrol está relacionado con el control volitivo de impulsos y emociones (Mischel, Shoda, y Rodriguez, 1989).
- **Flexibilidad cognitiva:** según Diamond (2013) la flexibilidad cognitiva es la función ejecutiva que nos permite cambiar la perspectiva espacial o interpersonal. Está fundamentada en el componente inhibitorio y la memoria de trabajo, ya que,

para cambiar, es necesario inhibir o desactivar la antigua perspectiva y cargar en memoria de trabajo la nueva. Miyake et al. (2000) denominan este componente como cambio entre sets mentales o cambio de tarea. Sobre la idea original de Monsell (1996) el cambio de tarea implica la habilidad de ir hacia atrás y hacia delante a través de múltiples pruebas, operaciones o sets mentales. Aunque a veces también se conoce como “*switching* atencional” o “*switching*”, este proceso iría más allá que el mero cambio atencional, ya que incluye la habilidad de llevar a cabo una nueva conducta a pesar de la interferencia. Así, el proceso de cambio implica también controlar la interferencia que se crea cuando la recuperación de un elemento se ve dificultada a causa del estudio previo de un elemento similar (interferencia proactiva) (Soriano, Macizo, y Bajo, 2004) o el neutralizar en efecto de ralentización de respuesta a un ítem que se produce cuando este estímulo previamente había actuado como un estímulo a inhibir (distractor) (*priming* negativo) (Monsell y Driver, 2000).

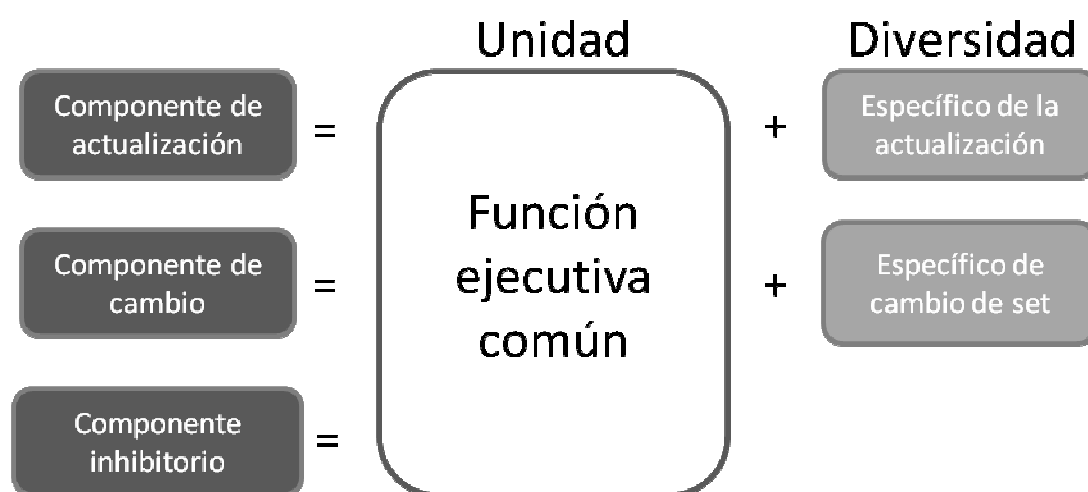
Los modelos teóricos de Diamond (2013) y de Miyake et al. (2000) coinciden en señalar que a pesar de que estos tres componentes sean los más relevantes, las funciones ejecutivas son mucho más que la suma de sus subprocesos. En este contexto, Miyake y Friedman han desarrollado una línea de investigación muy productiva dentro del enfoque factorial del estudio de las funciones ejecutivas (Friedman et al., 2008; Friedman y Miyake, 2004, 2016; Miyake et al., 2000; Miyake y Friedman, 2012). Su objetivo inicial fue intentar desarrollar una descripción de los componentes de las funciones ejecutivas y las relaciones entre los mismos, y así determinar hasta qué punto las funciones ejecutivas son un constructo unitario o múltiple (Miyake et al., 2000). Para conseguir este objetivo realizaron análisis factoriales que supusieron una novedad en el campo de la neurociencia, ya que, a diferencia de otros autores (ver Burgess, 1997; Lehto, 1996; Levin, Fletcher, Kufera, y Harward, 1996; Welsh et al., 1991), su propuesta teórica se obtuvo a través de un análisis factorial exploratorio, sin establecer un modelo *a priori*.

En su primer trabajo al respecto Miyake et al. (2000) demostraron la existencia de tres funciones ejecutivas distintas (flexibilidad cognitiva, inhibición y cambio de set), aunque los resultados también indicaron correlaciones moderadas entre los componentes, lo que implicaría una relativa independencia entre los subprocesos. También se demostró que las tres funciones contribuyen de modo diferencial a la ejecución en tareas complejas. Así, los autores concluyeron que dentro de las funciones ejecutivas existen tanto unicidad



como diversidad. Tras la publicación de su primer trabajo, los autores han revisado y ampliado su teoría incluyendo, por ejemplo, población infantil (Friedman et al., 2007) e intentando esclarecer la influencia de la genética en su modelo (Friedman et al., 2008). En la actualidad, el modelo de Miyake et al. (2000) es uno de los modelos más conocidos, aunque los propios autores han propuesto algunos cambios en los últimos años, considerando que el componente de inhibición, propuesto en su modelo inicial, debe ser sustituido por un componente general de funciones ejecutivas (Friedman y Miyake, 2016; Miyake y Friedman, 2012). De este modo, dependiendo de las demandas de la tarea, se activaría un subproceso concreto (flexibilidad cognitiva, inhibición o cambio de set) y conjuntamente un proceso común encargado de mantener activamente los objetivos de la tarea. Este componente común sería además el encargado de dirigir de manera efectiva los procesos de menor nivel (ver Figura 4).

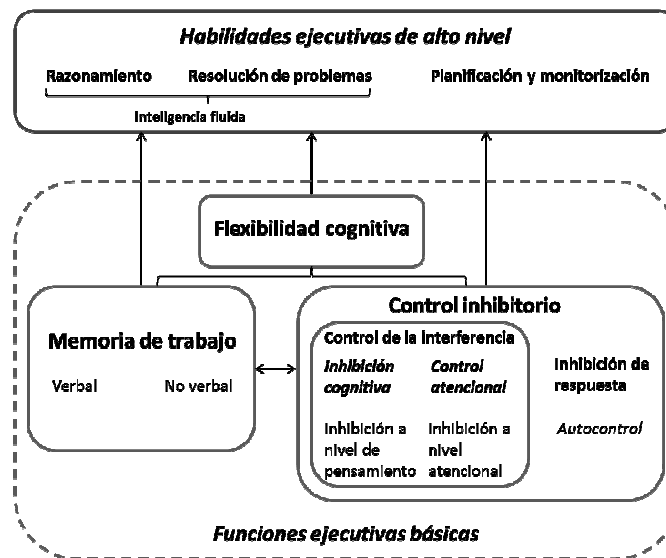
**Figura 4.** Representación esquemática del modelos de Miyake et al.(2000) (adaptado de Friedman & Miyake, 2012).



De manera similar al modelo factorial de Miyake et al. (2000) la propuesta de Diamond (2013) asume que los subcomponentes ejecutivos estarían interrelacionados, pero de manera irregular. Aunque no hace referencia explícita a un componente general, sí postula que la inhibición y la memoria de trabajo estarían íntimamente relacionadas y que, aunque exista alguna tarea que requiera memoria de trabajo pero no inhibición, en la mayoría de las ocasiones una necesita de la otra u ocurren simultáneamente (Hasher y

Zacks, 1988; Zacks y Hasher, 2006). Tal y como se menciona al inicio del apartado, el tercer componente, la flexibilidad cognitiva, requeriría de la inhibición y la memoria de trabajo. Prueba de ello es que durante el desarrollo ontogenético es la más tardía de las tres funciones ejecutivas en madurar (Davidson, Amso, Anderson, y Diamond, 2006; Garon, Bryson, y Smith, 2008). La interacción de estas tres funciones ejecutivas básicas (memoria de trabajo, inhibición y flexibilidad cognitiva) daría lugar a las habilidades ejecutivas de alto nivel: el razonamiento, la solución de problemas, la planificación y monitorización (véase Figura 5).

Figura 5. Representación esquemática del modelo de Diamond (2013) (adaptado de Diamond, 2013).



En conclusión, en la actualidad, el estudio de las funciones ejecutivas se caracteriza por una variedad de propuestas y modelos que presentan diferencias notables entre sí (una función ejecutiva general o procesos ejecutivos independientes pero relacionados). Al mismo tiempo, también presentan bastantes semejanzas ya que modelos tan diversos pivotan en torno a un reducido número de componentes ejecutivos. Dada la relación entre las funciones ejecutivas y el nivel de funcionalidad de los pacientes psiquiátricos (Bonnín et al., 2010; Green, 1996; Martínez-Arán et al., 2001), a continuación se resume la investigación que, desde una aproximación factorial, se ha centrado en el deterioro de estas funciones ejecutivas en los pacientes con esquizofrenia, el TB y el TL.





*“Ni los demonios ni los dioses existen, son todos productos de la actividad psíquica de nuestra mente” (Sigmund Freud)*

## 1.4. Funciones ejecutivas y TMG

En los últimos años el interés de la comunidad científica por la relación existente entre psicopatología y funciones ejecutivas ha ido en aumento (Nigg 2000; Pennington y Ozonoff, 1996; Roberts, Martel, y Nigg, 2017; Snyder, 2013; Snyder, Miyake, y Hankin, 2015). Por ello, el deterioro de las funciones ejecutivas se ha propuesto como uno de los ejes principales de los modelos conceptuales de trastornos como el autismo (Hill, 2004), el TDHA (Castellanos, Sonuga-Barke, Milham, y Tannock, 2006; Roberts et al., 2017), la esquizofrenia (Hutton et al., 1998; Scala et al., 2014) o el TB (Cotrena, Branco, Shansis, y Fonseca, 2016; Rossi et al., 2000). Este creciente interés se refleja en los datos que señalan que las funciones ejecutivas juegan un papel central en casi una tercera parte de las investigaciones publicadas en revistas indexadas. En la mayoría de los casos, estas investigaciones proponen o intentan demostrar el papel central de las funciones ejecutivas en el desarrollo de la psicopatología.

A lo largo del siguiente apartado se ofrece una visión general de las investigaciones más recientes en las que se analiza el deterioro ejecutivo en pacientes con esquizofrenia, TB y TL.

- Funciones ejecutivas y esquizofrenia

La esquizofrenia ha estado ligada al deterioro cognitivo desde que Kraepelin, en 1913, describiera a estos pacientes como “distráidos, inatentos, incapaces de establecer el control sobre su mente” (Kraepelin, 1913). Posteriormente Vigotsky (1934), a través de la aplicación de una serie de tests neuropsicológicos, argumentó la existencia de una disfunción en abstracción o pensamiento conceptual en la esquizofrenia. Desde entonces, gran cantidad de estudios neuropsicológicos han evidenciado la presencia de déficits cognitivos relacionados en su mayoría con la distractibilidad de los pacientes, la pérdida de las asociaciones, la desorganización, las conductas sociales inapropiadas y las disfunciones

ejecutivas (Braver, Barch, y Cohen, 1999; McKenna, 2007). Numerosos estudios han señalado la presencia de bajo rendimiento en gran variedad de pruebas y tareas que evalúan fundamentalmente el control ejecutivo (ver la revisión de Reichenberg y Harvey, 2007).

La alteración de las funciones ejecutivas ha llegado a ser propuesta como marcador fenotípico de la esquizofrenia (ver la revisión de Eisenberg y Berman, 2010). En este sentido, el deterioro ejecutivo cumple los requisitos que debe cumplir un endofenotipo (Burdick et al., 2006; Gottesman y Gould, 2003): i) Está presente en todos los individuos que sufren el trastorno. Investigaciones previas han descrito la similitud existente entre los síntomas psicóticos negativos y los síntomas encontrados en pacientes con alteraciones en el córtex prefrontal dorsolateral (CPDL) (Freedman y Brown, 2011). Además, el deterioro en funciones ejecutivas se ha asociado con diferentes medidas de funcionamiento cotidiano como el tener un empleo estable (Kessler, Giovannetti, y MacMullen, 2007; Penadés et al., 2010) o la calidad de vida (Tolman y Kurtz, 2012). Y, según parece, la disfunción ejecutiva resulta determinante en relación a la discapacidad funcional presente en pacientes con diagnóstico crónico (Green et al., 2000) ii) Está presente en los familiares no afectados en mayor medida que en la población general (Breton et al., 2011; Crespo-Facorro, Barbadillo, Pelayo-Terán, y Rodríguez-Sánchez, 2007; Kuperberg y Heckers, 2000), y iii) Se mantiene estable a lo largo del curso del trastorno: en pacientes de primer episodio (Flashman, 2002), en pacientes no medicados (Daban et al., 2005; Ho et al., 2003) y en pacientes estables (Townsend, Malla, y Norman, 2001).

Sin embargo, y a pesar de su relevancia, todavía hoy se desconoce cuál es el origen neurobiológico de estos déficits, los mecanismos subyacentes o el curso de dichas alteraciones (Eisenberg y Berman 2010).

El deterioro de las funciones ejecutivas comenzó a evaluarse a través del uso de tests neuropsicológicos estandarizados (Callicott et al., 2003). Entre los más usados destacan: el test Stroop (Golden y Freshwater, 1978), el *Trail Making Test* (TMT), parte B (Reitan, 1958), y el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST, Heaton, 1981) (Ihara, Berrios y McKenna 2000).

El WCST es una prueba neuropsicológica que mide la capacidad mental para cambiar de pensamiento alrededor de dos conceptos diferentes (también denominada flexibilidad cognitiva), inhibiendo aquella conducta que ya no resulte adaptativa (Pantelis, Stephen, y Maruff, 2002). El WCST consiste en dos juegos de 64 cartas cada uno; las cartas están compuestas por la combinación de tres clases de atributos: la forma (triángulo,

estrella, cruz y círculo), el color (rojo, azul, verde y amarillo) y el número (uno, dos, tres o cuatro elementos). La tarea consiste en repartir las cartas con arreglo a un criterio, por ejemplo, el color. Cuando el participante realiza diez respuestas correctas consecutivas, consigue una categoría y a partir de la última se cambia el criterio de clasificación sin previa advertencia. Si continúa clasificando las cartas con el criterio de la categoría anterior, va puntuando en errores perseverativos, lo que se considera un indicio de poca flexibilidad cognitiva. En esta tarea, tanto pacientes crónicos como los de primeros episodios, presentan dificultades a la hora de inhibir respuestas previamente aprendidas y fallan en cambiar el foco atencional a los estímulos relevantes, cometiendo gran cantidad de errores perseverativos (Hutton et al., 2002). Esta disminución en su rendimiento sugiere que los pacientes con esquizofrenia presentan dificultades en inhibir respuestas inadecuadas y cambiar de set mental.

Por otro lado, el TMT-B se ha considerado un test que ofrece una medida de flexibilidad cognitiva y atención dividida. El test consiste en una lámina A6 donde hay números (del 1 al 13) y letras (de A a L) distribuidos al azar. Aquí los participantes deben unir con una línea trazada con lápiz los estímulos, alternando números y letras, respetando el orden numérico ascendente y alfabético. Las medias usadas son el tiempo que invierten los participantes en realizar la tarea y los errores cometidos (omisiones o perseveraciones). Una investigación llevada a cabo con 127 pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico, evidenció que los pacientes presentaban un déficit en todos los índices directos y compuestos de la tarea (Periáñez et al., 2007).

La prueba Stroop consta de tres tareas: lectura de palabras, denominación de colores y una última tarea deinterferencia. La comparación de las puntuaciones obtenidas permite evaluar los efectos de la interferencia, a través de la cual se obtiene un índice de control, pues el participante debe realizar una tarea novedosa mientras impide la interferencia semántica creada por el proceso automatizado de la lectura. Una investigación de Laurenson et al. (2015) ha mostrado que los pacientes con esquizofrenia muestran menos capacidad de control de la interferencia que sus controles. Esta diferencia se mantuvo incluso después de controlar factores como el nivel intelectual, la velocidad de procesamiento o el nivel educativo.

Según indican gran cantidad de investigaciones, las funciones ejecutivas están alteradas en su conjunto en pacientes con esquizofrenia (Knowles et al., 2015; Morice y Delahunty, 1996). Sin embargo, algunos de los componentes ejecutivos (ver apartado

1.3.2.) se reportan alterados con mayor frecuencia que otros. En esta línea, diversos autores han propuesto que las alteraciones en procesos inhibitorios podrían subyacer a la esquizofrenia (Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, y Clare, 2005; Johnson-Selfridge y Zalewski, 2001).

Además, enfoques más amplios del funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia sugieren que los déficits en las funciones ejecutivas podrían estar vinculados con la existencia de problemas en la secuenciación de la conducta en los procesos de ejecución (Andreasen, 1999; Kenneth, Charney, Coyle, y Nemeroff., 2002). Así, los autores partidarios de este enfoque consideran la esquizofrenia como un síndrome de disfunción ejecutiva, argumentando que los déficits ejecutivos serían consecuencia de problemas de conectividad entre áreas corticales cerebrales que darían como resultado la dificultad de coordinar el pensamiento y priorizar la información (Andreasen, 1999; Evans, Chua, Mckenna, y Wilson, 1997; Simon, Giacomini, Ferrero, y Mohr, 2003).

La presencia de disfunciones ejecutivas en pacientes con esquizofrenia se ha relacionado con la alteración en redes neurales que tienen nodos en el lóbulo frontal (Weinberger, Berman, y Illowsky, 1988). En este sentido, un meta-análisis de 41 estudios evidenció que los participantes sanos y los pacientes con esquizofrenia activan redes cerebrales similares al realizar una tarea que exige control ejecutivo. Entre estas se incluían redes con nodos críticos en el CPDL y el córtex cingulado anterior (CCA). Sin embargo, a pesar de que las redes que se activaron fueron las mismas, la magnitud de la activación fue menor en el grupo de pacientes con esquizofrenia, lo que puede interpretarse como un indicio de hipofrontalidad (Minzenberg et al., 2009).

- **Funciones ejecutivas y trastorno bipolar**

Mientras que en estudios con pacientes con esquizofrenia la existencia de graves disfunciones ejecutivas está fuera de toda duda, no sucede lo mismo en el caso del TB, cuyas disfunciones han sido menos estudiadas (Altshuler et al., 2004; Krabbendam et al., 2005; Rossi et al., 2000; Thompson et al., 2009). Así, autores como Martínez-Arán et al. (2001) ven probable que los patrones de deterioro cognitivo en tareas de funciones ejecutivas sean similares en pacientes esquizofrénicos y bipolares, aunque cuantitativamente menos marcados en estos últimos (Pradhan, Chakrabarti, Nehra, y Mankotia, 2008; Verdoux y Liraud, 2000).



Algunos investigadores van más allá y proponen la existencia de un continuo del trastorno esquizofrénico y bipolar en el ámbito ejecutivo (Ancín, Cabranes, Santos, Sánchez-Morla, y Barabash, 2013), donde, con independencia de la presencia de fenotipos psicóticos, los pacientes bipolares presentarían perturbaciones ejecutivas comunes a los pacientes esquizofrénicos. Esta similitud de déficits ha llevado a suponer que Kraepelin (Kendler, 1988) erró al hacer su división de demencia precoz y enfermedad maniaco depresiva, ya que en realidad la esquizofrenia y el TB serían dos extremos de un mismo continuo de severidad. No obstante, esta hipótesis sigue estando bajo comprobación (Möller, 2003) ya sea mediante la búsqueda de patrones neurocognitivos comunes (Ancín et al., 2013), alteraciones cerebrales, o genéticas (Argyelan et al., 2014; Tamminga et al., 2014; Ivleva, Thaker, y Tamminga, 2007).

El deterioro de las funciones ejecutivas en pacientes con TB está muy relacionado con el desarrollo y, sobre todo, con la evolución del trastorno. Así, se ha constatado que las disfunciones ejecutivas parecen persistir en un subgrupo de pacientes independientemente del estado clínico, tanto si están eutímicos como en estado maniaco o depresivo (Cavanagh Muir, Blackwood, 2002; Martínez-Arán et al., 2004; Robinson y Ferrier, 2006). Además, el deterioro de las funciones ejecutivas se ha descrito como posible marcador fenotípico del trastorno ya que estudios con familiares de primer grado han evidenciado la alteración de determinados subcomponentes ejecutivos (Ferrier, Chowdhury, Thompson, Watson, y Young, 2004; Zalla et al., 2004). Datos recientes indican también que los déficits ejecutivos están presentes en pacientes bipolares con independencia del tipo de medicación administrada (Goswami et al., 2009; Leung et al., 2016; Ryan et al., 2012).

Según los resultados de algunas investigaciones transversales y longitudinales, las funciones ejecutivas parecen ser un buen predictor del funcionamiento psicosocial, tanto en pacientes esquizofrénicos como en el funcionamiento social y laboral de los pacientes bipolares (Altshuler et al., 2007; Martino et al., 2009; Zubieta, Huguelet, O'Neil, y Giordani, 2001).

Por otro lado, los datos parecen indicar que la magnitud del deterioro no es la misma cuando se analizan por separado cada uno de los subcomponentes ejecutivos (Clark, Iversen, y Goodwin, 2002; Leung et al., 2016; A. Martínez-Arán et al., 2001). Como se mencionó con anterioridad, la función ejecutiva suele evaluarse en contextos clínicos con tests neuropsicológicos como el WCST, el Stroop, y el TMT-B. En general, los estudios con TMT-B en TB muestran un mayor número de errores de perseveración y tiempo de

respuesta en el grupo de pacientes en comparación con los controles sanos. En esta línea, Bonnín et al. (2014), en un estudio con 85 pacientes bipolares eutímicos, encontraron que por encima de otros déficits destacan las alteraciones en flexibilidad mental y su importante relación con un mal funcionamiento ocupacional en estos pacientes. Mann-Wrobel et al. (2011), en un reciente meta-análisis, describen que los pacientes que presentan una evolución clínica tórpida tienen un peor rendimiento en el WCST y el TMT-B en comparación con los pacientes de mejor evolución clínica. Además, en otro meta-análisis, Bora, Yücel, y Pantelis (2010) destacan que los pacientes bipolares cometen más fallos que los controles sanos en el test de Stroop. En resumen, por tanto, las funciones ejecutivas, y en especial la inhibición y la flexibilidad cognitiva, se encuentran alteradas en pacientes con TB en comparación con controles sanos.

Por otro lado, los estudios con neuroimagen han evidenciado la presencia de alteraciones estructurales y funcionales en áreas del CPF similares en pacientes con TB y esquizofrenia (Bearden, Hoffman, y Cannon, 2001; Carter et al., 1998; Rieder et al., 1983). Además, en el caso de las funciones ejecutivas, parece que al igual que sucede en pacientes con esquizofrenia, la alteración en la conectividad de redes neuronales podría explicar su deterioro en pacientes con TB. En esta línea, estudios de conectividad funcional han resaltado la importancia de la red cerebral por defecto (RCD) en relación con las funciones ejecutivas, especialmente con el cambio de tarea y la memoria de trabajo (Andrews-Hanna et al., 2007; Damoiseaux et al., 2008; Hampson, y Driesen, Skudlarski, 2006). La RCD está compuesta, entre otras áreas, por las zonas del córtex prefrontal medial (CPFm), el córtex cingulado posterior (CCP) y el giro angular bilateral (GA), regiones que han sido relacionada con la autorreflexión, el procesamiento emocional y las conductas auto-dirigidas (Andrews-Hanna, 2012; Buckner, Andrews-Hanna, y Schacter, 2008; Gusnard, Akbudak, Shulman, y Raichle, 2001; Schilbach, Eickhoff, Rotarska-Jagiela, Fink, y Vogeley, 2008) (más información sobre las redes por defecto en el Box 3).

El CPFm resulta de especial relevancia en el caso de los pacientes con TB y las funciones ejecutivas ya que la conectividad de esta zona con otras áreas cerebrales es distinta en pacientes TB. En este línea, Nguyen et al. (2017) ponen de manifiesto el aumento de la conectividad de las RCD como posible causa de la disfunción ejecutiva en pacientes con TB en fase eutímica. Específicamente, la variabilidad de la conectividad entre dos nodos de las redes por defecto (CPFm-CCP) podría estar relacionada con la disminución de la flexibilidad cognitiva en estos pacientes. Además, en relación al CPF,

algunas investigaciones han señalado a la anormal microestructura interna de las conexiones de sustancia blanca entre el sistema límbico y la CPF como posible causa de las alteraciones ejecutivas en estos pacientes (Linke et al., 2013; Leibenluft et al., 2007; Oertel-Knöchel et al., 2014).

En definitiva, al igual que sucede con la esquizofrenia, el deterioro de las funciones ejecutivas en TB parece evidente. No obstante, y a pesar de que no existe un consenso al respecto, parece que este deterioro es irregular y afecta en mayor medida a los procesos ejecutivos de flexibilidad cognitiva e inhibición.

### Box 3. Redes por defecto y trastorno mental

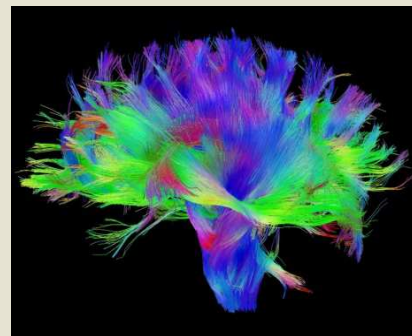
*¿Qué hace nuestro cerebro cuando no hace nada que requiera atención?*

Raichle et al. (2001) publicaron un artículo donde introducían el concepto de red por defecto. Se trata de una serie de tres módulos, uno situado en el lóbulo parietal, otro en el lóbulo temporal y otro en el lóbulo frontal, que constituyen un circuito que se activa o desactiva en función de las tareas que dependen de nuestra atención focalizada en lo externo. Así, se trataría de un sistema que se “apaga” cuando estamos llevando a cabo una tarea que requiere atención y vuelve a encenderse cuando estamos divagando o simplemente descansando mentalmente sin atender especialmente a nada.

Así, cuando el cerebro no está ocupado en una tarea que requiere atención o el procesamiento de estímulos, este activa la red por defecto y el foco cambia del entorno externo a un estado caracterizado por la exploración mental basado en la introspección, las memorias autobiográficas y los pensamientos acerca del futuro (Buckner et al., 2008).

Cada vez son más los datos que apuntan hacia la alteración de la RCD en pacientes con TMG (Weissman, Roberts, Visscher, y Woldorff, 2006). En este sentido las principales alteraciones en pacientes con TMG serían la hiperactividad de la RCD durante la realización de las tareas (Garrity et al., 2007; Meyer-Lindenberg et al., 2005; Vicens et al., 2016; Whitfield-Gabrieli et al., 2009), la hiperconectividad (Shim et al., 2010) y la ausencia de anticorrelaciones con las redes cerebrales que se encargan de la actividad cognitiva. Parece que esta reducción de las anticorrelaciones podría causar problemas en el cambio del foco atencional de lo interno a lo externo, contribuyendo al deterioro cognitivo (Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Una reciente revisión de Whitfield-Gabrieli y Ford (2012) sugiere que la hiperactivación y la hiperconectividad de las RCD en pacientes con esquizofrenia podría provocar que fueran incapaces de distinguir los límites entre sus pensamientos internos y las percepciones externas. En última instancia, esta podría ser la causa de las alucinaciones o los delirios. No obstante se precisa más investigación al respecto.

Por último, algunas investigaciones señalan que las RCD pueden ser un futuro predictor de la adecuación del tratamiento, ya que la administración de fármacos antipsicóticos disminuye esa hiperactividad en las RCD y mejora los resultados de las terapias psicológicas (Achard y Bullmore 2007; Surguladze et al. 2011).



- Funciones ejecutivas y trastorno límite de la personalidad

En el caso del TL el estudio de las funciones ejecutivas ha estado ligado a procesos de control de impulsos, desregularización afectiva o problemas en cognición social, relegando a un segundo plano el aspecto más puramente cognitivo de las funciones

ejecutivas (LeGris, Links, van Reekum, Tannock, y Toplak, 2012; Sprock, Rader, Kendall, y Yoder, 2000; Travers y King, 2005).

Sin embargo, las evidencias señalan, de manera cada vez más clara, a los déficits en funciones ejecutivas como una de las áreas más afectadas en el TL (Beauchaine, Hinshaw, y Pang, 2010; Judd, 2005). Algunas de estas evidencias se resumen a continuación. Por un lado, hay datos que indican que la adherencia al tratamiento, tanto farmacológico como psicológico, de estos pacientes está directamente relacionada con los déficits en funciones ejecutivas. A menor deterioro ejecutivo, resultados más óptimos en la rehabilitación (Fertuck et al., 2012). Por otro lado, algunos estudios han encontrado una relación entre la tasa (alta) de suicidio y los déficits ejecutivos en el TL (LeGris y van Reekum, 2006; LeGris et al., 2012). Esta correlación se ha encontrado principalmente con el deterioro en pruebas como el TMT-B y, tal y como indican LeGris y van Reekum (2006), podría estar relacionada con la falta de flexibilidad cognitiva y la pobre toma de decisiones. Además, un estudio más reciente encontró que un aumento de la interferencia en el test Stroop y una puntuación alta en el inventario de depresión de Beck eran los mejores predictores del riesgo de suicidio (LeGris et al., 2012). Por último, la disfunción ejecutiva se ha propuesto como un endofenotipo del TL. Investigaciones cognitivas con parientes de pacientes con TL demuestran que éstos sufren un déficit en inhibición de respuesta similar al encontrado en el grupo clínico (Ruocco, Laporte, Russell, Guttman, y Paris, 2012).

Tal y como señala Ruocco (2005), parece que no todos los componentes de las funciones ejecutivas estarían alterados por igual en pacientes con TL. Así, los resultados de un estudio realizado por Hagenhoff et al. (2013), donde se evaluaba a pacientes con TL a través de distintas tareas ejecutivas, evidenció la alteración irregular de las funciones ejecutivas, ya que mientras algunas áreas como la inhibición se mostraron intactas, otras como la memoria de trabajo estaban deterioradas. Hay que tener en cuenta, no obstante, que algunas circunstancias metodológicas podrían haber afectado a estos resultados incongruentes. En la mayoría de los casos las muestras tienen poco tamaño, la gravedad del trastorno suele ser variable en los pacientes, las muestras suelen ser bastante heterogéneas (en edad, sintomatología, nivel educativo) y normalmente existe comorbilidad con otras patologías psiquiátricas (p. ej., TDHA, adicciones...) (LeGris y van Reekum, 2006).

Por otro lado, escasean los estudios que analizan el correlato cerebral subyacente a los déficits ejecutivos en pacientes con TL y, en su mayoría, estos estudios usan materiales con valencia emocional (positiva o negativa), o relacionan el deterioro ejecutivo con la

impulsividad (ver las revisiones de Krause-Utz, Winter, Niedtfeld, y Schmahl, 2014; Ruocco y Carcone, 2016).

En definitiva, a pesar del creciente interés en el estudio de las funciones ejecutivas y la amplia literatura existente acerca de la relación entre funciones ejecutivas y trastorno mental, muchas cuestiones quedan todavía abiertas. Una de las más destacables es la referente a la especificación de los déficits ejecutivos (Bortolato, Miskowiak, Köhler, Vieta, y Carvalho, 2015). En el siguiente apartado se tratará de dar una visión un poco más específica de los déficits ejecutivos en esquizofrenia, TB y TL, prestando atención al análisis de los componentes ejecutivos y su medida adecuada.

#### **1.4.1. Limitaciones de la evaluación de las funciones ejecutivas**

Como se ha descrito anteriormente, el funcionamiento ejecutivo no se refiere a una única dimensión cognitiva, sino a un conjunto de subcomponentes básicos (memoria de trabajo, inhibición y flexibilidad cognitiva). Aunque actualmente la mayoría de los datos apuntan a un deterioro irregular en funciones ejecutivas en pacientes con esquizofrenia, TB y TL, todavía no existe un consenso acerca de cuáles serían los subcomponentes ejecutivos que estarían más deteriorados.

Esta falta de consenso podría deberse a las dificultades de la evaluación de las funciones ejecutivas en pacientes con trastornos mentales. En primer lugar, el estudio de los procesos ejecutivos se ve dificultado por la falta de una definición clara, operativa y consensuada sobre sus componentes (Anderson y Reidy, 2012), incluyendo qué medidas de evaluación constituyen indicadores válidos de un proceso ejecutivo concreto (Anderson, 1998; Miyake et al., 2000). En segundo lugar, la heterogeneidad clínica de los pacientes dificulta la confrontación de los resultados de las investigaciones y, por tanto, la especificación del déficit ejecutivo. Muchos estudios no especifican la gravedad del paciente ni tampoco la estabilización de los síntomas y comparan el rendimiento de pacientes con diversas patologías sin tener en cuenta la gravedad o el nivel de funcionalidad de la muestra clínica (Green et al., 2000; Martínez, Goodwin, y Vieta, 2005; Post et al., 2003; Robinson y Ferrier, 2006).

La última limitación se relaciona con el hecho de que las medidas que tratan de evaluar un proceso ejecutivo específico generalmente sufren impurezas (Miyake et al.,

2000). Cada proceso ejecutivo se manifiesta operando sobre otros procesos cognitivos diferentes, por lo que resulta casi imposible discriminar la contribución de cada uno de ellos y aislar el proceso ejecutivo de interés (Anderson, 2002). A esto se le añade la baja correspondencia entre una conducta y los procesos subyacentes, de forma que el fallo de un proceso mental específico puede traducirse en déficits en diferentes conductas y, a su vez, un déficit en una conducta concreta puede tener su origen en el fallo de diferentes procesos. Por lo tanto, la identificación de un déficit selectivo requiere la identificación de cada uno de los procesos implicados en la realización de la tarea. Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre las alteraciones ejecutivas en pacientes con trastornos mentales han utilizado baterías neuropsicológicas o pruebas que evalúan funciones ejecutivas de manera muy global. Por ejemplo, entre las pruebas más usadas está el WCST, *Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome* (BADS, Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, y Evans, 1996), los tests de fluidez verbal (Ramírez, Ostrosky-Solís, Fernández, y Ardila-Ardila, 2005), o el Stroop, donde la estimación de la contribución de cada uno de los procesos resulta imposible.

Una aproximación que permite superar esta última limitación es el uso de tareas experimentales. Quizás por la dependencia del instrumento de medida utilizado, algunos autores replantean el uso de tareas experimentales procedentes de la psicología cognitiva experimental (Jonides y Nee, 2005; Joyce y Huddy, 2004; Macdonald y Carter, 2002), que permitirían descomponer el rendimiento global en una tarea de modo que se podrían identificar procesos cognitivos concretos implicados en ella. Así, desde una aproximación basada en el proceso los investigadores disponen de más estrategias para abordar la cuestión del déficit diferencial. Por otro lado, tal como ya planteó Shallice (1990), las tareas que evalúen funciones ejecutivas deben ser tareas novedosas que requieran de la integración de la información. El uso de tareas experimentales derivadas de la psicología experimental a menudo supone un reto cognitivo para el participante ya que las condiciones de realización del test son bastante estrictas (p. ej., un tiempo limitado, un *feedback* constante...) e implican material novedoso (p. ej., el tipo de estímulos).

Por tanto, la utilización de paradigmas de la psicología cognitiva experimental puede conducir a importantes avances en este campo, ayudando a esclarecer la especificidad de los déficits ejecutivos en pacientes con trastornos mentales. Esto podría ayudar a identificar los marcadores ejecutivos más relacionados con la pérdida de la funcionalidad en los pacientes y desarrollar tratamientos eficaces que incidan sobre los

déficits ejecutivos específicos, causando en última instancia una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

#### **1.4.2. Especificación de los déficits ejecutivos en esquizofrenia, TB y TL**

La cantidad de estudios realizados sobre funciones ejecutivas en pacientes con esquizofrenia, TB y/o TL hace que cualquier intento por resumir los principales resultados obtenidos sea necesariamente limitado y parcial. En este apartado se intentará resumir la investigación realizada hasta el momento sobre la base de dos criterios: su relación con el presente trabajo de investigación y su abordaje desde una aproximación cognitiva experimental. De acuerdo con estos criterios se ha agrupado la investigación existente en dos grandes áreas: el control inhibitorio y la memoria de trabajo.

##### **1.4.2.1. El control inhibitorio**

Aunque los hallazgos sugieren que, todos los subcomponentes de las funciones ejecutivas están alterados en los pacientes con esquizofrenia, algunos de ellos, como el deterioro en inhibición, se presentan con mayor frecuencia (Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, y Clare, 2005; Johnson-Selfridge y Zalewski, 2001). En esta línea, diversos autores han propuesto que los déficits en procesos inhibitorios podrían subyacer a las anomalías perceptivas, de lenguaje o conductuales características de la esquizofrenia, o la impulsividad y las conductas suicidas en el TB y el TL (Christodoulou, Lewis, Ploubidis, y Frangou, 2006; LeGris et al., 2012; Soriano, Jiménez, Román, y Bajo, 2008, 2009a, 2009b; Turner, Sebastian, y Tüscher, 2017).

Tal y como se ha señalado en el punto 1.3.2., la inhibición podría entenderse como un mecanismo de control de la interferencia, de forma que dependiendo de la naturaleza del conflicto generado por esa interferencia, el tipo de inhibición que se ejerce podría ser diferente. Siguiendo la propuesta de Diamond (2013) y la de Friedman y Miyake (2004), la inhibición estaría formada por tres subcomponentes principales: el control de la interferencia perceptiva o atencional o resistencia a los distractores externos, el control de la respuesta dominante, y el control de la interferencia proactiva o inhibición cognitiva. En este sentido, además, para Friedman y Miyake (2004) los procesos inhibitorios se pueden

diferenciar conceptualmente también por su actuación en diferentes etapas del procesamiento de la información. Los procesos inhibitorios relacionados con la selección atencional o perceptiva actuarían en una etapa temprana, permitiendo que la información irrelevante sea ignorada y no acceda al procesamiento consciente. En una etapa intermedia, una vez que la información ha sido codificada en la memoria, los procesos inhibitorios actuarían sobre las representaciones en memoria que ya no resulten relevantes. Así, este subcomponente controlaría la interferencia proactiva y favorecería el aprendizaje de nueva información. Finalmente, el subproceso inhibitorio relacionado con la supresión de las respuestas inadecuadas actuaría en la última etapa del procesamiento, encargada de la selección y emisión de respuesta.

- Control de la interferencia perceptiva

Algunos autores proponen que la inhibición funcionaría como un mecanismo que guía los contenidos conscientes, controlando la interferencia externa y permitiendo atender selectivamente al suprimir la orientación hacia estímulos irrelevantes (Diamond, 2013; Friedman y Miyake, 2004; Posner y DiGirolamo, 1998).

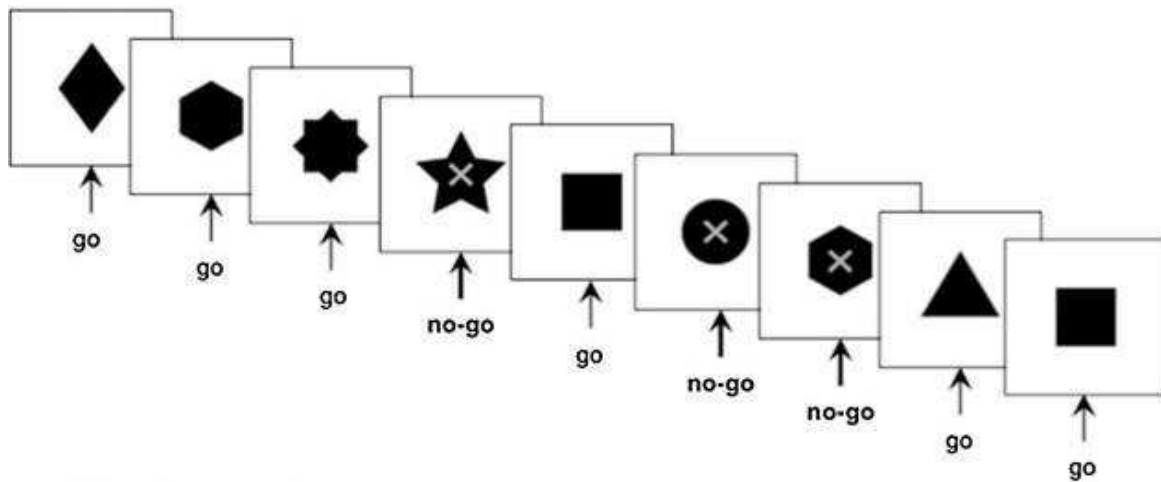
En general, los estudios indican que los pacientes con esquizofrenia y con TB muestran un rendimiento normal en tareas donde deben controlar la interferencia creada a nivel perceptivo (McClure et al., 2005; Sax, Strakowski, McElroy, Keck, y West, 1995; Westerhausen, Kompus, y Hugdahl, 2013). Aunque en TL los estudios son escasos, parecen señalar que este grupo de pacientes muestra una mayor susceptibilidad a la interferencia externa en comparación con controles sanos (Posner et al., 2002).

- Inhibición de respuestas dominantes

Otro tipo de control inhibitorio sería el relacionado con la inhibición de la respuesta predominante o automática, el cual ayuda a resistir la tentación de actuar impulsivamente. La Figura 6 muestra un ejemplo de tarea Go-noGo donde ante las formas geométricas se debe emitir una respuesta (ensayos Go) (p. ej., darle al botón de escape del ordenador), mientras que si aparecen las formas geométricas con un aspa en el centro no se debe emitir la respuesta (no presionar la tecla escape) (ensayos noGo) (Vara, Pang, Vidal, Anagnostou, y Taylor, 2014).



**Figura 6.** Ejemplo de una tarea tipo Go-noGo (adaptada de Vara et al. 2014).



Un reciente meta-análisis donde se analizaba la ejecución de pacientes con diversas patologías psiquiátricas en tareas GO-noGo evidenció la presencia de un gradiente de deterioro inhibitorio en autismo, trastornos de personalidad antisocial, esquizofrenia, TB y el trastorno depresivo. Aquí, los pacientes con esquizofrenia mostraban un tamaño del efecto grande ( $>.08$ ), y los pacientes bipolares mostraban un tamaño medio ( $>.05$ ) (Wright, Lipszyc, Dupuis, Thayapararajah, y Schachar, 2014).

En el caso de los pacientes con TL, la inhibición de respuesta se ha estudiado entendiéndola como un fenómeno contrario a la impulsividad (desinhibición=impulsividad). Cuando se analiza desde el punto de vista cognitivo, parece que su deterioro depende de las características de la tarea. En este contexto, un estudio de Rentrop et al. (2008), donde administraban una tarea Go-noGo auditiva, mostró que los pacientes con TL tienen un déficit en inhibición de respuesta cuando la señal de los ensayos noGo es un tono. Sin embargo, investigaciones previas donde esta señal se presenta de manera visual (como en la Figura 6) encuentran que el rendimiento de los pacientes con TL es similar al de los controles sanos (Kunert, Druecke, Sass, y Herpertz, 2003; Völlm et al., 2004).

Otro tipo de tarea muy usada para evaluar el control inhibitorio de respuestas motoras, es la *Stop-signal*. Se trata de una tarea similar a la Tarea Go-noGo donde el participante debe parar una respuesta ya en curso. La variable dependiente de este tipo de tareas es el *Stop Signal Reaction Time* (SSRT), un índice de inhibición de respuesta (Logan y Cowan, 1984). En general, se ha encontrado que las personas con esquizofrenia muestran

un SSRT más largo tanto en respuestas manuales como oculares, evaluadas a través del *eye-tracking* (Enticott, Ogloff, y Bradshaw, 2008; Thakkar, Schall, Boucher, Logan, y Park, 2011). El deterioro en tareas *Stop-signal* está asociado a los síntomas negativos, correlaciona con la severidad del trastorno y se ha encontrado en pacientes con alto riesgo de padecer esquizofrenia (Bellgrove et al., 2006; Thakkar et al., 2011). Por otro lado, Strakowski et al. (2010) mostraron que las personas con TB eran más lentas. La evidencia es escasa pero consistente. Los resultados de estudios como el de Jacob et al. (2010) y el de LeGris et al. (2012) señalan que la inhibición de respuestas es una capacidad preservada en estos pacientes.

- Control de la interferencia interna

Frente a la cantidad de investigaciones centradas en la inhibición de respuestas, sorprende la escasez de estudios que han investigado la inhibición sobre las representaciones en memoria en patologías psiquiátricas graves. Sin embargo, la inhibición de representaciones mentales no relevantes es fundamental dentro del funcionamiento cognitivo. Es más, un déficit inhibitorio en control de memoria y/o pensamiento causaría intrusiones, lo que podría ser la base de varios síntomas en la esquizofrenia, el TB o el TL.

En este contexto, algunos autores (Kravariti, Dixon, Frith, Murray, y McGuire, 2005; Stip et al., 2007) proponen que las intrusiones de asociaciones irrelevantes en el discurso desorganizado de los pacientes con esquizofrenia puede deberse a problemas en la inhibición de representaciones de memoria (p. ej., “las cortinas verdes árboles en la primavera...”; “verde” activa “árbol”, y éste al no ser inhibido, irrumpe en el discurso y se pierde el objetivo global del acto comunicativo. Igualmente, las alucinaciones se han relacionado con la intrusión en la consciencia de pensamientos no deseados o no reconocidos como propios (Morrison, 2001). Esta asociación entre intrusiones de pensamientos no deseados y control de la interferencia en la memoria ha sido explorada por un grupo reducido de autores (Badcock, Waters, y Maybery, 2007; Waters, Badcock, Maybery, y Michie, 2003). En sus estudios utilizan mayoritariamente el test de Hayling para evaluar a pacientes con esquizofrenia. Este test evalúa la capacidad de inhibición en la memoria semántica. En él los participantes deben de completar una frase con una palabra que no tenga ninguna relación semántica con la oración. Por ejemplo, se les indica que deben completar la frase “a los gatos les gusta tomar\_\_\_\_\_” con una palabra que no sea por ejemplo: leche, agua, sol... El correcto funcionamiento del control inhibitorio suprimiría

las palabras que se activan en la memoria semántica automáticamente al escuchar la frase, facilitando así el acceso a palabras no relacionadas. Los estudios con pacientes con esquizofrenia muestran que estos presentan, en comparación con controles sanos, una menor capacidad para suprimir las palabras congruentes con el significado de la primera parte de la frase (Badcock et al., 2007; Waters et al., 2003). En un estudio reciente, Soriano et al. (2009b) también encontraron evidencias de déficits inhibitorio en relación con la memoria en pacientes esquizofrénicos. En su investigación usaron dos tareas distintas para investigar esta cuestión. La primera tarea se realizó para estudiar el control de la interferencia proactiva. En esta tarea a los participantes se les indicaba que debían aprender dos listas de palabras. Una vez estudiada la primera lista se les indicaba o que olvidasen esa lista o que debían recordarla. Posteriormente se presentaba la segunda lista y tras un intervalo se les pedía que recordasen las palabras de ambas listas. El efecto de olvido dirigido se observa cuando los participantes a los que se les indicaba que debían olvidar la primera lista recuerdan menos palabras de esta que los participantes a los cuales se les indicó que debían recordarla. Este efecto se produce como consecuencia de la actuación del proceso inhibitorio sobre los ítems de la primera lista. Los resultados de la tarea revelaron que los pacientes esquizofrénicos eran menos eficientes que los controles a la hora de inhibir información de la primera lista, dado que mostraban un menor efecto de olvido dirigido. La segunda tarea utilizada fue una tarea de actualización en memoria de trabajo, similar a la utilizada por Palladino, Cornoldi, De Beni, y Pazzaglia, (2001). En esta tarea los participantes escuchan una lista de palabras y a continuación se les pide que recuerden sólo las que designen los objetos o animales más pequeños. Esta tarea requiere que los participantes supriman las palabras correspondientes a determinados objetos o animales a medida que otros objetos o animales más pequeños van apareciendo. Si existen dificultades inhibitorias, las palabras aparecidas en la lista, pero que cumplen el criterio de tamaño, serán recordadas, dando lugar a errores de intrusión. Los resultados de esta segunda tarea evidenciaron un mayor número de intrusiones en el grupo de pacientes, lo cual puede interpretarse como un índice de un peor funcionamiento de los procesos de inhibición de contenidos de la memoria de trabajo (Lechuga, Moreno, Pelegrina, Gómez-Ariza, y Bajo, 2006). En este caso, estas alteraciones estaban especialmente acentuadas en los pacientes con alucinaciones auditivas.

En línea con estos resultados, otros trabajos con el paradigma de olvido inducido por la recuperación han mostrado que los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit en la capacidad para inhibir memorias (Soriano et al. 2009a). Tras aprender una lista de

categorías y ejemplares, los participantes debían recuperar repetidamente la mitad de los ejemplares de algunas categorías, lo cual supuestamente implica la inhibición de los ejemplares no practicados de esa categoría. En la prueba final, se incluyen todas las categorías y los ejemplares estudiados en la primera fase y se les pide que los reconozcan. Aquí, la inhibición se evalúa a través del olvido de los ejemplares no practicados, lo que también se denomina, olvido inducido por la recuperación. Según mostraron los datos, el índice de olvido inducido por la recuperación fue menor en el grupo de pacientes, lo cual puede interpretarse como un indicio de la presencia de un déficit inhibitorio.

Por otro lado, algunos datos apuntan también hacia un deterioro en el control de la inferencia proactiva similar en pacientes con TB (Alústiza, Radua, Pla, Martín, y Ortuño, 2017; Turner et al., 2017). Este deterioro sería una característica general del trastorno y no un déficit secundario causado por los síntomas maníacos o depresivos. En esta línea, un reciente meta-análisis de estudios que han hecho uso de la tarea de Hayling en pacientes psiquiátricos revela la presencia de un deterioro similar en inhibición en memoria en pacientes con esquizofrenia y TB (Wang et al., 2013).

En el caso de los pacientes con TL, algunos de los síntomas también podrían estar causados por recuerdos intrusivos. Algunos autores, como Domes et al. (2006) o Korffine y Hooley (2000), mostraron con una tarea de olvido dirigido que los pacientes con TL presentaban una menor capacidad para disminuir su recuerdo de palabras de valencia negativa. Según plantean, esa incapacidad para olvidar información negativa podría estar detrás de las intrusiones en memoria de experiencias traumáticas anteriores, causando en último lugar la inestabilidad emocional en estos pacientes. No obstante, cuando la información que deben inhibir es neutra, los resultados parecen contradictorios. En este contexto, Sala et al. (2009) publicaron un estudio donde evaluaban el control de la interferencia en memoria en pacientes con TL. Para ello utilizaron un paradigma denominado *think/no-think* (Anderson y Green, 2001). Durante la primera fase de esta tarea se les indica a los participantes que deben aprender una serie de pares de palabras asociadas. En la siguiente fase deben recordar el par asociado si aparece en color verde e intentar no recordarlo cuando aparezca en rojo. Para finalizar se le pide el recuerdo de todos los pares de palabras aprendidos en la primera fase. En esta tarea la inhibición se evalúa a través de la comparación de la tasa de recuerdo de los pares de palabras que debían no recordar y el recuerdo de los pares de palabras que no han practicado en la fase dos pero si han aprendido en la fase uno. Cuanto mayor sea este índice mayor es la inhibición

ejercida. En este sentido, los resultados mostraron que la capacidad de inhibición de los pacientes con TL estaba intacta. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela ya que la tarea *think/no-think* es considerada un paradigma complejo y las condiciones para que el olvido intencional se produzca son muy específicas.

En definitiva, podemos decir que en pacientes con esquizofrenia y TB existe un deterioro irregular en los subprocesos que componen la inhibición, entendida como un componente básico de las funciones ejecutivas. Además, aunque los estudios con TL resultan poco concluyentes, los datos sí señalan de manera evidente que el perfil de deterioro inhibitorio es muy similar al encontrado en pacientes con esquizofrenia y TB.

En este contexto, la búsqueda de patrones de deterioro inhibitorio comunes en pacientes con patologías mentales graves resulta fundamental, ya que los procesos ejecutivos son esenciales para el correcto funcionamiento cotidiano y además están relacionados de forma muy estrecha con la adaptación funcional al medio de pacientes con esquizofrenia, TB o TL. Por eso, la identificación de un perfil de deterioro subyacente al trastorno mental grave podría sentar las bases para la realización de un pronóstico más certero así como para la planificación de un tratamiento basado no sólo en sus alteraciones sino también fomentando sus puntos fuertes.

#### **1.4.2.2. Memoria de trabajo**

Aunque los datos señalan que el deterioro en inhibición es una de las características principales de trastornos como la esquizofrenia o el TB, la alteración en alguno de los procesos de la memoria de trabajo también se ha propuesto como elemento central en el desarrollo y evolución del TMG (Bittner et al., 2015; Cremaschi et al., 2013; Hill et al., 2015). Aunque existen varias propuestas teóricas sobre las funciones y estructura de la memoria de trabajo, la mayor parte asume que la memoria de trabajo tiene la función de mantener activa la información necesaria para la tarea que se está realizando y que esa información se actualiza de forma constante según las necesidades de esta (Ecker, Lewandowsky, Oberauer, y Chee, 2010; Ecker, Oberauer, y Lewandowsky, 2014; Jonides y Smith, 1997; Smith y Jonides, 1999) Así, en la memoria de trabajo se producirían dos procesos, los cuales podrían actuar sosteniendo y monitorizando la información. El proceso de actualización sería el que permitiría modificar los contenidos de la memoria de trabajo en función de si esta es o no relevante para la tarea (Lehto, 1996; Morris y Jones,

1990). Los estudios más recientes sugieren que el mantenimiento y la actualización serían dos componentes relativamente independientes, ya que aunque el mantenimiento no precisa de la actualización, la actualización necesita de un adecuado mantenimiento (D'Esposito y Postle, 2015; Kessler y Oberauer, 2014).

La memoria de trabajo se ha estudiado extensivamente en la esquizofrenia, encontrándose de forma consistente tal deterioro en estos pacientes que la alteración en memoria de trabajo ha llegado a ser considerada como el déficit fundamental que contribuye a las múltiples características del trastorno (Goldman-Rakic y S., 1994; Silver, Feldman, Bilker, y Gur, 2003). Así, el deterioro de la memoria de trabajo ha sido propuesto como uno de los principales objetivos del consorcio para la investigación de la neurociencia cognitiva para el tratamiento y la mejora de la cognición en esquizofrenia (*Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*; CNTRICS; Carter et al., 2011), iniciativa promovida por el Instituto nacional de salud mental (National Institute of Mental Health; NIMH). Los trabajos realizados por el CNTRICS parecen indicar que mientras que la habilidad de mantener la información estaría relativamente preservada en pacientes con esquizofrenia, con independencia del carácter verbal o no verbal de la tarea (Barch y Smith 2008) los procesos de actualización de la memoria de trabajo muestran de forma consistente deterioro en estos pacientes.

Al igual que sucede en la esquizofrenia, el deterioro de la memoria de trabajo se ha propuesto como un marcador endofenotípico del TB, ya que incluso está presente en familiares no afectados (Arts et al., 2008). Además, este deterioro es independiente de la sintomatología, ya que también está presente durante las fases de estabilización o eutimia (Cremaschi et al., 2013). Sin embargo, muy pocos trabajos han estudiado de forma pormenorizada los procesos de memoria de trabajo en pacientes con TB. Según parecen indicar los pocos datos existentes, la habilidad para mantener la información estaría intacta mientras que su habilidad para manipularla o actualizarla aparecería afectada (Ferrier, Stanton, Kelly, y Scott, 1999; Martínez-Arán et al., 2004; Thompson et al., 2007).

La memoria de trabajo también se ha estudiado mediante técnicas de neuroimagen, con las que se ha examinado la actividad cerebral mientras los pacientes realizaban tareas con fuertes demandas de mantenimiento y procesamiento de la información. En la mayoría de estos estudios se ha encontrado una menor activación cerebral en zonas prefrontales en pacientes con esquizofrenia, y una asociación entre hipoactividad y bajo rendimiento en la tarea (Koch et al., 2008; Scheuerecker et al., 2008). Además, algunas investigaciones han

comparado la actividad cerebral de pacientes con esquizofrenia y TB durante la realización de tareas de memoria de trabajo. Hamilton et al. (2009) midieron diferencias en activación cerebral en un grupo de pacientes con esquizofrenia, TB y controles sanos durante la realización de una tarea de memoria. Los resultados evidenciaron que los tres grupos activaban zonas cerebrales similares (CPF, córtex motor primario y secundario, y el córtex visual); sin embargo la activación de CPF fue inferior en el grupo de pacientes con esquizofrenia que en controles. El grupo de TB también presentó una hipoactivación del CPF en comparación con el grupo control, pero esta diferencia no llegó a ser significativa. Estos resultados van en línea con los datos conductuales que señalan que en general los déficits en memoria de trabajo son de naturaleza similar aunque de mayor magnitud en pacientes esquizofrénicos que en pacientes con TB.

En el caso del TL, una gran proporción de los trabajos dedicados a analizar la memoria de trabajo han usado materiales emocionales (p. ej., caras expresando miedo o enfado), lo que hace difícil interpretar los resultados en relación con otras poblaciones psiquiátricas (Krause-Utz et al., 2014; Prehn et al., 2013). Además, los datos de los estudios con material neutral no son muy concluyentes, ya que mientras algunas investigaciones encuentran deterioro de la memoria de trabajo otros no lo hacen (Dowson et al., 2004; Goldstein et al., 2011; Gvirts et al., 2012). Algunos autores sugieren que estos resultados contradictorios pueden estar relacionados con un deterioro irregular en los subprocessos de ese sistema cognitivo en TL (Hagenhoff et al., 2013). En esta línea, Lazzaretti et al. (2012) evaluaron el rendimiento de un grupo de pacientes con TL en una tarea *N-back*. En la tarea *N-back* los participantes deben pulsar una tecla cuando aparezca una letra determinada en la pantalla. La tarea va incrementando de dificultad cuando deben indicar si la letra que acaban de ver coincide con aquella que había aparecido en los 1, 2 ó 3 ensayos anteriores. Así, el test *N-back* evalúa mantenimiento en los bloques más simples, y actualización cuando deben señalar si la letra ha aparecido en 2 ó 3 ensayos anteriores.

En definitiva, los resultados sugieren que el deterioro de la memoria de trabajo sería irregular en pacientes con TMG. Parece que, en general, los procesos relacionados con el mantenimiento de la información no estarían afectados, pero que los procesos relacionados con el control de la interferencia y la manipulación de la información serían menos eficientes en pacientes con esquizofrenia, TB y TL. No obstante, resulta difícil establecer el grado de afectación relativa en los distintos trastornos porque, como sucede en el caso de la inhibición, no existen trabajos que comparen directamente el rendimiento de varios grupos

diagnósticos igualados en nivel de funcionalidad global. En este sentido, encontrar un perfil de deterioro ejecutivo similar en pacientes con distintos trastornos mentales graves podría tener importantes implicaciones tanto a nivel diagnóstico, etiológico y de tratamiento.



*“Intento expresarme pero no puedo, será algo que me ocurre en la consciencia” (Paciente anónimo)*

## 1.5. Objetivos de la investigación

En línea con lo expuesto anteriormente, en el presente trabajo de investigación se pretende profundizar en el estudio de los déficits cognitivos que podrían ser comunes a la esquizofrenia, el TB y el TL.

Tal y como se menciona al inicio de la introducción, el concepto de TMG comprende diversas patologías, cuyos pacientes y con independencia del diagnóstico, presentan problemas en su adaptación al entorno socio-laboral o sus relaciones interpersonales. Dicho de otro modo, presentan un nivel de funcionalidad global deficiente. Así, el abordaje del trastorno mental como un todo, teniendo en cuenta no sólo el diagnóstico clínico sino principalmente el nivel de funcionalidad, ayudaría a mejorar la calidad de vida del paciente y su adaptación al entorno, favoreciendo a su vez su integración en la sociedad (Corrigan, Sokol, y Rüsche, 2013; Lorig, Ritter, Pifer, y Werner, 2014).

Hasta ahora, los hallazgos parecen indicar que los déficits cognitivos son uno de los indicadores más fiables para predecir la funcionalidad en pacientes con TMG (Karilampi et al., 2011). Tanto en la esquizofrenia como en el TB y el TL, los déficits cognitivos están presentes desde el inicio del trastorno, y permanecen estables durante el desarrollo del mismo. Este patrón deficitario es muy similar en esquizofrenia y TB, hasta el punto de que algunos autores han propuesto una naturaleza similar para ambos (endofenotipo común) con diferencias en cuanto a la forma en la que éste se expresa (Addington, Brooks, y Addington, 2003; McIntyre, Soczynska, y Konarski, 2006; Park y Holzman, 1993). Sin embargo, hasta el momento no existen estudios que analicen el deterioro cognitivo de manera conjunta en esquizofrenia, TB y TL.

Aunque este deterioro cognitivo sea una característica común en los trastornos mentales graves, la magnitud del mismo no sería igual en todas las esferas cognitivas. A pesar de los datos que demuestran que el deterioro de la memoria está muy relacionado con

la sintomatología psicótica (Francis et al., 2016; Greenland-White, Ragland, Niendam, Ferrer, y Carter, 2017), las investigaciones más recientes señalan que la alteración de las funciones ejecutivas es el área cognitiva más relacionada con las dificultades de adaptación que presentan estas personas (Arts et al., 2008; Green et al., 2004; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, y Seidman, 2009).

Por otro lado, el estudio de la funciones ejecutivas se ve limitado por los problemas de precisión que sufren los tests neuropsicológicos utilizados en ámbitos clínicos (Miyake et al., 2000). Así, cuando el análisis de los estudios se restringe a aquellos que aplican tareas experimentales, parece que el control inhibitorio y la memoria de trabajo serían dos de los componentes ejecutivos más deteriorados en pacientes con TMG (Cremaschi et al., 2013; Fioravanti et al., 2005; Goldman-Rakic y S., 1994; LeGris et al., 2012; Silver et al., 2003; Turner et al., 2017).

Desde distintos marcos teóricos la memoria de trabajo y el control de la interferencia son considerados componentes ejecutivos estrechamente relacionados (Diamond, 2013; Miyake y Friedman, 2012). En este sentido, tanto el control de la interferencia como la memoria de trabajo se han propuesto como marcadores externos de la esquizofrenia (Glahn et al., 2003; Novi, 2015). Sin embargo, a pesar de que las evidencias apunten a un deterioro compartido no existen estudios que analicen estos componentes de manera conjunta en varias patologías con TMG.

Sobre la base de las evidencias previas, en la presente tesis nos preguntamos si existirían patrones comunes de deterioro en categorías diagnósticas tan aparentemente distintas como la esquizofrenia, el TB y el TL. Ya que no existen investigaciones que comparen directamente estos tres grupos diagnósticos, en primer lugar debemos explorar si, desde un perspectiva mas global, el deterioro cognitivo sería similar en los tres grupos en comparación con controles sanos. Para ello, analizamos el estado de diferentes procesos cognitivos (lenguaje, memoria, atención y funciones ejecutivas) a través de una amplia batería neuropsicológica. Dado que las características heterogéneas del TB y el TL afectan a las variables cognitivas, nuestro trabajo de investigación se centrará en el análisis de pacientes en fase de estabilización, tanto de síntomas como de medicación, pero considerados graves a partir de criterios de funcionalidad.

Por otro lado, la especificación de los déficits ejecutivos ayudará en la aproximación a los trastornos mentales graves, tanto en la detección temprana como en la realización de

un pronóstico y tratamiento más certero. Por ello, y en segundo lugar, analizamos la especificidad de los déficits ejecutivos en las patologías objeto de esta tesis usando un marco experimental basado en la búsqueda de procesos comunes alterados. Así, seleccionamos y diseñamos tareas experimentales que exploran los procesos inhibitorios y la memoria de trabajo, y que han sido elegidas teniendo especialmente en cuenta los factores que pueden influir en el desempeño de estos pacientes.

Nuestro objetivo era explorar si las disociaciones descritas por estudios previos en algunos grupos de pacientes (p.ej., mantenimiento en la memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia), se mantienen al comparar varias tareas que analizan componentes inhibitorios o de memoria de trabajo específicos en los tres grupos de pacientes. La presencia de estas disociaciones es importante porque mostraría que no es un deterioro cognitivo general el que presentan los pacientes, sino el deterioro selectivo de algunos procesos. Así mismo, es importante mostrar que estas disociaciones son compartidas por varios grupos, que aunque en diferentes categorías diagnósticas, comparten alguna sintomatología y muestran un deterioro funcional similar.

Con los objetivos planteados, nuestra investigación podría tener importantes implicaciones clínicas y teóricas. Las primeras vendrían dadas porque encontrar un perfil de deterioro compartido por varios grupos diagnósticos implicaría la presencia de un correlato común, relacionado con la gravedad funcional de los pacientes más que con la sintomatología o el diagnóstico. Las segundas porque, de encontrar en la misma muestra de pacientes una disociación entre distintos componentes del control ejecutivo y de la memoria de trabajo, podría ser interpretado como indicio de la relativa independencia de los componentes ejecutivos, postulado central de algunas de las teorías más influyentes (Diamond, 2013; Friedman y Miyake, 2004; Miyake et al., 2000; Miyake y Friedman, 2012).



## 1.6. Esquema del presente trabajo

Este trabajo se compone de tres estudios empíricos, cada uno de los cuales busca cubrir uno de los objetivos mencionados con anterioridad. En primer lugar, y para determinar si existe un déficit cognitivo común, se exploran diversas áreas cognitivas en los tres grupos de pacientes: esquizofrenia, TB y TL. En segundo lugar, para determinar si hay deterioro en control inhibitorio y memoria de trabajo se exploran varios subcomponentes de estos procesos a través de tareas experimentales en los tres grupos de pacientes.

En el primer estudio empírico realizamos una evaluación cognitiva exploratoria a pacientes de los tres grupos. Hasta la fecha no existen estudios que comparen directamente a pacientes con esquizofrenia, TB y TL, así que el primer objetivo de la tesis fue explorar que áreas cognitivas estaban alteradas conjuntamente en pacientes con estas tres patologías. Estudios previos donde se comparaban al menos dos de estas patologías psiquiátricas han evidenciado que las áreas cognitivas más afectadas son la memoria y las funciones ejecutivas (ver Tabla 4; Bassett, 2012; Bayes et al., 2014; Bora y Palentis 2015; Bortolato et al., 2015; Coulston et al., 2012; Krabbendam et al., 2005; Lewandowski et al., 2010; Nieto y Castellanos, 2011; Stefanopoulou et al., 2009; Vöhringer et al., 2013). Sin embargo, en nuestro primer estudio además de varias modalidades de memoria y las funciones ejecutivas, evaluamos esferas cognitivas como el lenguaje, la atención o la velocidad de procesamiento.

Dado que las funciones ejecutivas están compuestas por varios subprocesos entre los que destaca el control de la interferencia, en nuestro segundo estudio empírico exploramos el control de la interferencia externa o perceptiva, y el control de la interferencia semántica a través de dos tareas experimentales; el test de flancos y el test de Hayling. Este trabajo ha sido publicado en *Journal of clinical and experimental neuropsychology* (Lozano, Soriano, Aznarte, Gómez-Ariza y Bajo, 2016) y se presenta en formato artículo.

Finalmente, en el estudio 3 exploramos si en pacientes con esquizofrenia, TB y TL existe un deterioro común en memoria de trabajo. La memoria de trabajo es otro de los componentes principales de las funciones ejecutivas. Está estaría compuesta por dos subcomponentes, el mantenimiento y la manipulación. En este estudio usamos una tarea experimental de actualización de memoria de trabajo con caras, y el test de dígitos de la

batería Wechsler Memory Scale (WMS-IV). Ambas tareas cuentan con una condición donde se evalúa el mantenimiento en memoria de trabajo y otra donde se analiza la actualización/manipulación de los elementos. Estudios previos (Green, 2006; Pirkola et al., 2005) han sugerido que el deterioro en memoria de trabajo puede ser un marcador endofenotípico en trastornos como la esquizofrenia, o el TB. Así que en el tercer estudio tratamos de comprobar si este deterioro es similar también en pacientes con TL. Al igual que sucede con el estudio 2, el estudio 3 se presenta en formato artículo ya que actualmente se encuentra en revisión en la revista *Journal of behavioral therapy and experimental psychiatry* (Lozano, Soriano, Aznarte, Gómez-Ariza y Bajo).

En el último capítulo, discutimos los resultados obtenidos a lo largo de los tres estudios, comentando las implicaciones teóricas y clínicas que tienen nuestros resultados, especialmente relevantes en relación a la hipótesis del *continuum* en salud mental. Proponiendo también algunas sugerencias para futuros estudios y las conclusiones más relevantes.

## 1.7. Referencias

- Addington, J., Brooks, B. L., y Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62(1–2), 59–64. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00340-7](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00340-7)
- Addington, J., Saeedi, H., y Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78(1), 35–43. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.008>
- Aldinger, F., y Schulze, T. G. (2017). Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(1), 6–17. <http://doi.org/10.1111/pcn.12433>
- Allen, A. J., Griss, M. E., Folley, B. S., Hawkins, K. A., y Pearlson, G. D. (2009). Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research*, 109(1–3), 24–37. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2009.01.016>
- Allen, D., Goldstein, G., y Warnick, E. (2003). A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(1), 56–63. <http://doi.org/10.1017/S135561770391006X>
- Altshuler, L. L., Ventura, J., Van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., y Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, 56(8), 560–569. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.002>
- Altshuler, L., Tekell, J., Biswas, K., Kilbourne, A. M., Evans, D., Tang, D., y Bauer, M. S. (2007). Executive Function and Employment Status Among Veterans With Bipolar Disorder. *Psychiatric Services*, 58(11), 1441–1447. <http://doi.org/10.1176/ps.2007.58.11.1441>
- Alústiza, I., Radua, J., Pla, M., Martín, R., y Ortuño, F. (2017). Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of timing and cognitive control in schizophrenia and bipolar disorder: Evidence of a primary time deficit. *Schizophrenia Research*. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.039>
- Amad, A., Ramoz, N., Thomas, P., Jardri, R., y Gorwood, P. (2014). Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 40, 6–19. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.003>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (American Psychiatric Association, Ed.) (5 th). Washington DC: American Psychiatric Association. <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association, A. (1991). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (American Psychiatric Association, Ed.) (4 th). Washington D.C: American Psychiatric Association Publishing. <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association, A. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (American Psychiatric Association, Ed.) (3 th). Washington D.C: American Psychiatric Association Publishing. <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

- Ancín, I., Cabranes, J. A., Santos, J. L., Sánchez-Morla, E., y Barabash, A. (2013). Executive deficits: A continuum schizophrenia–bipolar disorder or specific to schizophrenia? *Journal of Psychiatric Research*, 47(11), 1564–1571. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.07.008>
- Anderson, M. C., y Bell, T. (2001). Forgetting our facts: The role of inhibitory processes in the loss of propositional knowledge. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130(3), 544–570. <http://doi.org/10.1037/0096-3445.130.3.544>
- Anderson, M. C., y Green, C. (2001). Suppressing unwanted memories by executive control. *Nature*, 410(6826), 366–369. <http://doi.org/10.1038/35066572>
- Anderson, M. C., y Levy, B. J. (2009). Suppressing unwanted memories. *Current Directions in Psychological Science*, 18(4), 189–194. <http://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01634.x>
- Anderson, P. (2002). Assessment and Development of Executive Function (EF) During Childhood. *Child Neuropsychology*, 8(2), 71–82. <http://doi.org/10.1076/chin.8.2.71.8724>
- Anderson, P. (2008). Towards a developmental model of executive function. In *Executive functions and the frontal lobes: A lifespan perspective* (pp. 3–21).
- Anderson, P., y Reidy, N. (2012). Assessing executive function in preschoolers. *Neuropsychology Review*, 22(4), 345–360. <http://doi.org/10.1007/s11065-012-9220-3>
- Anderson, V. (1998). Assessing executive functions in children: biological, psychological, and developmental considerations. *Pediatric Rehabilitation*, 4(3), 119–136. <http://doi.org/10.1080/713755568>
- Andreasen, N. C. (1999). A Unitary Model of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56(9), 781. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.56.9.781>
- Andrews-Hanna, J. R. (2012). The Brain's Default Network and Its Adaptive Role in Internal Mentation. *The Neuroscientist*, 18(3), 251–270. <http://doi.org/10.1177/1073858411403316>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., y Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, 56(5), 924–935. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Argyelan, M., Ikuta, T., DeRosse, P., Braga, R. J., Burdick, K. E., John, M., ... V, M. (2014). Resting-State fMRI Connectivity Impairment in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 100–110. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbt092>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., Altshuler, L. L., Ventura, J., ... Giordani, B. J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771–785. <http://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Badcock, J. C., Waters, F. A. V., y Maybery, M. (2007). On keeping (intrusive) thoughts to one's self: Testing a cognitive model of auditory hallucinations. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(1), 78–89. <http://doi.org/10.1080/13546800600753120>
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. D., y Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485–493. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.485>



- Baddeley, A., Della Sala, S., Papagno, C., y Spinnler, H. (1997). Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion. *Neuropsychology*, *11*(2), 187–194. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.11.2.187>
- Barch, D. M., y Smith, E. (2008). The Cognitive Neuroscience of Working Memory: Relevance to CNTRICS and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*(1), 11–17. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.003>
- Barnow, S., Herpertz, S., Spitzer, C., Dudeck, M., Grabe, J y Freyberger, H. (2006). Categorical versus dimensional classification of personality disorders: are dimensional models the future?. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, *74*(12), 706–13. <http://doi.org/10.1055/s-2005-915593>
- Barrigón, M. L., Diaz, F. J., Gurpegui, M., Ferrin, M., Salcedo, M. D., Moreno-Granados, J., ... Ruiz-Veguilla, M. (2015). Childhood trauma as a risk factor for psychosis: A sib-pair study. *Journal of Psychiatric Research*, *70*, 130–6. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.08.017>
- Bassett, D. (2012). Borderline personality disorder and bipolar affective disorder. Spectra or spectre? A review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *46*(4), 327–339. <http://doi.org/10.1177/0004867411435289>
- Bayes, A., Parker, G., y Fletcher, K. (2014). Clinical differentiation of bipolar II disorder from borderline personality disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, *27*(1), 14–20. <http://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000021>
- Bearden, C. E., Hoffman, K. M., y Cannon, T. D. (2001). The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorders*, *3*(3), 106–150. <http://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.030302.x>
- Beauchaine, T. P., Hinshaw, S. P., y Pang, K. L. (2010). Comorbidity of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Early-Onset Conduct Disorder: Biological, Environmental, and Developmental Mechanisms. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *17*(4), 327–336. <http://doi.org/10.1111/j.1468-2850.2010.01224.x>
- Bechara, A., Damasio, H., y Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 295–307. <http://doi.org/10.1093/CERCOR/10.3.295>
- Bell, M. D., y Mishara, A. L. (2006). Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. *Schizophrenia Research*, *81*(1), 17–27. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.016>
- Bellack, A. S., Gold, J. M., y Buchanan, R. W. (1999). Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects, and strategies. *Schizophrenia Bulletin*, *25*(2), 257–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10416730>
- Bellgrove, M., Chambers, C. D., Vance, A., Hall, N., Karamitsios, M., y Bradshaw, J. L. (2006). Lateralized deficit of response inhibition in early-onset schizophrenia. *Psychological Medicine*, *36*(4), 495–505. <http://doi.org/10.1017/S0033291705006409>
- Bender, D. S., Dolan, R. T., Skodol, A. E., Sanislow, C. A., Dyck, I. R., McGlashan, T. H., ... Gunderson, J. G. (2001). Treatment utilization by patients with personality disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(2), 295–302. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.295>
- Bergh, S., Hjorthøj, C., Sørensen, H. J., Fagerlund, B., Austin, S., Secher, R. G., ... Nordentoft, M. (2016). Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10years after baseline: The OPUS study. *Schizophrenia Research*, *175*(1), 57–63. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.025>

- Berlin, H. A., Rolls, E. T., y Iversen, S. D. (2005). Borderline Personality Disorder, Impulsivity, and the Orbitofrontal Cortex. *American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2360–2373. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2360>
- Bilder, R. M., Mukherjee, S., Rieder, R. O., y Pandurangi, A. K. (1985). Symptomatic and Neuropsychological Components of Defect States. *Schizophrenia Bulletin*, 11(3), 409–419. <http://doi.org/10.1093/schbul/11.3.409>
- Bittner, R. A., Linden, D. E. J., Roebroek, A., Härtling, F., Rotarska-Jagiela, A., Maurer, K., ... Haenschel, C. (2015). The When and Where of Working Memory Dysfunction in Early-Onset Schizophrenia-A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebral Cortex* 25(9), 2494–506. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhu050>
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1–2), 156–160. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Bonnín, C. M., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Solé, B., Reinares, M., Rosa, A. R., ... Torrent, C. (2012). Subthreshold symptoms in bipolar disorder: Impact on neurocognition, quality of life and disability. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 650–659. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.012>
- Bonnín, C. M., Torrent, C., Goikolea, J. M., Reinares, M., Solé, B., Valentí, M., ... Vieta, E. (2014). The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(3), 247–254. <http://doi.org/10.1007/s00406-013-0431-2>
- Bora, E. (2015a). Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 25, 158–168. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.007>
- Bora, E. (2015b). Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 45(1), 1–9. <http://doi.org/10.1017/S0033291714001263>
- Bora, E., y Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison with First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1095–104. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbu198>
- Bora, E., Yucel, M., y Pantelis, C. (2009a). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1), 1–20. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Bora, E., Yucel, M., y Pantelis, C. (2009b). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 195(6), 475–82. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.055731>
- Bora, E., Yücel, M., y Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 36–42. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbp094>
- Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Khler, C. A., Vieta, E., y Carvalho, A. F. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11. <http://doi.org/10.2147/NDT.S76700>

- Bowie, C. R., Grossman, M., Gupta, M., Holshausen, K., y Best, M. W. (2017). Action-based cognitive remediation for individuals with serious mental illnesses: Effects of real-world simulations and goal setting on functional and vocational outcomes. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 40(1), 53–60. <http://doi.org/10.1037/prj0000189>
- Braver, T. S., Barch, D. M., y Cohen, J. D. (1999). Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biological Psychiatry*, 46(3), 312–28. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10435197>
- Breton, F., Planté, A., Legauffre, C., Morel, N., Adès, J., Gorwood, P., ... Dubertret, C. (2011). The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia*, 49(2), 203–208. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.019>
- Brissos, S., Dias, V. V., Soeiro-de-Souza, M. G., Balanzá-Martínez, V., y Kapczinski, F. (2011). The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33(4), 353–361. <http://doi.org/10.1590/S1516-44462011000400008>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., y Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc. <http://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Burdick, K. E., Goldberg, J. F., Harrow, M., Faull, R. N., y Malhotra, A. K. (2006). Neurocognition as a Stable Endophenotype in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(4), 255–260. <http://doi.org/10.1097/01.nmd.0000207360.70337.7e>
- Burdick, K. E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R. J., Shanahan, M., y Malhotra, A. K. (2014). Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychological Medicine*, 44(14), 3083–3096. <http://doi.org/10.1017/S0033291714000439>
- Burgess, J. W. (1991). Relationship of depression and cognitive impairment to self-injury in borderline personality disorder, major depression, and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 38(1), 77–87. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1946835>
- Burgess, P. (1997). *Theory and Methodology in Executive Functions Research*. En P. Rabbit (Ed.), *Methodology of frontal and executive function*. (P. Rabbitt, Ed.) *Methodology of frontal and executive function*. Hove: Psychology Press. Retrieved from [https://books.google.es/books?hl=es&lr=yid=VUp4AgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA79&dq=Burgess,+1997+executive+function+yots=avT3fwYv0L&sig=aDH6FKvIrbUzG\\_hRL7ObFeUhhWA#v=onepage&q=Burgess%2C+1997+executive+function+yf=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=yid=VUp4AgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA79&dq=Burgess,+1997+executive+function+yots=avT3fwYv0L&sig=aDH6FKvIrbUzG_hRL7ObFeUhhWA#v=onepage&q=Burgess%2C+1997+executive+function+yf=false)
- Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Ascher, J. A., Monaghan, E., y Rudd, G. D. (1999). A Double-Blind Placebo-Controlled Study of Lamotrigine Monotherapy in Outpatients with Bipolar I Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(2), 79–88. <http://doi.org/10.4088/JCP.v60n0203>
- Calati, R., Gressier, F., Balestri, M., y Serretti, A. (2013). Genetic modulation of borderline personality disorder: systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 47(10), 1275–87. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.06.002>
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., y Weinberger, D. R. (2003). Complexity of Prefrontal Cortical Dysfunction in Schizophrenia: More than Up or Down. *American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2209–2215. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.12.2209>

- Carey, W. (2010). *Current Clinical Medicine, 2nd Edition*. Sciences Elsevier Health. Retrieved from <https://elsevier.ca/product.jsp?isbn=9781416066439>
- Carlsson, A., y Lindqvist, M. (2009). Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20(2), 140–144. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x>
- Carrión, R. E., Correll, C. U., Auther, A. M., y Cornblatt, B. A. (2017). A Severity-Based Clinical Staging Model for the Psychosis Prodrome: Longitudinal Findings from the New York Recognition and Prevention Program. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 64–74. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbw155>
- Carter, C. S., Barch, D. M., Bullmore, E., Breiling, J., Buchanan, R. W., Butler, P., ... Wykes, T. (2011). Cognitive neuroscience treatment research to improve cognition in schizophrenia II: Developing imaging biomarkers to enhance treatment development for schizophrenia and related disorders. *Biological Psychiatry*, 70(1), 7–12. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.041>
- Carter, C. S., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M., y Cohen, J. D. (1998). Functional Hypofrontality and Working Memory Dysfunction in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155(9), 1285–1287. <http://doi.org/10.1176/ajp.155.9.1285>
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., y Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117–123. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.011>
- Catts, V. S., Fung, S. J., Long, L. E., Joshi, D., Vercammen, A., Allen, K. M., ... Shannon Weickert, C. (2013). Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, 60. <http://doi.org/10.3389/fncel.2013.00060>
- Cavanagh Van Beck, M, Muir, W, Blackwood, J. T.(2002). A case-control study of neurocognitive dysfunction in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *British Journal of Psychiatry*, 180(4), 320–326. <http://doi.org/10.1192/bjp.180.4.320>
- Chanen, A. M., y Kaess, M. (2012). Developmental pathways to borderline personality disorder. *Current Psychiatry Reports*, 14(1), 45–53. <http://doi.org/10.1007/s11920-011-0242-y>
- Chiesa, A., Pae, C.-U., Porcelli, S., Han, C., Lee, S.-J., Patkar, A. A., ... Serretti, A. (2011). DAOA variants and schizophrenia: influence on diagnosis and treatment outcomes. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 15(4), 303–10. <http://doi.org/10.3109/13651501.2011.589518>
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Wu, D. B.-C., Kotirum, S., Chiou, C.-F., y Chaiyakunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 357–73. <http://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Christodoulou, T., Lewis, M., Ploubidis, G. B., y Frangou, S. (2006). The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *European Psychiatry*, 21(4), 270–273. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.04.006>
- Chung, C., Talerico, T., y Seeman, P. (2003). Schizophrenia hippocampus has elevated expression of chondrex glycoprotein gene. *Synapse*, 50(1), 29–34. <http://doi.org/10.1002/syn.10228>
- Clark, L., Iversen, S., y Goodwin, G. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 180(4), 313–9. Retrieved from <http://bjp.rcpsych.org/content/180/4/313>

- Clemente, A. S., Diniz, B. S., Nicolato, R., Kapczinski, F. P., Soares, J. C., Firmo, J. O., y Castro-Costa, É. (2015). Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37(ahead), 00–00. <http://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1693>
- Coid, J., Yang, M., Tyrer, P., Roberts, A., y Ullrich, S. (2006). Prevalence and correlates of personality disorder in Great Britain. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 188(5), 423–31. <http://doi.org/10.1192/bjp.188.5.423>
- Colodrón, A. (2002). *La condición esquizofrénica*. Madrid: Triacastela.
- Consejería de Salud. (2006). *Trastorno mental grave: proceso asistencial integrado*. Sevilla: Consejería de Salud. Retrieved from <https://www.repositoriosalud.es/handle/10668/1347>
- Conway, C. C., Hammen, C., y Brennan, P. A. (2015). Adolescent precursors of adult borderline personality pathology in a high-risk community sample. *Journal of Personality Disorders*, 29(3), 316–33. [http://doi.org/10.1521/pedi\\_2014\\_28\\_158](http://doi.org/10.1521/pedi_2014_28_158)
- Corrigan, P. W., Sokol, K. A., y Rüsçh, N. (2013). The Impact of Self-Stigma and Mutual Help Programs on the Quality of Life of People with Serious Mental Illnesses. *Community Mental Health Journal*, 49(1), 1–6. <http://doi.org/10.1007/s10597-011-9445-2>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Shansis, F. M., y Fonseca, R. P. (2016). Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 190, 744–753. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.007>
- Coulston, C. M., Taniou, M., Mulder, R. T., Porter, R. J., y Malhi, G. S. (2012). Bordering on bipolar: The overlap between borderline personality and bipolarity. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(6), 506–521. <http://doi.org/10.1177/0004867412445528>
- Cremaschi, L., Penzo, B., Palazzo, M., Dobrea, C., Cristoffanini, M., Dell’Osso, B., y Altamura, A. C. (2013). Assessing working memory via N-back task in euthymic bipolar I disorder patients: a review of functional magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychobiology*, 68(2), 63–70. <http://doi.org/10.1159/000352011>
- Crespo-Facorro, B., Barbadillo, L., Pelayo-Terán, J. M., y Rodríguez-Sánchez, J. M. (2007). Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 19(4), 325–336. <http://doi.org/10.1080/09540260701486647>
- Crowell, S. E., Beauchaine, T. P., y Linehan, M. M. (2009). A biosocial developmental model of borderline personality: Elaborating and extending linehan’s theory. *Psychological Bulletin*, 135(3), 495–510.
- Cullen, B., Ward, J., Graham, N. A., Deary, I. J., Pell, J. P., Smith, D. J., y Evans, J. J. (2016). Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 20 (5), 165–181 <http://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>
- D’Esposito, M., y Postle, B. R. (2015). The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annual Review of Psychology*, 66(1), 115–142. <http://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015031>
- Daban, C., Amado, I., Bourdel, M.-C., Loo, H., Olié, J.-P., Poirier, M.-F., y Krebs, M.-O. (2005). Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 39(4), 391–398. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.09.001>

- Dallman, M. F., Akana, S. F., Strack, A. M., Scribner, K. S., Pecoraro, N., La Fleur, S. E., ... Gomez, F. (2004). Chronic stress-induced effects of corticosterone on brain: direct and indirect. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1018, 141–50. <http://doi.org/10.1196/annals.1296.017>
- Damasio, A. (2006). *El error de Descartes*. Barcelona: Editorial Crítica.
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1856–1864. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- David, A. S. (1992). Frontal lobology - Psychiatry's new pseudoscience. *British Journal of Psychiatry*. Royal College of Psychiatrists. <http://doi.org/10.1192/bjp.161.2.244>
- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., y Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11), 2037–2078. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.006>
- De Clercq, B., y De Fruyt, F. (2007). Childhood antecedents of personality disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(1), 57–61. <http://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328010c827>
- De Fruyt, F., y De Clercq, B. (2014). Antecedents of personality disorder in childhood and adolescence: toward an integrative developmental model. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 449–76. <http://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153634>
- Delaloye, C., Moy, G., Baudois, S., de Bilbao, F., Remund, C. D., Hofer, F., ... Giannakopoulos, P. (2009). Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disorders*, 11(7), 735–43. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00741.x>
- Dell'Osso, B., Berlin, H. A., Serati, M., y Altamura, A. C. (2010). Neuropsychobiological aspects, comorbidity patterns and dimensional models in borderline personality disorder. *Neuropsychobiology*, 61(4), 169–79. <http://doi.org/10.1159/000297734>
- Demontis, F., Falconi, M., Canu, D., y Serra, G. (2015). Memantine prevents “bipolar-like” behavior induced by chronic treatment with imipramine in rats. *European Journal of Pharmacology*, 752, 49–54. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.01.041>
- Deutch, A. Y., Clark, W. A., y Roth, R. H. (1990). Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Research*, 521(1–2), 311–315. [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91557-W](http://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91557-W)
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–68. <http://doi.org/10.1146/annurev-psy-113011-143750>
- Domes, G., Winter, B., Schnell, K., Vohs, K., Fast, K., y Herpertz, S. C. (2006). The influence of emotions on inhibitory functioning in borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 36(8), 1163–1172. <http://doi.org/10.1017/S0033291706007756>
- Dowson, J. H., McLean, A., Bazanis, E., Toone, B., Young, S., Robbins, T. W., y Sahakian, B. J. (2004). Impaired spatial working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: comparisons with performance in adults with borderline personality disorder and in control subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(1), 45–54. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00292.x>
- Ecker, U. K. H., Lewandowsky, S., Oberauer, K., y Chee, A. E. H. (2010). The components of working memory updating: An experimental decomposition and individual differences. *Journal*

- of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 36(1), 170–189.  
<http://doi.org/10.1037/a0017891>
- Ecker, U. K. H., Oberauer, K., y Lewandowsky, S. (2014). Working memory updating involves item-specific removal. *Journal of Memory and Language*, 74, 1–15.  
<http://doi.org/10.1016/j.jml.2014.03.006>
- Eisenberg, D. P., y Berman, K. F. (2010). Executive Function, Neural Circuitry, and Genetic Mechanisms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 258–277.  
<http://doi.org/10.1038/npp.2009.111>
- Elvevåg, B., y Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology*, 14 (1).  
<http://doi.org/10.1615/CritRevNeurobiol.v14.i1.10>
- Enticott, P. G., Ogloff, J. R. P., y Bradshaw, J. L. (2008). Response inhibition and impulsivity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 157(1–3), 251–254.  
<http://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.04.007>
- Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., Mathieu, F., y Leboyer, M. (2008). Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 10(8), 867–876.  
<http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00635.x>
- Evans, J. J., Chua, S. E., McKenna, P. J., & Wilson, B. A. (1997). Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27(3), 635–646. Retrieved from <http://insights.ovid.com/psychological-medicine/pgme/1997/05/000/assessment-dysexecutive-syndrome-schizophrenia/15/00006826>
- Fatemi, S. H., Earle, J., Kanodia, R., Kist, D., Emamian, E. S., Patterson, P. H., ... Sidwell, R. (2002). Prenatal Viral Infection Leads to Pyramidal Cell Atrophy and Macrocephaly in Adulthood: Implications for Genesis of Autism and Schizophrenia. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 22(1), 25–33. <http://doi.org/10.1023/A:1015337611258>
- Fatemi, S. H., Reutiman, T. J., Folsom, T. D., Huang, H., Oishi, K., Mori, S., ... Juckel, G. (2008). Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: Implications for genesis of neurodevelopmental disorders. *Schizophrenia Research*, 99(1), 56–70.  
<http://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.018>
- Ferrier, D. (1878). The Goulstonian Lectures on the Localisation of Cerebral Disease. *British Medical Journal*, 1(904), 591–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20748838>
- Ferrier, I., Chowdhury, R., Thompson, J. M., Watson, S., y Young, A. H. (2004). Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disorders*, 6(4), 319–322. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00122.x>
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., y Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 175(3), 246–251.  
<http://doi.org/10.1192/bjp.175.3.246>
- Fertuck, E. A., Keilp, J., Song, I., Morris, M. C., Wilson, S. T., Brodsky, B. S., y Stanley, B. (2012). Higher executive control and visual memory performance predict treatment completion in borderline personality disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81(1), 38–43.  
<http://doi.org/10.1159/000329700>

- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., y Clare, L. (2005). A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73–95. <http://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>
- Fink, M., y Taylor, A. M. (2007). Electroconvulsive Therapy Evidence and Challenges. *JAMA*, 298(3), 330–332. <http://doi.org/10.1001/jama.298.3.330>
- Flashman, L. A. (2002). Disorders of awareness in neuropsychiatric syndromes: an update. *Current Psychiatry Reports*, 4(5), 346–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230963>
- Francis, M. M., Hummer, T. A., Vohs, J. L., Yung, M. G., Liffick, E., Mehdiyoun, N. F., ... Breier, A. (2016). Functional neuroanatomical correlates of episodic memory impairment in early phase psychosis. *Brain Imaging and Behavior*, 10(1), 1–11. <http://doi.org/10.1007/s11682-015-9357-9>
- Freedman, D., y Brown, A. S. (2011). The developmental course of executive functioning in schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(3), 237–243. <http://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.11.003>
- Friedman, N. P., Haberstick, B. C., Willcutt, E. G., Miyake, A., Young, S. E., Corley, R. P., y Hewitt, J. K. (2007). Greater attention problems during childhood predict poorer executive functioning in late adolescence. *Psychological Science*, 18(10), 893–900. <http://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.01997.x>
- Friedman, N. P., y Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(1), 101–135. <http://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101>
- Friedman, N. P., y Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186-204. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., DeFries, J. C., Corley, R. P., y Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology: General*, 137(2), 201.
- Fuster, J. M. (2000). Executive frontal functions. *Experimental Brain Research*, 133(1), 66–70. <http://doi.org/10.1007/s002210000401>
- Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31(3), 373–385. <http://doi.org/10.1023/A:1024190429920>
- Garon, N., Bryson, S. E., y Smith, I. M. (2008). Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychological Bulletin*, 134(1), 31–60. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.134.1.31>
- Garrity, A. G., Pearlson, G. D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K. A., y Calhoun, V. D. (2007). Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 164(3), 450–7. <http://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.450>
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., y Bebbington, P. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Bmj*, 321(7273), 1371-1376.



- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Kenworthy, L., y Barton, R. M. (2002). Profiles of Everyday Executive Function in Acquired and Developmental Disorders. *Child Neuropsychology*, 8(2), 121–137. <http://doi.org/10.1076/chin.8.2.121.8727>
- Girard, T. D., Jackson, J. C., Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Thompson, J. L., Shintani, A. K., ... Ely, E. W. (2010). Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical Care Medicine*, 38(7), 1513–20. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e47be1>
- Gisbert, C., Arias, P., Camps, C., Cifre, A., Chicharro, F., y Fernández, J. (2002). *Rehabilitación psicosocial del trastorno mental severo: situación actual y recomendaciones*. (Asociación Española de Neuropsiquiatría, Ed.). Madrid: Cuadernos técnicos.
- Glahn, D. C., Therman, S., Manninen, M., Huttunen, M., Kaprio, J., Lönnqvist, J., y Cannon, T. D. (2003). Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53(7), 624–626. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01641-4](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01641-4)
- Gold, J. M. (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 21–28. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.008>
- Gold, J. M., Goldberg, R. W., McNary, S. W., Dixon, L. B., y Lehman, A. F. (2002). Cognitive Correlates of Job Tenure Among Patients With Severe Mental Illness. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.8.1395>.
- Gold, J. M., y Harvey, P. D. (1993). Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 16(2), 295–312. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1994-01911-001>
- Goldberg, E. (2001). *The executive brain, frontal lobes and the civilized mind*. Nueva York: Oxford University Press.
- Goldberg, T. E., y Weinberger, D. R. (1988). Probing Prefrontal Function in Schizophrenia With Neuropsychological Paradigms. *Schizophrenia Bulletin*, 14(2), 179.
- Golden, C. J., y Freshwater, S. M. (1978). Stroop color and word test. age, 15, 90. *Age*, 15(3).
- Goldman-Rakic, y S., P. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6(4), 348–357. <http://doi.org/10.1176/jnp.6.4.348>
- Goldstein, K. E., Hazlett, E. A., Savage, K. R., Berlin, H. A., Hamilton, H. K., Zelmanova, Y., ... New, A. S. (2011). Dorso- and ventro-lateral prefrontal volume and spatial working memory in schizotypal personality disorder. *Behavioural Brain Research*, 218(2), 335–40. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.042>
- Goldstein, S., Naglieri, J., Princiotta, D., y Otero, T. (2014). Introduction: A History of Executive Functioning as a Theoretical and Clinical Construct. In *Handbook of Executive Functioning* (pp. 283–299). New York, NY: Springer New York. <http://doi.org/10.1007/978-1-4614-8106-5>
- Gómez-Ariza, C. J. (2010). El efecto abanico y la paradoja del experto. *Ciencia Cognitiva*, 4(3), 64–66. Retrieved from <http://medina-psicologia.ugr.es/~cienciacognitiva/files/2010-16.pdf>
- Gore, W. L., y Widiger, T. A. (2013). The DSM-5 dimensional trait model and five-factor models of general personality. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(3), 816–821.
- Goswami, U., Sharma, A., Varma, A., Gulrajani, C., Ferrier, I. N., Young, A. H., ... Moore, P. B. (2009). The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(6), 456–463. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01390.x>

- Gottdiener, W. H., y Haslam, N. (2002). The benefits of individual psychotherapy for people diagnosed with schizophrenia: A meta-analytic review. *Ethical Human Sciences & Services*, 4(3), 163–187. Retrieved from <http://www.ingentaconnect.com/content/springer/ehss/2002/00000004/00000003/art00001>
- Gottesman, I. I., y Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Gourion, D., Gourevitch, R., Leprovost, J.-B., Olié H lóo, J.-P., y Krebs, M.-O. (2004). [Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia]. *L'Encephale*, 30(2), 109–18. [http://doi.org/10.1016/S0013-7006\(04\)95421-8](http://doi.org/10.1016/S0013-7006(04)95421-8)
- Gräff, J., y Mansuy, I. M. (2008). Epigenetic codes in cognition and behaviour. *Behavioural Brain Research*, 192(1), 70–87. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.01.021>
- Grant, B. F., Chou, S. P., Goldstein, R. B., Huang, B., Stinson, F. S., Saha, T. D., ... Ruan, W. J. (2008). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(4), 533–45. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2676679ytool=pmcentrezrendertype=abstract>
- Green, M. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321. <http://doi.org/10.1176/ajp.153.3.321>
- Green, M. F. (2006). Cognitive Impairment and Functional Outcome in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(10), 12. <http://doi.org/10.4088/JCP.1006e12>
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., y Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuffy"? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119–36. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755673>
- Green, M. F., Kern, R. S., y Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72, 41–51. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>
- Greenland-White, S. E., Ragland, J. D., Niendam, T. A., Ferrer, E., y Carter, C. S. (2017). Episodic memory functions in first episode psychosis and clinical high risk individuals. *Schizophrenia Research*. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.035>
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Intervenciones Psicosociales en el Trastorno Mental Grave. (2009). *Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave | SALUD MENTAL ESPAÑA*. (Ministerio de Ciencia e Innovación, Ed.). Retrieved from <https://consaludmental.org/centro-documentacion/gpc-intervenciones-psicosociales-trastorno-mental-2759/>
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., y Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4259–64. <http://doi.org/10.1073/pnas.071043098>
- Gvirts, H., Harari, H., y Braw, Y. (2012). Executive functioning among patients with borderline personality disorder (BPD) and their relatives. *Journal of affective disorders*, 143(1), 261–264. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032712002911>

- Gvirts, H. Z., Braw, Y., Harari, H., Lozin, M., Bloch, Y., Fefer, K., y Levkovitz, Y. (2015). Executive dysfunction in bipolar disorder and borderline personality disorder. *European Psychiatry*, 30(8), 959–964. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.12.009>
- Häfner, H. (1996). When, how and with what does schizophrenia begin? *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 45, 7–22.
- Hagenhoff, M., Franzen, N., Koppe, G., Baer, N., Scheibel, N., Sammer, G., ... Lis, S. (2013). Executive functions in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 210(1), 224–31. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.016>
- Hamilton, L. S., Altshuler, L. L., Townsend, J., Bookheimer, S. Y., Phillips, O. R., Fischer, J., ... Narr, K. L. (2009). Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. *Human Brain Mapping*, 30(12), 3958–3969. <http://doi.org/10.1002/hbm.20820>
- Hamm, J. A., Hasson-Ohayon, I., Kukla, M., y Lysaker, P. H. (2013). Individual psychotherapy for schizophrenia: Trends and developments in the wake of the recovery movement. *Psychology Research and Behavior Management*, 6, 45–54. <http://doi.org/10.2147/PRBM.S47891>
- Hampson, M., Driesen, N. R., Skudlarski, P. (2006). Brain connectivity related to working memory performance. *Journal of Neuroscience*, 26(51), 13338–13343. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3408-06.2006.Brain>
- Hasher, L., y Zacks, R. T. (1988). Working Memory, Comprehension, and Aging: A Review and a New View. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 22(C), 193–225. [http://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60041-9](http://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60041-9)
- Heaton, R. K. (1981). A manual for the Wisconsin card sorting test. *Western Psychological Services*.
- Heilbronner, U., Samara, M., Leucht, S., Falkai, P., y Schulze, T. G. (2016). The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan. *Harvard Review of Psychiatry*, 24(2), 118–128. <http://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000092>
- Heinrichs, R. W., y Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426–45. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9673998>
- Hengartner, M. P., Ajdacic-Gross, V., Rodgers, S., Müller, M., y Rössler, W. (2014). The joint structure of normal and pathological personality: further evidence for a dimensional model. *Comprehensive Psychiatry*, 55(3), 667–74. <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.10.011>
- Hill, E. L. (2004). Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Developmental Review*, 24(2), 189–233. <http://doi.org/10.1016/j.dr.2004.01.001>
- Hill, S. K., Buchholz, A., Amsbaugh, H., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Gold, J. M., ... Sweeney, J. A. (2015). Working memory impairment in probands with schizoaffective disorder and first degree relatives of schizophrenia probands extend beyond deficits predicted by generalized neuropsychological impairment. *Schizophrenia Research*, 166(1–3), 310–315. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.018>
- Hill, S. K., Harris, M. S. H., Herbener, E. S., Pavuluri, M., y Sweeney, J. A. (2008). Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 34(4), 743–59. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbn027>
- Ho, B.C., Alicata, D., Ward, J., Moser, D. J., O'Leary, D. S., Arndt, S., y Andreasen, N. C. (2003). Untreated Initial Psychosis: Relation to Cognitive Deficits and Brain Morphology in First-

- Episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 142–148. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.142>
- Hoffman Judd, P., y Ruff, R. M. (1993). Neuropsychological dysfunction in borderline personality disorder. *Journal of Personality Disorders. The Guilford Press Chopra y Beatson*, 7(4), 275–284.
- Holloman, L. C., y Marder, S. R. (1997). Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 54(21), 2461–77. Retrieved from <http://www.ajhp.org/content/54/21/2461.abstract>
- Hope, S., Melle, I., Aukrust, P., Steen, N. E., Birkenaes, A. B., Lorentzen, S., ... Andreassen, O. A. (2009). Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disorders*, 11(7), 726–34. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00757.x>
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., ... Sharma, T. (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59(2), 137–146. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00393-0](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00393-0)
- Hutton, S. B., Murphy, F. C., Joyce, E. M., Rogers, R. D., Cuthbert, I., Barnes, T. R. E., ... Robbins, T. W. (2002). Decision making deficits in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 55(3), 249–257. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00216-X](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00216-X)
- Hutton, S. B., Puri, B. K., Duncan, L., Robbins, T. W., Barnes, T. R. E., y Joyce, E. M. (1998). Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 28(2), 463–473. Retrieved from <http://insights.ovid.com/psychological-medicine/pgme/1998/03/000/executive-function-first-episode-schizophrenia/22/00006826>
- Ihara, H., Berrios, G. E., y McKenna, P. J. (2000). Dysexecutive syndrome in schizophrenia: A cross-cultural comparison between Japanese and British patients. *Behavioural Neurology*, 12(4), 209–220. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11568433>
- Iverson, G. L., Brooks, B. L., Langenecker, S. A., y Young, A. H. (2011). Identifying a cognitive impairment subgroup in adults with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 132(3), 360–367. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.001>
- Ivleva, E., Thaker, G., y Tamminga, C. A. (2007). Comparing Genes and Phenomenology in the Major Psychoses: Schizophrenia and Bipolar 1 Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 34(4), 734–742. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbn051>
- Jablensky, A. (2000). Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(Suppl.), S26–S34. <http://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2000.00770.x>
- Jacob, G. A., Gutz, L., Bader, K., Lieb, K., Tüscher, O., y Stahl, C. (2010). Impulsivity in borderline personality disorder: impairment in self-report measures, but not behavioral inhibition. *Psychopathology*, 43(3), 180–8. <http://doi.org/10.1159/000304174>
- Jans, L., Stoddard, S., y Kraus, L. (2004). *Chartbook on mental health and disability in the United States: An InfoUse Report. Rehabilitation*. Washington D.C.
- Jeong, J.H., Lee, J. G., Kim, M.D., Sohn, I., Shim, S.H., Wang, H. R., ... Bahk, W.M. (2015). Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2014: comparisons with other treatment

- guidelines. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 1561–71. <http://doi.org/10.2147/NDT.S86552>
- Johnson-Selfridge, M., y Zalewski, C. (2001). Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia: Meta-Analytic Findings. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 305–316. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006876>
- Johnson, D. L. (1997). Overview of severe mental illness. *Clinical Psychology Review*, 17(3), 247–257. [http://doi.org/10.1016/S0272-7358\(97\)00017-2](http://doi.org/10.1016/S0272-7358(97)00017-2)
- Jones, S. H., Thornicroft, G., Coffey, M., y Dunn, G. (1995). A brief mental health outcome scale—reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 166(5), 654–9. <http://doi.org/10.1192/bjpp.166.5.654>
- Jonides, J., y Nee, D. (2005). Assessing Dysfunction Using Refined Cognitive Methods. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 823–829. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbi053>
- Jonides, J., y Smith, E. E. (1997). The architecture of working memory. (M. Rugg, Ed.) *Cognitive Neuroscience Studies in Cognition*. Cambridge, MA: MIT Press. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.11548>
- Joyce, E., y Huddy, V. (2004). Defining the cognitive impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 34(7), 1151–1155. <http://doi.org/10.1017/S0033291704003472>
- Joyce, P. R., Stephenson, J., Kennedy, M., Mulder, R. T., y McHugh, P. C. (2014). The presence of both serotonin 1A receptor (HTR1A) and dopamine transporter (DAT1) gene variants increase the risk of borderline personality disorder. *Frontiers in genetics*, 4. Retrieved from [http://eprints.hud.ac.uk/19456/1/Stephenson29\\_\\_Frontiers\\_in\\_genetics\\_BPD\\_paper.pdf](http://eprints.hud.ac.uk/19456/1/Stephenson29__Frontiers_in_genetics_BPD_paper.pdf)
- Judd, P. H. (2005). Neurocognitive impairment as a moderator in the development of borderline personality disorder. *Development and Psychopathology*, 17(4), 1173–1196. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1017/S0954579405050558>
- Kahn, R. S., y Keefe, R. S. E. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107–12. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Karilampi, U., Helldin, L., y Archer, T. (2011). Cognition and Global Assessment of Functioning in Male and Female Outpatients With Schizophrenia Spectrum Disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(7), 445–448. <http://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318221413e>
- Karreman, M., y Moghaddam, B. (2002). The Prefrontal Cortex Regulates the Basal Release of Dopamine in the Limbic Striatum: An Effect Mediated by Ventral Tegmental Area. *Journal of Neurochemistry*, 66(2), 589–598. <http://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66020589.x>
- Keefe, R. S. E., y Harvey, P. D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 213, 11–37. [http://doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2\\_2](http://doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2_2)
- Kendler, K. S. (1988). Kraepelin and the diagnostic concept of paranoia. *Comprehensive Psychiatry*, 29(1), 4–11. [http://doi.org/10.1016/0010-440X\(88\)90031-4](http://doi.org/10.1016/0010-440X(88)90031-4)
- Kenneth L. D, Charney, D., Coyle, T. J., y Nemeroff, C. (2002). Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. In T. E. Goldberg y M. F. Green (Eds.), *Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview*. Washington D.C: American College of Neuropsychopharmacology.

- Kessler, R. K., Giovannetti, T., y MacMullen, L. R. (2007). Everyday action in schizophrenia: Performance patterns and underlying cognitive mechanisms. *Neuropsychology*, 21(4), 439–447. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.21.4.439>
- Kessler, Y., y Oberauer, K. (2014). Working memory updating latency reflects the cost of switching between maintenance and updating modes of operation. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 40(3), 738–54. <http://doi.org/10.1037/a0035545>
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., y Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 132(2), 220–227. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017>
- Klerman, G. L. (1986). The National Institute of Mental Health--Epidemiologic Catchment Area (NIMH-ECA) program. Background, preliminary findings and implications. *Social Psychiatry. Sozialpsychiatrie. Psychiatrie Sociale*, 21(4), 159–166. <http://doi.org/10.1007/BF00583995>
- Knowles, E. E. M., Weiser, M., David, A. S., Glahn, D. C., Davidson, M., y Reichenberg, A. (2015). The Puzzle of Processing Speed, Memory, and Executive Function Impairments in Schizophrenia: Fitting the Pieces Together. *Biological Psychiatry*, 78(11), 786–793. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.01.018>
- Koch, K., Wagner, G., Nenadic, I., Schachtzabel, C., Schultz, C., Roebel, M., ... Schlösser, R. G. M. (2008). Fronto-striatal hypoactivation during correct information retrieval in patients with schizophrenia: An fMRI study. *Neuroscience*, 153(1), 54–62. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.063>
- Korfine, L., y Hooley, J. M. (2000). Directed forgetting of emotional stimuli in borderline personality disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(2), 214–221. <http://doi.org/10.1037/0021-843X.109.2.214>
- Krabbendam, L., Arts, B., van Os, J., y Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review. *Schizophrenia Research*, 80(2), 137–149. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2005.08.004>
- Kraepelin, E. (1909). *Lehrbuch der Psychiatrie*. (Barth, Ed.) (eighth). Leipzig. Retrieved from <http://www.springer.com/de/book/9783642617768>
- Kraepelin, E. (1913). *Psychiatrie; ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Barth, 3.
- Krause-Utz, A., Winter, D., Niedtfeld, I., y Schmahl, C. (2014). The Latest Neuroimaging Findings in Borderline Personality Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 16(3), 438. <http://doi.org/10.1007/s11920-014-0438-z>
- Kravaviti, E., Dixon, T., Frith, C., Murray, R., y McGuire, P. (2005). Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 74(2), 221–231. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.06.008>
- Kunert, H. J., Druce, H. W., Sass, H., y Herpertz, S. (2003). Frontal lobe dysfunctions in borderline personality disorder? Neuropsychological findings. *Journal of Personality Disorders*, 17, 497–509.
- Kuo, J. R., Khoury, J. E., Metcalfe, R., Fitzpatrick, S., y Goodwill, A. (2015). An examination of the relationship between childhood emotional abuse and borderline personality disorder features: the role of difficulties with emotion regulation. *Child Abuse & Neglect*, 39, 147–55. <http://doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.08.008>

- Kuperberg, G., y Heckers, S. (2000). Schizophrenia and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 205–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10753790>
- Laurenson, C., Gorwood, P., Orsat, M., Lhuillier, J.-P., Le Gall, D., y Richard-Devantoy, S. (2015). Cognitive control and schizophrenia: The greatest reliability of the Stroop task. *Psychiatry Research*, 227(1), 10–16. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.03.004>
- Lazzaretti, M., Morandotti, N., Sala, M., Isola, M., Frangou, S., De Vidovich, G., ... Brambilla, P. (2012). Impaired working memory and normal sustained attention in borderline personality disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, 24(6), 349–355. <http://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00630.x>
- Lechuga, M. T., Moreno, V., Pelegrina, S., Gómez-Ariza, C. J., y Bajo, M. T. (2006). Age differences in memory control: Evidence from updating and retrieval-practice tasks. *Acta Psychologica*, 123(3), 279–298. <http://doi.org/10.1016/j.actpsy.2006.01.006>
- LeGris, J., Links, P. S., van Reekum, R., Tannock, R., y Toplak, M. (2012). Executive function and suicidal risk in women with Borderline Personality Disorder. *Psychiatry Research*, 196(1), 101–108. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.10.008>
- LeGris, J., y van Reekum, R. (2006). The neuropsychological correlates of borderline personality disorder and suicidal behaviour. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 51(3), 131–42. <http://doi.org/10.1177/070674370605100303>
- Lehto, J. (1996). Are Executive Function Tests Dependent on Working Memory Capacity? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 49(1), 29–50. <http://doi.org/10.1080/713755616>
- Leichsenring, F., Leibing, E., Kruse, J., New, A. S., y Leweke, F. (2011). Borderline personality disorder. *Lancet*, 377(9759), 74–84. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61422-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61422-5)
- Lenzenweger, M. F., Clarkin, J. F., Fertuck, E. A., y Kernberg, O. F. (2004). Executive Neurocognitive Functioning and Neurobehavioral Systems Indicators in Borderline Personality Disorder: A Preliminary Study. *Journal of Personality Disorders*, 18(5), 421–438. <http://doi.org/10.1521/pedi.18.5.421.51323>
- Leung, M.W., Lui, S. Y., Wang, Y., Tsui, C. F., Au, A. C. W. W., Yeung, H. K., ... Chan, R. C. K. (2016). Patients with bipolar disorder show differential executive dysfunctions: A case-control study. *Psychiatry Research*, 238, 129–136. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.055>
- Levin, H. S., Fletcher, J. M., Kufera, J. A., y Harward, H. (1996). Dimensions of cognition measured by the Tower of London and other cognitive tasks in head-injured children and adolescents. *Developmental Neuropsychology*, 12(1), 17–34. <http://doi.org/10.1080/87565649609540638>
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., y Ongur, D. (2010). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 41(2), 225–241. <http://doi.org/10.1017/S0033291710001042>
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (3rd. ed). New York, NY: Oxford University Press. <http://doi.org/10.1176/ajp.134.5.593>
- Lezak, M. D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, 17(1–4), 281–297. <http://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Lieb, K., Völlm, B., Rucker, G., Timmer, A., y Stoffers, J. M. (2010). Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *The British*

- Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 196(1), 4–12. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.062984>
- Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmahl, C., Linehan, M. M., y Bohus, M. (2004). Borderline personality disorder. *Lancet*, 364(9432), 453–61. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16770-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16770-6)
- Lieberman, J., Stroup, T., y Perkins, D. (2008). *Tratado de Esquizofrenia*. (A. Médica, Ed.). Barcelona.
- Linehan, M. (1987). Dialectical Behavioral Therapy: A Cognitive Behavioral Approach to Parasuicide. *Journal of Personality Disorders*, 1, 328–333. Retrieved from <http://guilfordjournals.com/doi/abs/10.1521/pedi.1987.1.4.328>
- Linehan, M. (1993). *Cognitive-behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder*. New York, NY: Guilford Press. Retrieved from <https://books.google.com/books?hl=es&lr=yid=UZim3OAPwe8Cypgis=1>
- Linke, J., King, A. V., Poupon, C., Hennerici, M. G., Gass, A., y Wessa, M. (2013). Impaired anatomical connectivity and related executive functions: Differentiating vulnerability and disease marker in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 74(12), 908–916. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.010>
- Liu, N. H., Daumit, G. L., Dua, T., Aquila, R., Charlson, F., Cuijpers, P., ... Saxena, S. (2017). Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry*, 16(1), 30–40. <http://doi.org/10.1002/wps.20384>
- Lo, S. B., Szuhany, K. L., Kredlow, M. A., Wolfe, R., Mueser, K. T., & McGurk, S. R. (2016). A confirmatory factor analysis of the MATRICS consensus cognitive battery in severe mental illness. *Schizophrenia Research*, 175(1–3), 79–84. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.013>
- Logan, G., y Cowan, W. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 10(2), 276–291. <http://doi.org/10.1037/0096-1523.10.2.276>
- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A user's guide to the stop signal paradigm. In *Inhibitory processes in attention, memory, language* (pp. 189–239). Academic Press.
- Lorig, K., Ritter, P. L., Pifer, C., y Werner, P. (2014). Effectiveness of the Chronic Disease Self-Management Program for Persons with a Serious Mental Illness: A Translation Study. *Community Mental Health Journal*, 50(1), 96–103. <http://doi.org/10.1007/s10597-013-9615-5>
- Luria, A. R. (1969). Frontal lobe syndromes. In J. Vinken y G. W. Bruyn (Eds.), *Handbook of clinical neurology* (pp. 725–757). Amsterdam: North Holland.
- Luria, A. R. (1980). *Fundamentos de neurolingüística*. Toray-Masson.
- Macdonald, A., y Carter, C. (2002). Approaches to Investigating Impaired Cognition in Schizophrenia: A Paradigm Shift. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(7), 873–882. <http://doi.org/10.1076/j.jcen.24.7.873.8386>
- Manji, H. K. (2001). Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers. *The British Journal of Psychiatry*, 178(41), 107s–119. <http://doi.org/10.1192/bjp.178.41.s107>



- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., y Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: An update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, 13(4), 334–342. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>
- Martínez-Arán, A., Penadés, R., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., ... Gastó, C. (2001). Executive Function in Patients with Remitted Bipolar Disorder and Schizophrenia and Its Relationship with Functional Outcome. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71(1), 39–46. <http://doi.org/10.1159/000049342>
- Martínez-Arán, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martínez, V., ... Colom, F. (2008). Neurocognitive Impairment in Bipolar Patients With and Without History of Psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 233–239.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Gastó, C., y Salamero, M. (2000). Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: Evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69(1), 2-18. <http://doi.org/10.1159/000012361>
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... Salamero, M. (2004). Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262–270. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262>
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., ... Ayuso-Mateos, J. L. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 103–113. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>
- Martínez, A., Goodwin, G. M., y Vieta, E. (2005). El mito de la ausencia de disfunciones cognitivas en el trastorno afectivo bipolar. In Editorial Médica Panamericana (Ed.), *Trastorno afectivo bipolar, avances clínicos y terapéuticos*. Madrid.
- Martino, D. J., Igoa, A., Marengo, E., Scápola, M., Ais, E. D., y Strejilevich, S. A. (2008). Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 105(1–3), 291–295. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2007.05.014>
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., y Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 116(1), 37–42. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. D., y Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 109(1), 149–156. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.232>
- McClure, E. B., Treland, J. E., Snow, J., Schmajuk, M., Dickstein, D. P., Towbin, K. E., ... Leibenluft, E. (2005). Deficits in Social Cognition and Response Flexibility in Pediatric Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1644–1651. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1644>
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G. J., y Mueser, K. T. (2007). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1791–1802. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07060906>
- McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., y Konarski, J. (2006). Bipolar Disorder: Defining Remission and Selecting Treatment. *Psychiatric Times*, 23(11), 46–46.

- McKenna, P. J. (2007). *Schizophrenia and related syndromes*. Routledge. Retrieved from [https://books.google.es/books?hl=es&lr=yid=6\\_0h0xIL0voCyoI=fndypg=PR3ydq=mckenna+2007+schizophreniayots=DmWs3AM6-mysig=Fi\\_2ydH0LIKW9obOMSpU-3JuVke#v=onepageyq=mckenna2007schizophreniayf=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=yid=6_0h0xIL0voCyoI=fndypg=PR3ydq=mckenna+2007+schizophreniayots=DmWs3AM6-mysig=Fi_2ydH0LIKW9obOMSpU-3JuVke#v=onepageyq=mckenna2007schizophreniayf=false)
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., y Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315–336. <http://doi.org/10.1037/a0014708>
- Meyer-Lindenberg, A. S., Olsen, R. K., Kohn, P. D., Brown, T., Egan, M. F., Weinberger, D. R., ... B, M. (2005). Regionally Specific Disturbance of Dorsolateral Prefrontal–Hippocampal Functional Connectivity in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62(4), 379. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.62.4.379>
- Mingote Adán, J. Pino Cuadrado, P., del Gálvez Herrer, M., Gutiérrez García, M. ., y Sánchez Alaejos, R. (2010). Utilidad preventiva del constructo; trastorno mental grave; en el ámbito sociosanitario. *Medicina Y Seguridad Del Trabajo*, 56(221), 306–322. Retrieved from [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2010000400006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2010000400006)
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., Glahn, D. C., DR, W., ... PT, F. (2009). Meta-analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(8), 811. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.91>
- Miranda, A., López, C., García, J., y Ospina, J. (2003). El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 32(3), 237–248. Retrieved from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74502003000300003](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502003000300003)
- Mirnic, K., Middleton, F. A., Marquez, A., Lewis, D. A., y Levitt, P. (2000). Molecular Characterization of Schizophrenia Viewed by Microarray Analysis of Gene Expression in Prefrontal Cortex. *Neuron*, 28(1), 53–67. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00085-4](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00085-4)
- Mischel, W., Shoda, Y., y Rodriguez, M. I. (1989). Delay of gratification in children. *Science*, 244(4907), 933–8. <http://doi.org/10.1126/science.2658056>
- Mishara, A. L., y Goldberg, T. E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: Opening a closed book. *Biological Psychiatry*, 55(10), 1013-1022. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.027>
- Miyake, A., y Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8–14. <http://doi.org/10.1177/0963721411429458>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., y Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <http://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., y Lieberman, J. A. (2005). Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 79–104. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001556>
- Moghaddam, B. (2003). Bringing Order to the Glutamate Chaos in Schizophrenia. *Neuron*, 40(5), 881–884. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00757-8](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00757-8)

- Möller, H.-J. (2003). Bipolar disorder and schizophrenia: distinct illnesses or a continuum? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 6(6), 23–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12720477>
- Monsell, S. (1996). Control of mental processes. *Unsolved Mysteries of the Mind: Tutorial Essays in Cognition*, 93–148.
- Monsell, S., y Driver, J. (2000). *Attention and performance XVIII: Control of cognitive processes*. (Vol. 18). MIT Press.
- Morice, R., y Delahunty, A. (1996). Frontal/Executive Impairments in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22(1), 125–137. <http://doi.org/10.1093/schbul/22.1.125>
- Morris, N., y Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology*, 81(2), 111. <http://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1990.tb02349.x>
- Morrison, A. P. (2001). The interpretation of intrusions in psychosis: An integrative cognitive approach to psychotic symptoms. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 29(3), 257–276. <http://doi.org/10.1017/S1352465801003010>
- Muñoz-Negro, J. E., Ibanez-Casas, I., de Portugal, E., Ochoa, S., Dolz, M., Haro, J. M., ... Cervilla, J. A. (2015). A dimensional comparison between delusional disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 169(1–3), 248–254. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.039>
- Murray, R. M., y Lewis, S. W. (1988). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, 296(6614), 63. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2544668&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Murray, R. M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M., y McDonald, C. (2004). A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 7, 405–416 <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.002>
- National Collaborating Center for Mental Health. (2009). *Borderline Personality Disorder Treatment and Management. NICE Clinical Guidelines*. (National Collaborating Center for Mental Health, Ed.) (78th ed.). Leicester (UK): British Psychological Society.
- Nemoda, Z., Lyons-Ruth, K., Szekely, A., Bertha, E., Faludi, G., y Sasvari-Szekely, M. (2010). Association between dopaminergic polymorphisms and borderline personality traits among at-risk young adults and psychiatric inpatients. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 6(1), 4. <http://doi.org/10.1186/1744-9081-6-4>
- Nguyen, T. T., Kovacevic, S., Dev, S. I., Lu, K., Liu, T. T., y Eyler, L. T. (2017). Dynamic functional connectivity in bipolar disorder is associated with executive function and processing speed: A preliminary study. *Neuropsychology*, 31(1), 73–83. <http://doi.org/10.1037/neu0000317>
- Nieto, R. G., y Castellanos, F. X. (2011). A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 40(2), 266–280. <http://doi.org/10.1080/15374416.2011.546049>
- Nieuwenstein, M. R., Aleman, A., y de Haan, E. H. F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and

- CPT studies. *Journal of Psychiatric Research*, 35(2), 119–125. [http://doi.org/10.1016/S0022-3956\(01\)00014-0](http://doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00014-0)
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220–246. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.126.2.220>
- Norman, D. A., y Shallice, T. (1986). Attention to Action. *Consciousness & Self-Regulation*, 4, 1–18. [http://doi.org/10.1007/978-1-4757-0629-1\\_1](http://doi.org/10.1007/978-1-4757-0629-1_1)
- Novi, J. H. (2015). *Antisaccade inhibition as an endophenotype of schizophrenia-spectrum disorders: A study of psychometric schizotypes*. (Doctoral dissertation, Indiana State University).
- O'Leary, K. M., Brouwers, P., Gardner, D. L., y Cowdry, R. W. (1991). Neuropsychological testing of patients with borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 148(1), 106–111. <http://doi.org/10.1176/ajp.148.1.106>
- Oertel-Knöchel, V., Reinke, B., Alves, G., Jurcoane, A., Wenzler, S., Prvulovic, D., ... Knöchel, C. (2014). Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 155(1), 223–233. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.004>
- Olney, J. W. (1995). Glutamate Receptor Dysfunction and Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 998. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950240016004>
- Opler, L. A., Ramírez, P. M., y Mougios, V. M. (2004). Medida de resultados en las enfermedades mentales graves. In I. William, Waguih, B. Tal, y S. Lloyd I (Eds.), *Medida de Resultados en Psiquiatría. Una revisión exhaustiva*. Barcelona: Ars Medica:
- Organización Mundial de la Salud. (1948). *Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Constitución de la Organización Mundial de la Salud*. Documento en línea. Retrieved from <http://www.who.int/about/es/>
- Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A., y Craddock, N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 198(3). Retrieved from <http://bjp.rcpsych.org/content/198/3/173.short>
- Palladino, P., Cornoldi, C., De Beni, R., y Pazzaglia, F. (2001). Working memory and updating processes in reading comprehension. *Memory & Cognition*, 29(2), 344–354. <http://doi.org/10.3758/BF03194929>
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., ... & Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437–446. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.11.3.437>
- Pantelis, C., Stephen, J. W., y Maruff, P. (2002). Schizophrenia. In J. E. Harrison y A. M. Owen (Eds.), *Cognitive Deficits in Brain Disorders* (pp. 217–248). London: Martín Dunitz.
- Parabiaghi, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., Lasalvia, A., y Leese, M. (2006). Severe and persistent mental illness: a useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(6), 457–463. <http://doi.org/10.1007/s00127-006-0048-0>
- Park, S., y Holzman, P. S. (1993). Association of working memory deficit and eye tracking dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 11(1), 55–61. [http://doi.org/10.1016/0920-9964\(93\)90038-K](http://doi.org/10.1016/0920-9964(93)90038-K)

- Pavuluri, M. N., Herbener, E. S., y Sweeney, J. A. (2004). Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 80(1), 19–28. [http://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00053-3](http://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00053-3)
- Penadés, R., Catalán, R., Puig, O., Masana, G., Pujol, N., Navarro, V., ... Gastó, C. (2010). Executive function needs to be targeted to improve social functioning with Cognitive Remediation Therapy (CRT) in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 177(1), 41–45. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.032>
- Pennington, B. F., y Ozonoff, S. (1996). Executive Functions and Developmental Psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(1), 51–87. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1996.tb01380.x>
- Pérez Martínez, V. (2005). El deterioro cognitivo: una mirada previsor. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 21(1), 779–793. Retrieved from [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252005000100017](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000100017)
- Periáñez, J. A., Ríos-Lago, M., Rodríguez-Sánchez, J. M., Adrover-Roig, D., Sánchez-Cubillo, I., Crespo-Facorro, B., ... Barceló, F. (2007). Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 433–447. <http://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.022>
- Philipsen, A., Limberger, M. F., Lieb, K., Feige, B., Kleindienst, N., Ebner-Priemer, U., ... Bohus, M. (2008). Attention-deficit hyperactivity disorder as a potentially aggravating factor in borderline personality disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 192(2), 118–23. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.035782>
- Pirkola, T., Tuulio-Henriksson, A., Glahn, D., Kieseppä, T., Haukka, J., Kaprio, J., ... Cannon, T. D. (2005). Spatial Working Memory Function in Twins with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 58(12), 930–936. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.041>
- Porter, R. J., Gallagher, P., Thomson, J. M., y Young, A. H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 182(3), 214–220. <http://doi.org/10.1192/bjp.182.3.214>
- Posner, M. I., y DiGirolamo, G. J. (1998). Executive attention: Conflict, target detection, and cognitive control., *The attentive brain* 401–423. The MIT Press.
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., Vizueta, N., Levy, K. N., Evans, D. E., Thomas, K. M., y Clarkin, J. F. (2002). Attentional mechanisms of borderline personality disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(25), 16366–70. <http://doi.org/10.1073/pnas.252644699>
- Post, R. M., Denicoff, K. D., Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T. M., ... Nolen, W. A. (2003). Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), 680–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823083>
- Pradhan, B. K., Chakrabarti, S., Nehra, R., y Mankotia, A. (2008). Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62(5), 515–25. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01844.x>
- Prehn, K., Schulze, L., Rossmann, S., Berger, C., Vohs, K., Fleischer, M., ... Herpertz, S. C. (2013). Effects of emotional stimuli on working memory processes in male criminal offenders with borderline and antisocial personality disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(1), 71–78. <http://doi.org/10.3109/15622975.2011.584906>

- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., y Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(2), 676–82. <http://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Ramírez, M., Enjuto, S., y Aldama, A. (2002). Neuroimagen y Neuropsicología de los trastornos esquizoafectivos. In Aula Médica (Ed.), *Ciclo vital y trastornos psiquiátricos graves*. (pp. 602). Madrid. Retrieved from [http://www.libreriasaulamedica.com/Ciclo-vital-y-trastornos-psiquiatricos-graves\\_9788478852918\\_4](http://www.libreriasaulamedica.com/Ciclo-vital-y-trastornos-psiquiatricos-graves_9788478852918_4)
- Ramírez, M., Ostrosky-Solís, F., Fernández, A., y Ardila-Ardila, A. (2005). Fluidez verbal semántica en hispanohablantes: un análisis comparativo. *Revista de Neurología*, *41*(8), 463–468.
- Rapoport, J. L., Addington, A. M., Frangou, S., y Psych, M. R. C. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry*, *10*(5), 434–449. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001642>
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., Murray, R. M., ... Moffitt, T. E. (2010). Static and Dynamic Cognitive Deficits in Childhood Preceding Adult Schizophrenia: A 30-Year Study. *American Journal of Psychiatry*, *167*(2), 160–169. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>.
- Reichenberg, A., y Harvey, P. D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin*, *133*(5), 833–58. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.833>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*(3), 271–276.
- Rentrop, M., Backenstrass, M., Jaentsch, B., Kaiser, S., Roth, A., Unger, J., ... Renneberg, B. (2008). Response inhibition in borderline personality disorder: performance in a Go/Nogo task. *Psychopathology*, *41*(1), 50–7. <http://doi.org/10.1159/000110626>
- Rieder, R. O., Mann, L. S., Weinberger, D. R., van Kammen, D. P., & Post, R. M. (1983). Computed Tomographic Scans in Patients With Schizophrenia, Schizoaffective, and Bipolar Affective Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *40*(7), 735. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790060033004>
- Rihmer, Z., y Kiss, K. (2002). Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disorders*, *4*(s1), 21–25. <http://doi.org/10.1034/j.1399-5618.4.s1.3.x>
- Roberts, A. C., Robbins, T. W., y Weiskrantz, L. (1998). *The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions*. Oxford University Press. <http://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198524410.001.0001>
- Roberts, B. A., Martel, M. M., y Nigg, J. T. (2017). Are There Executive Dysfunction Subtypes Within ADHD? *Journal of Attention Disorders*, *21*(4), 284–293. <http://doi.org/10.1177/1087054713510349>
- Robinson, L. J., y Ferrier, N. I. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*, *8*(2), 103–116. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x>
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., ... Giordani, B. J. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *93*(1–3), 105–15. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>

- Rosa, A. R., Reinares, M., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... Vieta, E. (2009). Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disorders*, 11(4), 401–409. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00698.x>
- Rosselli, M., y Ardila, A. (2012). Deterioro Cognitivo Leve: Definición y Clasicación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría Y Neurociencias*, 12(1), 21–27. Retrieved from <http://neurociencias.udea.edu.co/revista/?action=resumenid=188>
- Rossi, A., Arduini, L., Daneluzzo, E., Bustini, M., Prosperini, P., y Stratta, P. (2000). Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*, 34(4), 333–339. [http://doi.org/10.1016/S0022-3956\(00\)00025-X](http://doi.org/10.1016/S0022-3956(00)00025-X)
- Ruggeri, M., Leese, M., Thornicroft, G., Bisoffi, G., y Tansella, M. (2000). Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *British Journal of Psychiatry*, 177, 149–155. <http://doi.org/10.1192/bjp.177.2.149>
- Ruocco, A. C. (2005). The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Research*, 137(3), 191–202. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.004>
- Ruocco, A. C., y Carcone, D. (2016). A Neurobiological Model of Borderline Personality Disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 24(5), 311–329. <http://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000123>
- Ruocco, A. C., Laporte, L., Russell, J., Guttman, H., y Paris, J. (2012). Response inhibition deficits in unaffected first-degree relatives of patients with borderline personality disorder. *Neuropsychology*, 26(4), 473–482. <http://doi.org/10.1037/a0028715>
- Ryan, K. A., Vederman, A. C., McFadden, E. M., Weldon, A. L., Kamali, M., Langenecker, S. A., y McInnis, M. G. (2012). Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14(5), 527–536. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01032.x>
- Sala, M., Caverzasi, E., Marraffini, E., De Vidovich, G., Lazzaretti, M., d'Allio, G., ... Brambilla, P. (2009). Cognitive memory control in borderline personality disorder patients. *Psychological Medicine*, 39(5), 845. <http://doi.org/10.1017/S0033291708004145>
- Samamé, C., Martino, D. J., y Strejilevich, S. A. (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 164, 130–138. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.028>
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., y Vieta, E. (2017). Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 19(1), 3. <http://doi.org/10.1007/s11920-017-0752-3>
- Sax, K. W., Strakowski, S. M., McElroy, S. L., Keck, P. E., y West, S. A. (1995). Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania. *Biological Psychiatry*, 37(6), 420–423. [http://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00310-D](http://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00310-D)
- Scala, S., Lasalvia, A., Seidman, L. J., Cristofalo, D., Bonetto, C., y Ruggeri, M. (2014). Executive functioning and psychopathological profile in relatives of individuals with deficit v. non-deficit schizophrenia: a pilot study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 23(1), 85–97. <http://doi.org/10.1017/S2045796013000140>
- Scheuerecker, J., Ufer, S., Zipse, M., Frodl, T., Koutsouleris, N., Zetzsche, T., ... Meisenzahl, E. M. (2008). Cerebral changes and cognitive dysfunctions in medication-free schizophrenia - An fMRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(6), 469–476. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.04.001>

- Schilbach, L., Eickhoff, S. B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G. R., y Voegeley, K. (2008). Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the “default system” of the brain. *Consciousness and Cognition*, 17(2), 457–467. <http://doi.org/10.1016/j.concog.2008.03.013>
- Schinnar, P., Rothbard, B., Kanter, R., y Jung, S. (1990). An empirical literature review of definitions of severe and persistent mental illness. *The American Journal of Psychiatry*, 147(12), 1602–1608. <http://doi.org/10.1176/ajp.147.12.1602>
- Schmideberg, M. (1974). The treatment of psychopaths and borderline patients. *American Journal of Psychotherapy*, 1, 45–70.
- Schouws, S. N. T. M., Zoeteman, J. B., Comijs, H. C., Stek, M. L., y Beekman, A. T. F. (2007). Cognitive functioning in elderly patients with early onset bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(9), 856–861. <http://doi.org/10.1002/gps.1751>
- Scott, J., Paykel, E., Morriss, R., Bentall, R., Kinderman, P., Johnson, T., ... Hayhurst, H. (2006). Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 188(4), 313–20. <http://doi.org/10.1192/bjp.188.4.313>
- Segarra, R., Gutiérrez, M., y Eguíluz, I. (2005). Curso y pronóstico de la esquizofrenia: de los primeros episodios a los estados de defecto. In J. Vallejo y C. Leal (Eds.), *Tratado de Psiquiatría Volumen I*. Barcelona: Psiquiatría Editores.
- Seifuddin, F., Mahon, P. B., Judy, J., Pirooznia, M., Jancic, D., Taylor, J., ... Zandi, P. P. (2012). Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 159(5), 508–18. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32057>
- Serra, G. (2016). Juvenile clinical predictors of clinical course and outcome in adult bipolar disorder. *The Lancet. Psychiatry*, 3(4), 307–309. [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00024-9](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00024-9)
- Shallice, T. (1990). *From neuropsychology to mental structure*. New York, NY: Cambridge University Press.
- Shim, G., Oh, J. S., Jung, W. H., Jang, J. H., Choi, C.-H., Kim, E., ... Kwon, J. S. (2010). Altered resting-state connectivity in subjects at ultra-high risk for psychosis: an fMRI study. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 6, 58. <http://doi.org/10.1186/1744-9081-6-58>
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., y Gur, R. C. (2003). Working Memory Deficit as a Core Neuropsychological Dysfunction in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1809–1816. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1809>
- Simon, A. E., Giacomini, V., Ferrero, F., y Mohr, S. (2003). Dysexecutive syndrome and social adjustment in schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37(3), 340–346. <http://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2003.01186.x>
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J. H., Appels, M. C. M., y Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 71(2–3), 285–295. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.007>
- Skodo, A. (2015). Borderline Personality and Mood Disorders. In L. W. Choi-Kain y J. G. Gunderson (Eds.), (pp. 175–187). New York, NY: Springer New York. <http://doi.org/10.1007/978-1-4939-1314-5>



- Skodol, A. E., Gunderson, J. G., Pfohl, B., Widiger, T. A., Livesley, W. J., y Siever, L. J. (2002a). The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biological Psychiatry*, *51*(12), 936–950. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01324-0](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01324-0)
- Skodol, A. E., Siever, L. J., Livesley, W. J., Gunderson, J. G., Pfohl, B., y Widiger, T. A. (2002b). The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biological Psychiatry*, *51*(12), 951–963. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01325-2](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01325-2)
- Smith, E. E., y Jonides, J. (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science*, *283*(5408). Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/283/5408/1657>
- Snitz, B. E., MacDonald, A. W., y Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(1), 179-194. Oxford University Press. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbi048>
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*, *139*(1), 81–132. <http://doi.org/10.1037/a0028727>
- Snyder, H. R., Miyake, A., y Hankin, B. L. (2015). Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Frontiers in Psychology*, *6*, 328. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00328>
- Snyder, H. (1974). Stereoselective features of catecholamine disposition and their behavioral implications. *Journal of Psychiatric Research*, *11*, 31–39. [http://doi.org/10.1016/0022-3956\(74\)90066-1](http://doi.org/10.1016/0022-3956(74)90066-1)
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., y Bajo, M. T. (2008). Cognitive substrates in semantic memory of formal thought disorder in schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(1), 70–82. <http://doi.org/10.1080/13803390701220011>
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., y Bajo, M. T. (2009a). Inhibitory processes in memory are impaired in schizophrenia: evidence from retrieval induced forgetting. *British Journal of Psychology* *100*(4), 661–673. <http://doi.org/10.1348/000712609X418912>
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., y Bajo, M. T. (2009b). Intentional inhibition in memory and hallucinations: directed forgetting and updating. *Neuropsychology*, *23*(1), 61–70. <http://doi.org/10.1037/a0013739>
- Soriano, M. F., Macizo, P., y Bajo, M. T. (2004). Diferencias individuales en tareas de interferencia episódica y semántica. *Psicothema*, *16*(2), 187–193. Retrieved from <https://www.uniovi.es/reunido/index.php/PST/article/view/8233>
- Sprock, J., Rader, T. J., Kendall, J. P., y Yoder, C. Y. (2000). Neuropsychological functioning in patients with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychology*, *56*(12), 1587–1600. [http://doi.org/10.1002/1097-4679\(200012\)56:12<1587::AID-9>3.0.CO;2-G](http://doi.org/10.1002/1097-4679(200012)56:12<1587::AID-9>3.0.CO;2-G)
- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J. R., Goodwin, G., y Frangou, S. (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: A meta-analysis. *International Review of Psychiatry*, *21*(4), 336–356. <http://doi.org/10.1080/09540260902962149>
- Stern, A. (1938). Borderline group of neuroses. *The Psychoanalytic Quarterly*, *7*, 467–489.

- Stip, E. (2006). Cognition, schizophrénie et effet des antipsychotiques: le point de vue d'un laboratoire de recherche clinique. *L'Encéphale*, 32(3), 341–350. [http://doi.org/10.1016/S0013-7006\(06\)76162-0](http://doi.org/10.1016/S0013-7006(06)76162-0)
- Stip, E., Corbière, M., Boulay, L. J., Lesage, A., Lecomte, T., Leclerc, C., ... Guillem, F. (2007). Intrusion errors in explicit memory: Their differential relationship with clinical and social outcome in chronic schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(2), 112–127. <http://doi.org/10.1080/13546800600809401>
- Stoffers, J. M., Völlm, B. A., Rucker, G., Timmer, A., Huband, N., y Lieb, K. (2012). Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), 1–256. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005652.pub2>
- Stone, M. H. (2014). The spectrum of borderline personality disorder: a neurophysiological view. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 21, 23–46. [http://doi.org/10.1007/7854\\_2014\\_308](http://doi.org/10.1007/7854_2014_308)
- Strakowski, S. M., Fleck, D. E., DelBello, M. P., Adler, C. M., Shear, P. K., Kotwal, R., y Arndt, S. (2010). Impulsivity across the course of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12(3), 285–297. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00806.x>
- Strauss, J. S., y Carpenter, W. T. (1981). *Schizophrenia*. New York: Plenum.
- Stuss, D. T., y Knight, R. T. (Eds.). (2002). *Principles of frontal lobe function*. Oxford University Press.
- Stuss, D., y Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63(3–4), 289–298. <http://doi.org/10.1007/s004269900007>
- Sudhir Kumar, C. T., y Frangou, S. (2010). Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 1(3), 85–93. <http://doi.org/10.1177/2040622310374678>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., y O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews. Genetics*, 13(8), 537–51. <http://doi.org/10.1038/nrg3240>
- Surguladze, S. A., Chu, E. M., Marshall, N., Evans, A., Anilkumar, A. P., Timehin, C., ... David, A. S. (2011). Emotion processing in schizophrenia: fMRI study of patients treated with risperidone long-acting injections or conventional depot medication. *Journal of Psychopharmacology*, 25(6), 722–733. <http://doi.org/10.1177/0269881110363316>
- Szymanski, S., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D., Loebel, A., Geisler, S., ... Kane, J. (1995). Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*, 152(5), 698–703. <http://doi.org/10.1176/ajp.152.5.698>
- Tamminga, C. A., Pearlson, G., Keshavan, M., Sweeney, J., Clementz, B., Thaker, G., ... SA, M. (2014). Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes: Outcomes Across the Psychosis Continuum. *Schizophrenia Bulletin*, 40(Suppl 2), S131–S137. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbt179>
- Tan, W.-F., Cao, X.-Z., Wang, J.-K., Lv, H.-W., Wu, B.-Y., y Ma, H. (2010). Protective effects of lithium treatment for spatial memory deficits induced by tau hyperphosphorylation in splenectomized rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37(10), 1010–1015. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2010.05433.x>

- Tandon, R., Nasrallah, H. A., y Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1–3), 1–23. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>
- Thakkar, K. N., Schall, J. D., Boucher, L., Logan, G. D., y Park, S. (2011). Response inhibition and response monitoring in a saccadic countermanding task in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(1), 55–62. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.016>
- Thirithalli, J., Prasad, M. K., y Gangadhar, B. N. (2012). Electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: A narrative review of literature. *Asian Journal of Psychiatry*, 5(1), 11–7. <http://doi.org/10.1016/j.ajp.2011.12.002>
- Thompson, J., Gallagher, P., Hughes, J. H., Watson, S., Gray, J. M., Ferrier, I. N., y Young, A. H. (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 186(1), 32–40. <http://doi.org/10.1192/bjp.186.1.32>
- Thompson, J. L., Urban, N., Slifstein, M., Xu, X., Kegeles, L. S., Girgis, R. R., ... Abi-Dargham, A. (2013). Striatal dopamine release in schizophrenia comorbid with substance dependence. *Molecular Psychiatry*, 18(8), 909–15. <http://doi.org/10.1038/mp.2012.109>
- Thompson, J. M., Gray, J. M., Crawford, J. R., Hughes, J. H., Young, A. H., y Ferrier, I. N. (2009). Differential deficit in executive control in euthymic bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 118(1), 146–160. <http://doi.org/10.1037/a0014740>
- Thompson, J. M., Gray, J. M., Hughes, J. H., Watson, S., Young, A. H., y Ferrier, I. N. (2007). Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, 9(5), 478–489. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00470.x>
- Tirapu-Ustárrroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., y Pelegrín-Valero, C. (2008). [Models of executive control and functions. II]. *Revista de Neurología*, 46(12), 742–50. <http://doi.org/rn2008252> [pii]
- Tolman, A. W., y Kurtz, M. M. (2012). Neurocognitive Predictors of Objective and Subjective Quality of Life in Individuals With Schizophrenia: A Meta-Analytic Investigation. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 304–315. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbq077>
- Tomko, R. L., Trull, T. J., Wood, P. K., y Sher, K. J. (2014). Characteristics of borderline personality disorder in a community sample: comorbidity, treatment utilization, and general functioning. *Journal of Personality Disorders*, 28(5), 734–50. [http://doi.org/10.1521/pedi\\_2012\\_26\\_093](http://doi.org/10.1521/pedi_2012_26_093)
- Torgersen, S., Lygren, S., Oien, P. A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J., ... Kringlen, E. (2000). A twin study of personality disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 41(6), 416–25. <http://doi.org/10.1053/comp.2000.16560>
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., Daban, C., Amann, B., Balanzá-Martínez, V., del Mar Bonnín, C., ... Vieta, E. (2011). Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Comprehensive Psychiatry*, 52(6), 613–622. <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.12.009>
- Townsend, L. A., Malla, A. K., y Norman, R. M. . (2001). Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Research*, 104(2), 119–131. [http://doi.org/10.1016/S0165-1781\(01\)00302-X](http://doi.org/10.1016/S0165-1781(01)00302-X)

- Travers, C., y King, R. (2005). An investigation of organic factors in the neuropsychological functioning of patients with borderline personality disorder. *Journal of Personality Disorders*, 19(1), 1–18. <http://doi.org/10.1521/pedi.19.1.1.62181>
- Turner, D., Sebastian, A., y Tüscher, O. (2017). Impulsivity and Cluster B Personality Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 19(3), 15. <http://doi.org/10.1007/s11920-017-0768-8>
- van Asselt, A. D. I., Dirksen, C. D., Arntz, A., y Severens, J. L. (2007). The cost of borderline personality disorder: societal cost of illness in BPD-patients. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 22(6), 354–61. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.04.001>
- van Os, J., y Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, 374(9690), 635–645. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
- Vara, A. S., Pang, E. W., Vidal, J., Anagnostou, E., y Taylor, M. J. (2014). Neural mechanisms of inhibitory control continue to mature in adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 10, 129–139. <http://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.08.009>
- Ventura, J., Helleman, G. S., Thames, A. D., Koellner, V., y Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 113(2), 189–199. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035>
- Verdoux, H., y Liraud, F. (2000). Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness. *European Psychiatry*, 15(4), 236–243. [http://doi.org/10.1016/S0924-9338\(00\)00238-8](http://doi.org/10.1016/S0924-9338(00)00238-8)
- Vicens, V., Radua, J., Salvador, R., Anguera-Camós, M., Canales-Rodríguez, E. J., Sarró, S., ... Petersen, S. (2016). Structural and functional brain changes in delusional disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 208(2), 153–9. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.159087>
- Vieta, E., y Reinares, M. (2009). Trastorno bipolar y ciclotimia. In T. Palomo y M. A. Jiménez-Arriero (Eds.), *Manual de psiquiatría*. Madrid.
- Vigotsky, L. (1934). THought in schizophrenia. *Archives of Neurology y Psychiatry*, 31(5), 1063–1077. <http://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1934.02250050181009>
- Vöhringer, P. A., Barroilhet, S. A., Amerio, A., Reale, M. L., Alvear, K., Vergne, D., y Ghaemi, S. N. (2013). Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 87. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00087>
- Volkert, J., Kopf, J., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., ... Reif, A. (2015). Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 192–202. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.017>
- Völlm, B., Richardson, P., Stirling, J., Elliott, R., Dolan, M., Chaudhry, I., ... Deakin, B. (2004). Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Criminal Behaviour and Mental Health*, 14(1), 39–54. <http://doi.org/10.1002/cbm.559>
- Walsh, K. W., y W., K. (1978). *Neuropsychology: a clinical approach*. Churchill Livingstone.

- Wang, K., Song, L.-L., Cheung, E. F. C., Lui, S. S. Y., Shum, D. H. K., y Chan, R. C. K. (2013). Bipolar disorder and schizophrenia share a similar deficit in semantic inhibition: A meta-analysis based on Hayling Sentence Completion Test performance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 46, 153–160. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.07.012>
- Waters, F. A. V., Badcock, J. C., Maybery, M. T., y Michie, P. T. (2003). Inhibition in schizophrenia: association with auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 62(3), 275–280. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00358-4](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00358-4)
- Wechsler, D. (2009). *Wechsler Memory Scale—Fourth Edition* (4 th). San Antonio, TX: Pearson.
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., Weinberger, D. R., ... T, S. (2000). Cognitive Impairments in Patients With Schizophrenia Displaying Preserved and Compromised Intellect. *Archives of General Psychiatry*, 57(9), 907. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.90>
- Weinberger, D. R. (1986). The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In *The neurology of schizophrenia* (pp. 387–405). Amsterdam: Elsevier.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
- Weinberger, D. R. (1995). Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder: a review of the concept. In S. R. Hirsch y D. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia*. London: Blackwood.
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., y Illowsky, B. P. (1988). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Archives of General Psychiatry*, 45(7), 609–615. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800310013001>
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., y Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature Neuroscience*, 9(7), 971–978. <http://doi.org/10.1038/nn1727>
- Welsh, M. C., y Pennington, B. F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology*, 4(3), 199–230. <http://doi.org/10.1080/87565648809540405>
- Welsh, M. C., Pennington, B. F., y Groisser, D. B. (1991). A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology*, 7(2), 131–149. <http://doi.org/10.1080/87565649109540483>
- Werner, F.-M., y Coveñas, R. (2015). Treatment of Bipolar Disorder according to a Neural Network. *Journal of Cytology y Histology*, 6(6). <http://doi.org/10.4172/2157-7099.1000368>
- Westerhausen, R., Kompus, K., y Hugdahl, K. (2013). Unaffected control of distractor interference in schizophrenia: A meta-analysis of incompatibility slowing in flanker tasks. *Journal of Psychiatric Research*, 47(2), 246–251. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.012>
- Whitfield-Gabrieli, S., y Ford, J. M. (2012). Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8(1), 49–76. <http://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049>
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., ... Seidman, L. J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in

- schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(4), 1279–84. <http://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Wilk, C. M., Gold, J. M., Humber, K., Dickerson, F., Fenton, W. S., y Buchanan, R. W. (2004). Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Schizophrenia Research*, 70(2), 175–186. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2003.10.009>
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., y Evans, J. (1996). Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. *Thames Valley Test Company*.
- Winstanley, C. A. (2011). The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. *British Journal of Pharmacology*, 164(4), 1301–21. <http://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01323.x>
- Wright, L., Lipszyc, J., Dupuis, A., Thayapararajah, S. W., y Schachar, R. (2014). Response inhibition and psychopathology: A meta-analysis of go/no-go task performance. *Journal of Abnormal Psychology*, 123(2), 429–439. <http://doi.org/10.1037/a0036295>
- Yuan, P., y Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: A meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 42, 180–192. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.005>
- Zacks, R., y Hasher, L. (2006). Aging and Long Term Memory: Deficits are not Inevitable. In E. Bialystock y F. Craik (Eds.), *Lifespan cognition: Mechanisms of change* (pp. 162–177). New York: Oxford Univ. Press.
- Zalla, T., Joyce, C., Szöke, A., Schürhoff, F., Pillon, B., Komano, O., ... Leboyer, M. (2004). Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 121(3), 207–217. [http://doi.org/10.1016/S0165-1781\(03\)00252-X](http://doi.org/10.1016/S0165-1781(03)00252-X)
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Hennen, J., Reich, D. B., y Silk, K. R. (2015). Axis I Comorbidity in Patients With Borderline Personality Disorder: 6-Year Follow-Up and Prediction of Time to Remission. *American Journal of Psychiatry*, 116(11), 2108–2114. Retrieved from <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.161.11.2108>
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Hennen, J., y Silk, K. R. (2004). Mental health service utilization by borderline personality disorder patients and Axis II comparison subjects followed prospectively for 6 years. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(1), 28–36. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/14744165>
- Zelazo, P. D., y Carlson, S. M. (2012). Hot and Cool Executive Function in Childhood and Adolescence: Development and Plasticity. *Child Development Perspectives*, 6(4), 354–360. <http://doi.org/10.1111/j.1750-8606.2012.00246.x>
- Zubieta, J.-K., Huguelet, P., O'Neil, R. L., y Giordani, B. J. (2001). Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Research*, 102(1), 9–20. [http://doi.org/10.1016/S0165-1781\(01\)00242-6](http://doi.org/10.1016/S0165-1781(01)00242-6)

## *2. Empirical research*

---





## 2.1. Study 1: Neuropsychology of severe mental disorders: schizophrenia, bipolar, and personality disorders

---

### 2.1.1. Introduction

Schizophrenia (SZ), Bipolar (BD), and Borderline Personality disorder (BPD) are among the mental disorders that are associated with the most severe symptoms and the poorest outcomes. SZ, BD, and BPD are currently considered as distinct diagnostic categories, both in the ICD-10 and DSM-5 (in DSM-5 BPD is included in a different diagnostic Axis).

Historically there has been an interest in understanding the commonalities and differences between the clinical manifestations of schizophrenia and bipolar disorder. On the one hand SCZ and BD have different manifestation. In this context, BD is a serious mental idisorder characterized by intermittent recurrent episodes of mania and hypomania interspersed with episodes of depression which affect thought, perception, emotion and social behavior (Merikangas et al., 2011). The disturbance of mood in BD is episodic and recurrent, cycling at varying intervals from one mood state to another. It is typically accompanied by reckless and impulsive behavior, psychotic symptoms (e.g, delusions, hallucinations and disorganized thinking) and cognitive disturbances (Sajatovic, 2005; Yatham et al., 2009).

SCZ is a chronic psychiatric disorder marked by a multiplicity of symptoms arising from almost all domains of mental functions (Bilder, Mukherjee, Rieder, & Pandurangi, 1985). These symptoms, which vary among patient creating diverse symptomatology profiles, include hallucinations, delusions, disorganized speech and behaviour, anhedonia, alogia and impaired cognitive functioning (Lieberman, Stroup, & Perkins, 2008; Sullivan et al., 2003).

On the other hand, although classification systems such as DSM-IV and ICD-10 aimed to distinguish between schizophrenia and bipolar disorders, it is a common observation in clinical practice that many patients do not fit properly into the dichotomy (Krabbendam, Arts, van Os, & Aleman, 2005). Despite the historical and current nosological distinction between BD and SZ, there is now wide evidence that these

disorders share some genetic susceptibility (Craddock & Owen, 2010), phenomenological characteristics, and epidemiology (similar ages of onset, sex distributions, and prevalence, (Bramon & Sham, 2001). Due to these commonalities, research has recently focused on comparing the neuropsychological profile of both disorders. In this line, studies indicate that bipolar patients show similar cognitive deficits than schizophrenics (although somewhat milder, suggesting the idea of a continuum between psychotic and affective disorders). These deficits involve attention, executive and verbal memory impairments, and they are present since the first episode, in euthymic phases, and not only during episodes of mania or depression, (Martínez-Arán et al., 2001) and in first-degree relatives of patients (Daban, Martínez-Arán, & Torrent, 2006). Both in schizophrenic and bipolar patients, cognitive impairment is negatively related to functional outcome (Bonnín et al., 2010), and it may worsen with increased number of episodes (Denicoff et al., 1999).

In contrast to SCZ and BD, neuropsychology of BPD has been much less investigated. BPD was first described as a disorder at the border between neurosis and psychosis (Stern, 1938). Individuals with BPD are characterized by chaotic interpersonal relationships, emotional dysregulation, and self-harm behavior. Because of this, much of the research about the mechanisms underlying BPD has focused on impulse control, decision-making and planning (Bazanis et al., 2002), and emotional biases (Wingenfeld et al., 2009). Few studies have employed standard neuropsychological tests. In one of these studies, Kunert, Druecke, Sass, and Herpertz (2003) evaluated in BPD and healthy control participants intelligence, attention, cognitive interference planning and problem solving, learning and memory. Although BPD participants had higher scores on self-report measures of aggressiveness and impulsiveness, the patients only performed more poorly than controls in interference control as measured by the Stroop test. In contrast, other studies have found deficits in BPD individuals in attention, cognitive flexibility, learning and memory (Startup et al., 2001), planning, speed of processing, and visuospatial abilities (Yee, Korner, McSwiggan, Mearns, & Stevenson, 2005). None of these deficits has been consistently replicated though (Sprock, Rader, Kendall, & Yoder, 2000). It should be noted, however, that some methodological discrepancies may limit the comparability of studies on cognitive dysfunction in BPD (e.g., use of very different neuropsychological tests and experimental designs across studies (Bortolato, Miskowiak, Kehler, Vieta, & Carvalho, 2015). Hence, evidence regarding cognitive deficits in BPD is mixed. Moreover, there are no studies so far that compare neuropsychological deficits in BPD and other severe mental disorders such as SCZ and BD.

The aim of the present study was to explore commonalities and differences among the neuropsychology profiles of patients with SCZ, BD and BPD. Although individuals with BPD have been typically considered to be cognitively preserved, the presence of psychotic and affective symptoms in most BPD individuals, and their poor global functioning, would suggest some common underlying mechanisms between the three disorders. From this idea, we explored cognitive functioning in SCZ, BD and BPD with some brief neuropsychological tests. In line with the most documented deficits in SCZ, we focused on attention, memory, language, and executive functions. Our study was based on the hypothesis that patients who suffer from severe mental disorders will share cognitive impairments when compared with a healthy matched group. However, the absence of studies that compare patients with these three disorders prevent us from delineating more specific hypothesis.

### **2.1.2. Methods**

#### *Participants*

The patients groups were composed from 58 individuals attending the Mental Health Day Centre of St Agustín Hospital in Linares. The patients samples included: 20 patients diagnosed with Schizophrenia, 18 with Bipolar disorder and 20 with Borderline Personality disorder, according to DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994). Eighteen demographically matched healthy volunteers were also recruited from the family members of the clinical and research staff. Care was taken that none of the control participants had family members with history of mental disorders. Participants from all groups who met the following criteria were included: 1) age 21 to 60 years; 2) no history of serious neurological or endocrine disorder; 3) no concurrent diagnosis of substance abuse; 4) no history of developmental disability; 5) ability to sign informed consent; and 6) normal or corrected vision. The present study was approved by the ethics committee of the hospital. Written informed consent was obtained from each participant. All patients were taking medications at the time of testing, with good compliance. At the time of testing, all patients were taking antipsychotic medications with good compliance. Most of the patients were receiving atypical neuroleptic medications, usually risperidone, olanzapine, or clozapine, whereas the rest were receiving typical neuroleptic medications, usually haloperidol.

Demographic data of participants are presented in Table 5. Results of the Analyses of Variance (ANOVA) for independent samples showed that there were no significant differences between patients and controls on educational level and age ( $ps > .05$ ).

**Table 5.** Demographic data of patients and controls.

	SCZ patients	BD patients	BPD patients	HC
N	20	18	20	18
Females	4	8	8	8
Age, Mean (SD)	35.8 (9.8)	40.7 (10.1)	38 (10.1)	37.2 (5.4)
Education, Mean (SD)	2.8 (0.9)	2.6 (0.8)	2.46(0.7)	2.8 (0.6)

*Notes:* SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder; HC = healthy controls. Mean educational level was measured on a scale from 1 to 5 where 1 meant no formal education, but he/she can read and write, 2 meant 8 years of formal education; 3 meant 12 years of formal education; 4 meant 15 years of formal education; and 5 meant 17 years of formal education.

### *Clinical assessment*

All patients had a DSM-IV diagnosis of SCZ, BP or BPD based on the structural clinical interview. The Spanish version (Peralta & Cuesta, 1994) of The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay, Fiszbein, & Opler, 1987) was used to assess psychopathology. The Global Assessment of Functioning (GAF; Hall, 1995) was used to quantify the social, occupational, and psychological functioning of patients.

### *Procedure*

Participants were tested individually in a quiet room during a session lasting about 45 minutes. In order to avoid practice and weariness effects, the order for the administration of the tasks was counterbalanced between participants.

### *Materials*

Tests were selected to cover attention and motor speed, short-term and working memory, language, semantic memory, and executive function.

- Trail Making Test (TMT; Reitan, 1958). In part A participants are asked to connect a set of numbers. Time employed is a measure of attention and motor speed. In part B participants are asked to connect numbers and letters alternatively. Time employed is considered as an index of mental flexibility (and executive function) in clinical settings.
- Spatial Span Subtests from the Wechsler Memory Scale (WMS-IV; Wechsler, 2009). In the forward part, participants are required to repeat a mixed array of localizations in the same order. In the backward part, participants are required to repeat a mixed array of localizations in the backward order. The score in the forward part is considered as an index of short-term memory, whereas the score in the backward part is classically considered as an index of working memory.
- Vocabulary subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV; Wechsler, 2008). The test requires giving brief and precise definitions to concrete and abstract words presented in an order of increasing difficulty. The score in this test is considered an index of semantic memory and organization of language.
- Boston Naming Test, Second Edition (BNT; Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983). The test is a measure of expressive language in which participants are required to name a series of pictures of increasing difficulty.
- Phonological fluency (PF) and semantic fluency (SF), from the Barcelona test (Peña-Casanova, 2005). In the PF test participants are demanded to say as many words as possible beginning with the letter P in 3 minutes. They are instructed to exclude proper nouns and the same word with a different suffix. In the SF test participants are required to name as many animals as possible in 1 minute. The total number of words generated is used as a measure of PF and SF. This test is usually employed to measure executive function in clinical settings.

### *Statistical analyses*

Three different analyses were performed: 1) In order to compare psychopathology and global function across the diagnostic groups, one-way ANOVAs were carried out with the three groups of patients (SCZ, BD, and BPD) as the factor and scores in the PANSS and GAF scales as dependent variables. 2) One-way ANOVAs with the four groups (SCZ, BD, BPD and HC) as the independent variable were conducted on the scores in each neuropsychological test as the dependent variables. When group differences were observed, planned comparisons were used to identify the source of the effects. 3) Finally, we also

performed Pearson correlations between neuropsychological scores and psychopathological and functioning scores in order to explore whether the neuropsychological condition of the patients were associated with their symptomatology or global functioning. Bonferroni corrections were used for multiple comparisons.

### 2.1.3. Results

#### *Clinical features*

We compared symptomatology, global functioning and disorder duration in the three clinical groups (see Table 6). Specifically, three one-way analyses of variance (ANOVAs) were carried out with group as the independent variable, and the PANSS and GAF scores and the illness duration (in years) as dependent variables.

**Table 6.** Mean values (and standard deviations) on the clinical measures for the three groups of patients.

	SCZ	BD	BPD
Illness duration (years)	15.8(8.2)	16.4(9.1)	15.6 (6.2)
PANSS POSITIVE	17.3 (5.2)	11.5(1.2)	12.3(3)
PANSS NEGATIVE	17.5(5.4)	15.7(6.5)	13.5(6)
PANSS GENERAL	32(8.4)	32.6(6.8)	34.8(5.8)
GAF	41.5(11.2)	55.2(14.5)	46.1(17)

*Note:* SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder.

In terms of symptomatology, the clinical groups did not differ in the general PANSS scores,  $F(2,56) < 1$ ,  $\eta_p^2 = .002$ . However, they differed in positive,  $F(2,56) = 8.35$ ,  $MSE = 209.9$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .18$  and negative symptoms  $F(2,56) = 3.59$ ,  $MSE = 132.6$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .10$ . Bonferroni comparisons showed differences between SCZ patients and the other two groups (BD and BPD) in positive and negative symptoms. There were no significant differences between the BD and BPD patients. Thus, SCZ patients exhibited more severe positive and negative symptoms than both BD and BPD patients.

As for global functioning, there was also a reliable effect of group,  $F(2,56) = 5.76$ ,  $MSE = 1043$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .39$ , which was essentially accounted for by the difference between SCZ and BD patients. The BPD group showed global functioning scores that were halfway between the other two groups (see Table 6).

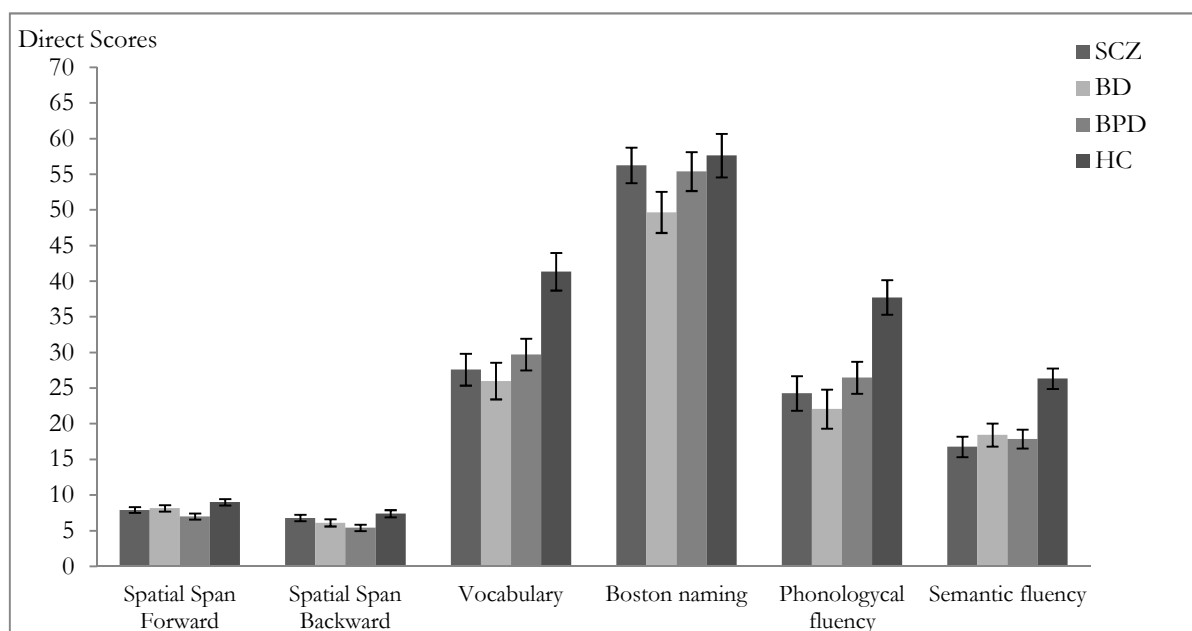
There were no significant differences among the groups regarding illness duration,  $F(2,56) < 1$ ,  $\eta_p^2 = .001$ .

#### *Neuropsychological assessment*

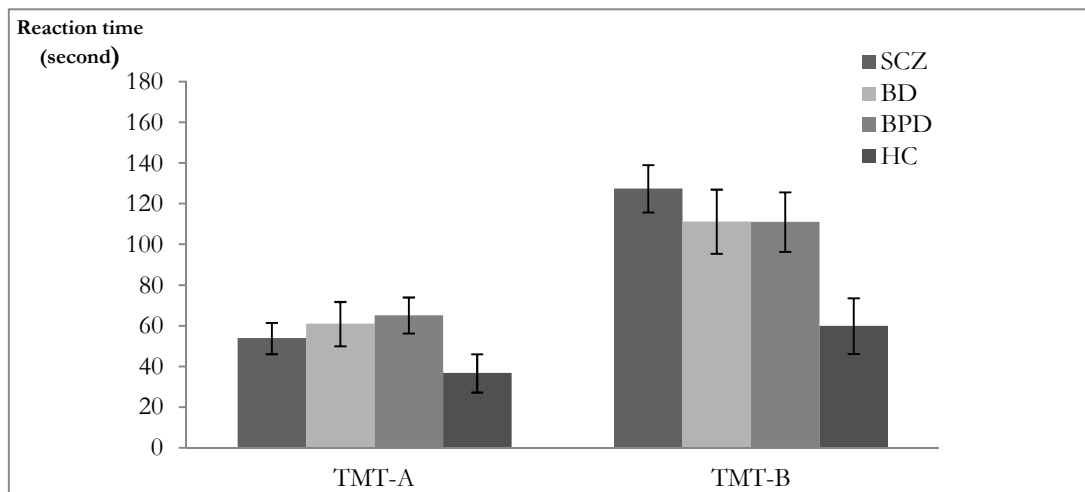
Analyses failed to show differences among the four groups in the Boston Naming Test,  $F(3,73) < 1$ ,  $\eta_p^2 = .003$  (see Figure 7); and in the Trial Making Test-A,  $F(3,73) < 1$ ,  $\eta_p^2 = .002$  (Figure 8).

There were however a reliable effect of group in the Trial Making Test-B,  $F(3,73) = 4.56$ ,  $MSE = 6641$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .40$  (Figure 8), the spatial span forward test,  $F(3,73) = 3.55$ ,  $MSE = 13.51$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .10$ , the spatial span backward test,  $F(3,73) = 3.14$ ,  $MSE = 14.85$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .19$ , vocabulary,  $F(3,73) = 7.28$ ,  $MSE = 906.4$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .52$ ; PF,  $F(3,73) = 7.85$ ,  $MSE = 830.6$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .44$  and in SF,  $F(3,73) = 9.31$ ,  $MSE = 346.1$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .31$  (Figure 7). Post-hoc analyses showed that the above-described differences were always due to the healthy controls performing significantly better than each of the patients groups (SCZ, BD and BPD) in all tests ( $p < .01$ ). The only statistically significant difference among the three patients groups concerned scores in the spatial span backward test  $F(3,73) = 4.64$ ,  $MSE = 21.94$ ,  $p < .05$ , so that the SCZ group outperformed the BPD group.

**Figure 7.** Mean of direct scores in the neuropsychological tests of healthy controls (HC) and patients with schizophrenia (SCZ), bipolar disorder (BD), and borderline disorder (BPD). Error bars represent standard errors of mean.



**Figure 8.** Mean reaction times in the trail making test (TMT) for patients with schizophrenia (SCZ), bipolar disorder (BD), borderline disorder (BPD) and healthy controls (HC). Error bars represent standard errors of mean.



Finally, we wanted to explore whether performance on the neuropsychological tests was associated with the severity of symptoms, the presence of specific clusters of symptoms or their global functioning. Thus, we performed Pearson correlation analyses between PANNS total scores, cluster of symptoms scores, GAF scores, and scores on the neuropsychological tests. Reliable correlations were found between GAF scores on the SF test ( $r = .58, p < .05$ ); and between PANSS scores and SF scores ( $r = -.57, p < .05$ ) (see Table 7)

**Table 7.** Pearson correlation coefficients ( $r$ ) between the scores from the working memory tasks and those from the clinical assessment (symptomatology: PANNS and global functioning: GAF).

	PANNS			GAF
	General Symptoms	Positive Symptoms	Negative Symptoms	
Spatial Span Forward	-.24	-.12	-.11	-.25
Spatial Span Backward	.09	.20	-.28	-.07
Vocabulary	-.20	.00	-.15	.13
Boston naming	-.37	.30	.18	.02
Phonological fluency	-.22	.04	-.14	.11
Semantic fluency	.58*	-.24	.06	-.58*
TMT-A	.22	-.42	-.25	.15
TMT-B	-.23	.27	.21	-.11

\*  $p < .001$



### **2.1.4. Discussion**

The main purpose of this report was to examine the neuropsychological profile from different groups of patients with severe mental disorders. To this end, we compared SCZ, BD and BPD patients in different cognitive domains (attention and motor speed, short-term memory, working memory, language, semantic memory, and executive function). We found that, despite differences in the diagnostic categories, patients with a severe mental disorder (SCZ, BD, or BPD) exhibited a common pattern of deficits and preserved cognitive domains. The three groups of patients showed lower performance than the healthy control group in spatial working memory, semantic memory and executive functions. However, they exhibited preserved performance in attention, motor speed and language (naming). These findings are congruent with clinical observations that people with a severe mental disorder, independent on the diagnoses, show similar cognitive and functional deficits (Gold, Goldberg, McNary, Dixon, & Lehman, 2002; A. Martínez-Arán et al., 2001; Tabarés-Seisdedos et al., 2008) .

As we mentioned before, memory and executive deficits in SCZ are well documented (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999; Wobrock et al., 2009), and previous research has shown similar cognitive deficits in SCZ and BD patients (although the deficits are quantitatively less severe in BD) (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009b; Krabbendam et al., 2005), suggesting even common altered brain regions underlying both disorders (Yu et al., 2010). To our knowledge, however, this is the first study comparing cognitive functioning in psychotic, affective and personality disorders. Our results indicate that cognitive deficits are generally related with mental disorders, with no specific impairments across them. However, the nature of this relationship cannot be specified with the present data. Thus, it is possible that cognitive decline precedes and/or causes functional decline, but it is also plausible that some outcomes associated with the severity of a mental disorder (lack of occupation, isolated lives...) precede and/or cause the cognitive deterioration. It could even be that these two scenarios coexist (Green, 1996; Harvey et al., 1999; Savilla, Kettler, & Galletly, 2008).

We only found a significant correlation between general functioning (as measured with the GAF scale), general symptomatology (as measured with the PANSS scale) and executive functioning (as measured with the SF test). Hence, we failed to observe reliable correlations between symptomatology and neuropsychological performance. However, the

small size of our sample prevents us for drawing any strong conclusion regarding relations between symptoms and cognition.

The present results are novel and thus need independent replication, ideally with a larger sample size. Moreover, several limitations of the study should be pointed out. As we mentioned, all the patients tested have a severe disorder, and they are in need of partial hospitalization. Future research should address whether results extend to patients with a less severe variety of the disorders. In addition, due to the small sample size, we could not control for comorbid disorders and symptoms. All our BD patients were euthymic, but some of them presented psychotic symptoms; and most BPD patients suffer from a wide variety of psychotic and affective symptoms and comorbid disorders.

In conclusion, we present a first report of neuropsychological performance from three distinct diagnostic groups. Extension of this work with larger samples will help to delineate the specific features associated with the observed cognitive deficits.

## 2.1.5. References

- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(9), 1358-1366. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1999-11374-007>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (American Psychiatric Association, Ed.) (5 th). Washington DC: American Psychiatric Association. <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (A. P. Association, Ed.) (4 th). Washington D.C.
- Bazanis, E., Rogers, R. D., Dowson, J. H., Taylor, P., Meux, C., Stanley, C., ... Sahakian, B. J. (2002). Neurocognitive deficits in decision-making and planning of patients with DSM-III-R borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, *32*(8), 1395-1405. <http://doi.org/10.1017/S0033291702006657>
- Bilder, R. M., Mukherjee, S., Rieder, R. O., & Pandurangi, A. K. (1985). Symptomatic and Neuropsychological Components of Defect States. *Schizophrenia Bulletin*, *11*(3), 409-419. <http://doi.org/10.1093/schbul/11.3.409>
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *121*(1-2), 156-160. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *The British Journal of Psychiatry: The*

- Journal of Mental Science*, 195(6), 475–82. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.055731>
- Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Khler, C. A., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 3111. <http://doi.org/10.2147/NDT.S76700>
- Bramon, E., & Sham, P. C. (2001). The common genetic liability between schizophrenia and bipolar disorder: A review. *Current Psychiatry Reports*, 3(4), 332–337. <http://doi.org/10.1007/s11920-001-0030-1>
- Craddock, N., & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 196(2), 92–5. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.073429>
- Daban, C., Martinez-Aran, A., & Torrent, C. (2006). Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychotherapy Psychosomatic*, 75(2), 72–84.
- Denicoff, K. D., Ali, S. O., Mirsky, A. F., Smith-Jackson, E. E., Leverich, G. S., Duncan, C. C., ... Post, R. M. (1999). Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 56, 67–73.
- Gold, J. M., Goldberg, R. W., McNary, S. W., Dixon, L. B., & Lehman, A. F. (2002). Cognitive Correlates of Job Tenure Among Patients With Severe Mental Illness. *American Journal of Psychiatry*, 159(8), 1395–1402. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.8.1395>.
- Green, M. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321. <http://doi.org/10.1176/ajp.153.3.321>
- Hall, R. C. W. (1995). Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*, 36(3), 267–75. [http://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71666-8](http://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71666-8)
- Harvey, P. D., Silverman, J. M., Mohs, R. C., Parrella, M., White, L., Powchik, P., ... Davis, K. L. (1999). Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biological Psychiatry*, 45(1), 32–40. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00273-X](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00273-X)
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *Boston naming test 2nd edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276. <http://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Krabbendam, L., Arts, B., van Os, J., & Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review. *Schizophrenia Research*, 80(2), 137–149. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2005.08.004>
- Kunert, H. J., Druecke, H. W., Sass, H., & Herpertz, S. (2003). Frontal lobe dysfunctions in borderline personality disorder? Neuropsychological findings. *Journal of Personality Disorders*, 17, 497–509.
- Lieberman, J., Stroup, T., & Perkins, D. (2008). *Tratado de Esquizofrenia*. (A. Médica, Ed.). Barcelona.
- Martínez-Arán, A., Penadés, R., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., ... Gastó, C. (2001). Executive Function in Patients with Remitted Bipolar Disorder and Schizophrenia and Its Relationship with Functional Outcome. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71(1), 39–46.

<http://doi.org/10.1159/000049342>

- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Peña-Casanova, J. (2005). *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica, Maleta: Test Barcelona Revisado*. Madrid: Masson.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr*, 221, 71–177. Retrieved from <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/433/pdf/8-panss.pdf>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276.
- Sajatovic, M. (2005). Bipolar disorder: disease burden. *American Journal Managed Care*, 11(3), 80–84.
- Savilla, K., Kettler, L., & Galletly, C. (2008). Relationships Between Cognitive Deficits, Symptoms and Quality of Life in Schizophrenia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(6), 496–504. <http://doi.org/10.1080/00048670802050512>
- Sprock, J., Rader, T. J., Kendall, J. P., & Yoder, C. Y. (2000). Neuropsychological functioning in patients with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 56(12), 1587–1600. [http://doi.org/10.1002/1097-4679\(200012\)56:12<1587::AID-9>3.0.CO;2-G](http://doi.org/10.1002/1097-4679(200012)56:12<1587::AID-9>3.0.CO;2-G)
- Startup, M., Heard, H., Swales, M., Jones, B., Williams, J. M., & Jones, R. S. (2001). Autobiographical memory and parasuicide in borderline personality disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 40, 113–120.
- Stern, A. (1938). Borderline group of neuroses. *The Psychoanalytic Quarterly*, 7, 467–489.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., Neale, M. C., S, M., T, P., J, L., ... M, W. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., ... Marder, S. R. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 286–99. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
- Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition* (4 th). San Antonio, TX: Pearson.
- Wechsler, D. (2009). *Wechsler Memory Scale—Fourth Edition* (4 th). San Antonio, TX: Pearson.
- Wingenfeld, K., Mensebach, C., Rullkoetter, N., Schlosser, N., Schaffrath, C., Beblo, T., & Driessen, M. (2009). Attentional bias to personally relevant words in borderline personality disorder is strongly related to comorbid posttraumatic stress disorder. *Journal of Personality Disorders*, 23, 141–155.
- Wobrock, T., Ecker, U. K. H., Scherk, H., Schneider-Axmann, T., Falkai, P., & Gruber, O. (2009). Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4–2), 442–451. <http://doi.org/10.1080/15622970701849986>

- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Schaffer, A., Parikh, S. V., Beaulieu, S., O'Donovan, C., ... Kapczinski, F. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders*, *11*(3), 225–55. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00672.x>
- Yee, L., Korner, A. J., McSwiggan, S., Meares, R. A., & Stevenson, J. (2005). Persistent hallucinosis in borderline personality disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *46*, 147–154.
- Yu, K., Cheung, C., Meikej, L., Li, Q., Chua, S., & McAlonan, G. (2010). Are Bipolar Disorder and Schizophrenia Neuroanatomically Distinct? An Anatomical Likelihood Meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, *189*(4), 1–11.



## 2.2. Study 2. Interference control commonalities in patients with schizophrenia, bipolar disorder and borderline personality disorder

---

### 2.2.1. Introduction

Neurocognitive impairment is a core feature of schizophrenia (SCZ) and other severe mental conditions such as bipolar disorder (BD). There is now a wealth of evidence that these disorders share some genetic susceptibility (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2006; Craddock & Owen, 2010; Purcell et al., 2009) as well as phenomenological characteristics and epidemiology (similar ages of onset, sex distributions, and prevalence) (Bramon & Sham, 2001; Castle, Wessely, & Murray, 1993; Smith & Weissman, 1992). Because of these commonalities, recent research has focused on comparing the neuropsychological profiles of both disorders, and shared impairments have been documented in a number of cognitive domains, such as executive functioning (Pradhan, Chakrabarti, Nehra, & Mankotia, 2008; Schretlen et al., 2007). Cognitive impairments in patients with SCZ and BD are resistant to antipsychotic medication, they appear from the first episode and are stable across the course of the illness (Barrett, Mulholland, Cooper, & Rushe, 2009; Martínez-Arán et al., 2002), and they are observed in individuals at high risk (i.e., first-degree relatives) (Antila et al., 2009; Bora et al., 2009; Daban et al., 2006). Furthermore, cognitive impairment, both in SCZ and BD patients, is negatively related to functional outcomes (Bonnín et al., 2010), with this becoming more evident as the number of episodes increases (Denicoff et al., 1999). Along these lines, because BD patients show cognitive deficits that are similar, though somewhat milder, to those observed in people diagnosed with SCZ, some authors have suggested the idea of a continuum between psychotic and affective disorders (van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul, & Krabbendam, 2009).<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>The study included in this section corresponds to the content of the paper published as Lozano, V., Soriano, M. F., Aznarte, J. I., Gómez-Ariza, C. J., & Bajo, M. T. (2016). Interference control commonalities in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and borderline personality disorder. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 38(2), 238-250.

Neuroimaging and neurophysiological studies have also revealed similarities between SCZ and BD patients (Jahshan et al., 2012; Kaur et al., 2012). Some neuroimaging studies have shown that schizophrenia entails abnormal connectivity between the prefrontal cortex (PFC) and other structures such as the temporal lobes, the thalamus, and the striatum (Cole, Anticevic, Repovs, & Barch, 2011). Similarly, it has been reported that patients with BD exhibit reduced functional connectivity between the medial PFC and the rest of the PFC as well as between the amygdala and the dorsolateral PFC (Anticevic et al., 2013). More importantly, this PFC dysfunction has been specifically associated with a liability to delusions and hallucinations irrespective of diagnosis (Strakowski et al., 2011; Townsend et al., 2013), and is thought to mediate in executive functioning deficits in SCZ (e.g., Perlstein, Dixit, Carter, Noll, & Cohen, 2003).

Executive functioning refers to a variety of processes thought to be in charge of regulating and adjusting goal-directed behaviour (e.g., Burgess, 1997; Jurado & Rosselli, 2007; Miyake et al., 2000); and dysfunctions in this capacity have been well documented in schizophrenia (for meta-analyses see Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, & Clare, 2005 and Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001; but see Westerhausen et al., 2013). SCZ patients have been shown to have impairments in rule generation and selection (Kerns, Nuechterlein, Braver, & Barch, 2008), working memory and inhibitory control (Chan et al., 2010; Soriano, Jiménez, Román & Bajo, 2009a, 2009b).

Patients diagnosed with BD have also been shown to exhibit deficits in executive functions such as set-shifting and response inhibition (Bora et al., 2009; but see Rubinsztein, Michael, Paykel, & Sahakian, 2000). Interestingly, a study comparing executive functioning in people with SCZ and BD using a variety of neuropsychological tests showed that both groups exhibited a similar pattern of executive deficits, albeit quantitatively more marked in SCZ patients (Martínez-Arán et al., 2002).

More recently, neurocognitive research has also been interested in borderline personality disorder (BPD). Individuals diagnosed with BPD are characterised by chaotic interpersonal relationships, emotional dysregulation and self-harm behaviour, and some of these symptoms have been associated with abnormalities in the fronto-limbic network (Salavert et al., 2011). Hence, much of the research on the mechanisms underlying BPD has focused on impulse control, decision-making (Bazanis et al., 2002) and emotional biases (Scott et al., 2013). For example, some studies have looked at response inhibition as a cognitive correlate of the impulsive behaviour frequently exhibited by these patients,



while some have reported impairment in the ability to inhibit prepotent responses (Hagenhoff et al., 2013; Rentrop et al., 2008).

Of relevance here, impairment in executive functions has been related to poor outcomes and global functioning in psychiatric patients (Melcher et al., 2014), who usually show reduced ability to maintain social networks or employment, thus utilising a considerable amount of mental-health and community resources (Goin, 2001; Huxley & Baldessarini, 2007; Martino et al., 2009; San, Ciudad, Álvarez, Bobes, & Gilaberte, 2007; Tuulio-Henriksson et al., 2011). While different factors have shown to be associated with poor outcomes in schizophrenia and bipolar disorders, there is ample evidence that cognitive dysfunctions usually underlie poor functioning (Martinez-Aran et al., 2007; Nasrallah, Keefe, & Javitt, 2014). In a recent review, Díaz-Caneja et al. (2015) reported that premorbid difficulties at baseline correlate with worse outcomes in patients displaying early-onset psychosis, with lower intelligence being a good predictor of diagnostic outcome of schizophrenia. Although this issue has not been investigated in BPD so far, poor global functioning in this population might be associated with cognitive difficulties as well as with poor premorbid social and occupational adjustment. In this work, we hypothesise that poor outcomes in SCZ, BD and BPD may be related to similar executive deficits across these disorders. However, whereas cognition has been widely explored in SCZ and, somewhat less, in BD patients, few studies have dealt with this issue in people diagnosed with BPD. More importantly, to our knowledge, no studies to date have compared the same cognitive functions in all three groups of patients. To fill this gap, the present research explores interference control, that is, the ability to select relevant information or responses in disfavour of competing irrelevant information or behavioural tendencies in people diagnosed with SCZ, BD and BPD. Whilst theoretical models of executive functions differ in the specification and number of component processes (e.g., Miyake et al., 2000; Smith et al., 1999), many of these models include the ability to deal with interference as a core component of executive functioning. Importantly, given that interference may arise either from prepotent memories/responses or from distracting information in the environment (Friedman & Miyake, 2004; Nigg, 2000; Verbruggen, Liefvooghe, & Vandierendonck, 2005; Westerhausen et al., 2013), the aim of this study was to compare SCZ, BD and BPD patients in terms of interference control over semantic memory and distracting perceptual information. The ability to control interference from semantic memory was assessed using the Hayling Sentence Completion Test (HSCT) (Burgess & Shallice, 1997), where participants must complete a set of incomplete sentences with totally unrelated/unsuitable

words. Whereas previous studies using the HSCT have reported differences in executive control between SCZ and healthy controls (e.g., Joshua, Gogos, & Rossell, 2009), the findings regarding BD patients are mixed (Stoddart, Craddock, & Jones, 2007; Wang et al., 2013). However, to our knowledge, no study has used the HSCT with BPD patients.

To assess resistance to distracting, perceptual information, we used the flanker task introduced by Friedman and Miyake (2004). In a typical flanker procedure (Eriksen & Eriksen, 1974), participants have to identify a target that is presented on its own or with incompatible-response items flanking it. Whereas the ability to resist distracting information seems not to be substantially affected in people diagnosed with SCZ (for a meta-analysis see Westerhausen et al., 2013) and BD (McClure et al., 2005; Sax, Strakowski, McElroy, Keck, & West, 1995), research on BPD is scarce, with the only study addressing this issue showing more susceptibility to distraction for BPD than normal controls (Posner et al., 2002).

Based on previous findings, we expected SCZ patients to exhibit comparable performance to controls in the flanker task but poorer performance in the HSCT. In addition, we hypothesised that this profile of deterioration in SCZ would extend to BD and BPD patients, thus indicating a common cognitive-impairment profile across disorders.

### **2.2.2. Methods**

#### *Participants*

Fifty-nine adults attending the Mental Health Day Centre at St Agustín Hospital in Linares participated in the study. The sample comprised 20 patients diagnosed with SCZ, 19 with BD and 20 with BPD, according to DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994). Nineteen demographically matched healthy volunteers were also recruited from family members of the clinical and research staff. Care was taken to ensure that none of the control participants had family members with a history of mental illness. Participants from all groups who met the following criteria were included: 1) aged 21 to 60 years; 2) no history of serious neurological or endocrine disorder; 3) no concurrent diagnosis of substance abuse; 4) no history of developmental disability; 5) ability to sign informed consent; and 6) normal or corrected vision. We did not exclude patients with comorbid disorders unless they had a concurrent diagnosis of substance abuse at the

moment of testing. The rationale behind this decision is that BPD is characterised by especially high rates of comorbidity with other clinical and personality disorders (Paris, 2005). Hence, such exclusion criteria would have generated a very small and non-representative sample, in particular for BPD patients. Demographic data of participants are presented in Table 8. Educational level was measured on a scale of 1 to 5, where 1 means no formal education but he/she can read and write, and 5 means more than 15 years of formal education. A one-way analysis of variance (ANOVA) on educational level showed no differences among groups,  $F(3,74) < 1$ . A similar analysis on age showed a marginally significant effect of group,  $F(3,74) = 2.53$ ,  $MSE = 180$ ,  $p = .06$ . Tukey comparisons revealed only a significant difference between SCZ and BD regarding age ( $p = .04$ ).

**Table 8.** Demographic data of patients and controls.

	SCZ	BD	BPD	HC
N	20	19	20	19
Females	5	8	8	8
Age	35.8 (9.8)	40.7 (10.1)	38 (10.1)	37.2 (5.4)
Education	2.8 (.93)	2.6 (.8)	2.6 (.7)	2.8 (.6)

Note: SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder; HC = healthy controls

The Ethics Committee at St Agustín Hospital approved this study, and all participants gave their written informed consent to participate. All patients were taking medication at the time of testing, with good compliance. The majority were receiving atypical antipsychotics and/or anxiolytics and, to a lesser extent, mood stabilisers, antidepressants and/or typical antipsychotics (see Table 9).

**Table 9.** Number of patients from each group taking different types of medication.

	Without medication	Atypical antipsychotics	Typical antipsychotics	Mood stabilisers	Antidepressants	Anxiolytics
SCZ (n=20)	1	19	1	3	6	13
BD (n=19)	0	13	1	13	10	14
BPD (n=20)	0	11	0	1	17	16

Note: SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder

*Clinical assessment*

The psychiatrist or clinical psychologist in charge of each patient confirmed the diagnosis during a clinical interview. The Spanish version (Peralta & Cuesta, 1994) of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987) was used to assess psychopathology. The Global Assessment of Functioning (GAF) scale was used to quantify the social, occupational and psychological functioning of patients (GAF; Hall, 1995).

*Procedure*

Participants were tested individually in a quiet room during a session lasting about 45 minutes. The order of task administration was counterbalanced across participants to avoid practice and tiredness effects. Computerised tasks were presented on a PC-compatible computer interfaced with a 14-inch SVGA colour monitor using E-Prime software version 1.0 (Schneider, Eschmann, & Zuccolotto, 2002). Participants were seated in front of the computer screen at a viewing distance of approximately 70 cm.

*Experimental tasks*

- **Hayling test**

The Hayling test (HSCT) (Burgess & Shallice, 1997) was used to evaluate resistance to interference from semantic memory. This test consists of two parts, each containing 15 incomplete sentences, with the last word missing. Part A is used as a control condition, as participants are instructed to complete the sentences with an appropriate word. In part B participants are asked to complete the sentences with a semantically irrelevant/incongruent word. Three different types of error may emerge from Part B. Type A errors are made when sentences are completed using the constrained/predicted word; type B errors are committed when sentences are completed with a word that is semantically related to the predicted word; finally, type C errors are omissions. Part B may be thought of as a condition of resistance to semantic interference since sentences create a very strong context that activates the mental representation of the missing word. Hence, the greater the ability to suppress this representation, the greater the ability to produce an alternative, unrelated word. We created a Spanish version of this task for the current study, partially adapting the Spanish version devised by Abusamra and colleagues (Abusamra, Miranda, & Ferreres, 2007).

Sentences were presented auditorily. In the control condition, participants were instructed to listen to the sentences and complete each one aloud with the appropriate word as quickly as possible. In the interference condition, participants were asked to finish each sentence promptly with a word that was completely unrelated to it and nonsensical in the context of that sentence. For example, in the sentence “On the first line write down your...” participants should avoid putting “name”, “number”, “pencil”, “sheet”, or any other word closely connected with the context of the sentence. If a participant came up with an erroneous response, the examiner repeated the instructions and told the participant that his or her response was too closely related to the sentence. Two examples were given to participants prior to commencing each condition. The experimenter wrote down the responses. No time limit was given for responding.

- **Flanker task**

Participants were asked to respond as fast and as accurately as possible to a central letter on the screen. They were instructed to press a left key when the target letter was S or C and a right key when the target letter was H or K. The task comprises four different types of trials depending on whether the central letter is presented in isolation or flanked by compatible or incompatible response letters (see Friedman & Miyake, 2004): simple trials (no flanked targets-control condition) (e.g., H); congruent trials (flankers and targets are the same item (e.g., HHHHHHH)); compatible response trials (target and flankers are associated with the same response (e.g., KKKHKKK)); and incompatible response trials (target and flankers are associated with different responses (e.g., SSSHSSS)).

Overall, the task contained a set of 80 trials, with 20 trials for each experimental condition appearing in random order subject to two constraints: first, the same condition did not occur in more than 3 successive trials; and second, the target in a given trial had not been a flanker in the previous trial. For each trial, a 1,000 ms blank screen preceded a 500 ms fixation point; subsequently, the stimuli, printed in black on a white background, remained on the screen until the participant responded by pressing a key. The whole set of trials were divided into three blocks to allow participants to take some breaks during the task. Twenty trials were set aside for practice before running the testing phase.

Following Friedman and Miyake (2004), the difference in RT between the simple and incompatible response conditions was used as a dependent variable.

### 2.2.3. Results

#### *Clinical features*

First, we performed analyses to compare symptomatology, global functioning and illness duration among the three clinical groups (see Table 10). Specifically, one-way ANOVAs with the three groups of patients as a factor were carried out on the PANSS, GAF scores and illness duration.

**Table 10.** Mean values (and standard deviations) on the clinical assessment for the three groups of patients.

	SCZ	BD	BPD	Significant comparisons*
Illness duration (years)	12.7 (8.8)	18.1 (9.9)	14.6 (7.7)	None
PANSS POSITIVE	17.6 (6.1)	11.6 (3.4)	11.5 (3.9)	SCZ > BD; SCZ > BPD
PANSS NEGATIVE	18.2 (6.3)	15.8 (6.4)	13.0 (5.7)	SCZ > BPD
PANSS GENERAL	33.4 (8.6)	32.9 (6.6)	33.7 (6.2)	None
GAF	38.2 (12.4)	54.5 (15.6)	48.6 (16.7)	SCZ < BD

*Note:* SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder\* $p < .05$

According to the PANSS, 23% of patients with SCZ, 5% of BD patients, and 10% of BPD patients in our sample suffered from both hallucinations and delusions (score of 10 or more on these items).

Whereas the clinical groups showed statistically similar General PANSS scores,  $F(2,56) < 1$ ,  $\eta_p^2 = .002$ , they differed in Positive,  $F(2,56) = 8.35$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .28$ , as well as Negative PANSS scores,  $F(2,56) = 3.59$ ,  $p = .05$ ,  $\eta_p^2 = .10$ . Post-hoc Bonferroni comparisons (see Table 10) indicated that SCZ patients suffered from more severe positive symptoms than both BD and BPD patients. Negative symptoms were also more severe in SCZ patients than in BPD, and intermediate in BD. This is not surprising given that the PANSS is a scale designed to measure psychopathology in psychotic disorders.

As for global functioning, there was also a statistically significant effect of Group,  $F(2,56) = 5.76$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .18$ , which essentially accounted for the difference between SCZ and BD patients. BPD patients yielded a global functioning score that was intermediate between BD and SCZ patients (see Table 10).

There were no significant differences among the groups regarding illness duration,  $F(2,56) < 1$ .

- **Hayling test**

The rate of correct responses was used as the main dependent measure in this task. Table 11 shows the mean rates of correct responses in each condition for each group.

An analysis of covariance (ANCOVA) with age as a covariate was used to examine differences in performance, since previous studies have shown that, especially in patients with BD and SCZ, cognitive impairment may increase with age (Aprahamian, Ladeira, Diniz, Forlenza, & Nunes, 2014; Loewenstein, Czaja, Bowie, & Harvey, 2012). The analysis included group (schizophrenia, bipolar, borderline and controls) as an independent variable and an interference index as the dependent variable. The index was calculated for each participant by subtracting his/her rate of correct responses in the control condition and in the suppression condition and dividing them by correct responses in the control condition. Hence, greater values in this index indicate more interference. The ANCOVA showed a marginally significant relationship between age and performance ( $p = .08$ ) and a significant effect of Group,  $F(3,74) = 16.25$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .40$ . Post-hoc analyses with Tukey comparisons showed that the control group differed from each and every group of patients ( $ps < .01$ ), and that the three groups of patients did not differ one from the other.

To better characterise the responses provided by participants, we also analysed the nature of errors in the interference trials. Thus, for each group, we encoded the mean number of target words and context-related words incorrectly given as responses and the mean omission errors (see Table 11). A Group x Type of Error ANOVA showed a significant interaction,  $F(6,138) = 2.39$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .09$ . Follow-up analyses were performed for each type of error with all showing main effects of Group ( $ps < .01$ ). Pair-wise comparisons revealed that the interaction was due to the fact that context-related errors showed significant differences between each patient group and the healthy controls ( $ps < .01$ ), whereas for target and omission errors the only statistically significant differences concerned BD patients and controls ( $p < .01$ ).

**Table 11.** Mean rates (and standard deviations) of correct responses in the control and interference conditions and mean number of type of errors as a function of group in the HSCT.

Correct responses	SCZ	BD	BPD	HC
Control condition	.97 (.08)	.96 (.06)	.92 (.12)	1.00 (.00)
Interference condition	.44 (.17)	.40 (.21)	.51 (.21)	.83 (.16)
Interference index	.54	.58	.45	.17
Type of errors				
Target	1.9 (2.2)	3.0 (3.4)	1.9 (2.8)	.5 (.2)
Context-related	6.3 (1.8)	5.7 (3.0)	5.2 (2.5)	2.4 (2.4)
Omissions	.3 (.4)	.9 (1.2)	.5 (1.0)	0 (0)

*Note:* SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder; HC = healthy controls. Interference index = (Control hits – Interference hits)/Control hits.

Finally, to further explore the link between cognitive control and symptomatology, we correlated the clinical variables (symptom severity, global functioning and illness duration) with the interference index. The analyses showed a statistically significant positive correlation between the interference score and illness duration when the whole sample of patients was considered,  $r = .36, p < .01$ . Analyses in each group revealed a significant correlation between both variables only in the case of BD patients,  $r = .73, p < .01$ .

- **Flanker task**

The rate of correct responses was very high across all groups (SCZ: 97%; BD: 97%; BPD: 94%; HC: 100%) and statistical analyses focused on RTs (for correct responses) to the simple and incompatible conditions (Friedman & Miyake, 2004). In particular and following the approach taken in the case of the HSCT, we obtained an interference index for each participant, which was computed as the corrected RT difference between the simple and incompatible conditions (incompatible RT – Simple RT/Simple RT). Outlier responses, which are generated by processes other than those under study (Ratcliff, 1993), were identified (RTs three standard deviations above or below each participant's mean in a given condition) and removed prior to data analysis (less than 2.3%). Note that response times for the groups of patients in this research are in line with those observed in other studies (e.g., López et al., 2011), although they are somewhat slower than the RTs reported in other works with BD (Jabben, Arts, Krabbendam, & van Os, 2009) and SCZ patients (Yücel et al., 2002), in which vocal rather than manual responses were required of



participants. Table 12 shows the mean RTs (and standard deviations) for the four groups in the simple and incompatible conditions, as well as their average interference indices.

**Table 12.** Mean reaction times (and standard deviations) in the Flanker task as a function of condition and group.

	SCZ	BD	BPD	HC
Simple condition	1030 (196)	1106 (199)	1103 (198)	668 (196)
Incompatible condition	1084 (222)	1191 (225)	1269 (225)	726 (225)
Interference index	.05	.08	.15	.09

*Note:* SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder; HC = healthy controls. Interference index = (Incompatible RT - Simple RT)/Simple RT.

The corresponding ANCOVA on the interference scores in the flanker task (with age as covariate and group as factor) revealed neither a relationship between age and performance ( $p > .20$ ) nor a statistically significant effect of group,  $F(3,74) = 1.58$ ,  $p = .21$ ,  $\eta_p^2 = .06$ . In other words, the three groups of patients and the healthy controls showed a comparable level of interference when dealing with conflicting perceptual information<sup>2</sup> (see Table 12).

- **Correlations between clinical features and performance**

Finally, we checked for correlations between the clinical measures (symptom severity, global functioning and illness duration) and the index of interference for each patient. None of the correlations reached statistical significance (all  $ps > .12$ ).

## 2.2.4. Discussion

The ability to cope with interference is considered a crucial executive function to regulate behaviour in our daily lives (Miyake et al., 2000). Deficits in executive control seem to characterise severe mental disorders, and they have been associated with reduced daily functioning (Martínez-Arán et al., 2002). Bearing this in mind, the aim of the present study was to examine whether interference control is similarly impaired in schizophrenia and bipolar and borderline personality disorders. Specifically, we compared three groups of

<sup>2</sup>We also checked for differences between the groups by using the inverse efficiency index, which combines RT and accuracy (RT/accuracy; see, for example, Collignon et al., 2008). The pattern of results was identical to that obtained when only analysing RT, and no between-group differences emerged.

patients and a healthy control group in two tasks (HSCT and flanker task) thought to tap two distinct domains of interference control (semantic and perceptual, respectively<sup>3</sup>). While a good deal of research has focused on characterising cognition in SCZ and BD, much less is known about BPD and, to our knowledge, no previous studies have compared interference control in these three disorders.

Consistent with some previous research (e.g., Joshua et al., 2009; Stoddart et al., 2007), SCZ and BD patients showed poorer interference control in the HSCT than participants in the control group. Particularly relevant here is that BPD patients also proved to be less efficient than controls when it came to dealing with semantic interference. In fact, the three psychiatric groups' interference indices in the HSCT were statistically equivalent, which suggests that they all share a deficit in exerting control over prepotent/overlearned knowledge. Supporting this idea, error analyses showed that all psychiatric groups tended to make more context-related errors than healthy controls in the interference condition. These findings are remarkable because, as far as we know, no previous studies have used the HSCT on BPD patients nor have they compared individuals with SCZ, BD and BPD in their ability to solve memory interference.

On the other hand, performance on the flanker task, which has proven to be a useful procedure when studying individual differences in cognitive control (Luks et al., 2010; Ridderinkhof & Molen, 1995), revealed a completely different pattern of findings. In agreement with previous research, neither the SCZ group nor the BD group differed from healthy controls in their ability to deal with conflicting perceptual information (McClure et al., 2005; Sax et al., 1995; Westerhausen et al., 2013). Interestingly, the BPD group also exhibited a degree of interference comparable to that shown by the non-clinical group. Thus, no psychiatric group showed impairment in controlling interference from

---

<sup>3</sup> A point worth highlighting is that we have used the dichotomy (semantic) memory versus perceptual memory throughout the paper to characterise the nature of interference to be solved. This approach is in line with previous research that has discussed interference control in terms of the processing stage where interference arises (i.e., Nee, Wager, & Jonides, 2007), and is compatible with a dissociation between the ability to withhold a prepotent (internal or external) response and the ability to resist distracting information (Friedman & Miyake, 2004; Nigg, 2000). Hence, we interpret the dissociation observed in our psychiatric sample by virtue of the locus of the interference. From this perspective, patients with SCZ, BD and BPD seem to have maintained the ability to resist interfering information during encoding (i.e., incompatible condition in the flanker task) but reduced capacity to deal with interference when it arises from retrieving already-encoded information (i.e., interference condition in the HSCT).

incongruent perceptual information. It is worth noting, however, that our finding of comparable performance of BPD patients and controls in the flanker task does not concur with the results obtained by Posner et al. (2002), who identified reduced interference control in people with BPD relative to controls. The high rates of comorbidity in personality disorders (Rogers et al., 1999), as well as variations in psychotropic medication, may account for this divergence. The shortage of studies addressing cognition in BPD makes it difficult to draw well-grounded conclusions concerning this disorder, and further research that characterises cognitive/executive functioning in BPD is warranted.

In summary, our results together indicate that the three clinical groups (SCZ, BD and BPD) exhibited a common pattern of deficits relative to controls. We believe that these results have both theoretical and clinical implications. At a theoretical level, our findings highlight the relevance of characterising executive functioning as a collection of different abilities (Kerns et al., 2008; Westerhausen et al., 2013; see Miyake & Friedman, 2012). SCZ, BD and BPD patients seem to have a deficit in exerting control over memory interference but intact control over perceptual conflicting information. Whereas previous studies have obtained similar results for schizophrenia (e.g., see meta-analyses by Lipszyc & Schachar, 2010; Ravizza, Robertson, Carter, Nordahl, & Salo, 2007; Smith, Eich, Cebenoyan, & Malapani, 2011; Westerhausen, Kompus, & Hugdahl, 2011; Westerhausen et al., 2013), our study provides further evidence for this dissociation by showing, for the first time, similarities in interference control among SCZ, BD and BPD patients.

Alternatively, it could be argued that differences between the experimental procedures used in our study (i.e., general difficulty) might account for the task-related dissociation observed when comparing patients and controls. Thus, unlike the HSCT, the flanker task may not have been demanding enough to capture differences between the groups. Different arguments, however, seem to speak against the above-mentioned possibility. First, the flanker task has systematically shown to be sensitive and suitable for studying individual differences in executive control (i.e., Luks et al., 2010; Ridderinkhof & Molen, 1995). Second, all the groups of patients in our study were considerably slower than controls when responding to the target stimuli (either in the simple or incompatible condition), which suggests that the flanker task was somewhat more demanding for patients than controls. It was only when considering relative RTs (the difference between the incompatible and simple conditions thought to reflect ability to deal with interference) that controls and patients showed comparable performance. Importantly, it should be

noted that the two experimental tasks used in the present study were chosen because they are thought to tap a specific cognitive mechanism, each in a different domain (see Nee, Wager, & Jonides, 2007 for a related issue). Thus, the two tasks share the common requirement to solve interference, despite being different in their superficial characteristics. Hence, we are much more interested in looking at specific performance patterns that seem to be informative regarding the efficiency of underlying control mechanisms than we are in global task performance.

The task-based dissociation observed here with psychiatric patients fits fairly well with the idea that dissociable interference-control neurocognitive mechanisms may be involved in perception and memory (i.e., Nee & Jonides, 2008). While there seems to be a brain network at play in solving interference in general which includes, for example, the anterior cingulate and dorsolateral prefrontal cortices (Burgess, Gray, Conway, & Braver, 2011; Nee et al., 2007), Nee and Jonides (2008) found that different brain regions contribute to resisting interfering information stemming from perception (occipital cortex) and memory (left lateral prefrontal cortex). Although their findings were reached through experimental tasks different from the ones used in the present study, they coincide with results from other fMRI studies using the H SCT (Collette et al., 2001) and the flanker task (Geddes, Tsuchida, Ashley, Swick, & Fellows, 2014; Nee et al., 2007) reporting the involvement of common (dorsolateral prefrontal cortex) and dissociable brain regions (the insula, in the flanker task, which has been associated with resolution processes acting upon response selection, and the left lateral prefrontal cortex, in the H SCT, which has been linked to semantic memory selection). Hence, the interference control commonalities found here in patients with SCZ, BD and BPD may be suggestive of common affectations among them at the brain level. Whereas some neuroimaging and neurophysiological studies have now shown similarities between SCZ and BD which could account for the executive-control deficits associated with these conditions (Jahshan et al., 2012; Kaur et al., 2012), no studies to date have addressed this issue by including BPD patients.

Our finding of reduced memory control in people diagnosed with SCZ and BD is in line with previous research reporting inhibitory deficits in both disorders and supports the idea that, to some extent, they share certain neurocognitive impairments. For example, SCZ patients show impaired ability to suppress motor responses (e.g., Lipszyc & Schachar, 2010; Thakkar et al., 2011) and irrelevant episodic memories (Soriano et al., 2009; Wang, Cheung, Gong, & Chan, 2011). Interestingly, some authors have related deficits in semantic

interference control to psychotic symptoms in SCZ (Kerns & Berenbaum, 2002; Soriano, Jiménez, Román, & Bajo, 2008; Waters et al., 2003). Similarly, BD patients show reduced inhibitory control of motor responses (e.g., Swann, Lijffijt, Lane, Steinberg, & Moeller, 2009). Whereas the neuropsychological profile of BPD is by far less understood than that of SCZ and BD, previous research has shown that individuals with BPD are characterised by impulsivity and self-harm behaviour (e.g., Domes et al., 2006; Geiger, Peters, Sauer-Zavala, & Baer, 2013), which suggests that deficits in inhibitory control may underlie BPD. Our finding of poor performance in the HSCT supports this idea and joins other studies showing impairment in the ability to inhibit prepotent responses (e.g., Domes et al., 2006; Rentrop et al., 2008).

Regarding clinical implications, our results reinforce the idea of a common impairment in executive control for the three most severe mental disorders, despite the fact that patients with SCZ, BD and BPD exhibit highly different symptom patterns. Whereas in SCZ predominant symptoms are psychotic (hallucinations, delusions, negative symptoms), BD is considered an affective disorder; even though psychotic symptoms may appear, the main symptoms are affective in nature (depressive or euphoric). On the other hand, BPD is characterised by impulsivity, emotional dysregulation, unstable relationships and tendency to self-harm. Although some authors have linked BPD to affective disorders (Tyrer, 2009), it has been shown that a large percentage of BPD patients exhibit psychotic symptoms (Barnow et al., 2010). Most importantly, however, these three disorders have something in common: they are usually associated with poor occupational and social functioning. As a consequence, SCZ, BD and BPD patients usually need both intensive and long-term health and social care. Of relevance, our findings reveal that these three disorders also share similar impairments in executive functioning, which supports the idea of common neurocognitive deficit across severe mental disorders.

Given that impairments in executive function have been previously related to poor outcomes and global functioning in psychiatric patients (Goin, 2001; Huxley & Baldessarini, 2007; Martino et al., 2009; San et al., 2007; Tuulio-Henriksson et al., 2011), we also checked for this link in our study. Whereas our data support the idea that comparable impairments in executive control may underlie SCZ, BD and BPD, we failed to observe a linear relationship between interference control indices and symptomatology or global functioning. We did, however, find a significant correlation between illness duration and vulnerability to interference in semantic memory among BD patients, which indicates that

the ability to resist interference progressively declines with age. While the precise relationship between age and cognitive functioning in psychiatric populations is still poorly understood, it seems that the effect of ageing on cognition may be greater, relative to healthy controls, in patients with SCZ and BD (Aprahamian et al., 2014; Loewenstein et al., 2012). To address this, we entered age as a covariate in the statistical analyses, which revealed a marginally significant effect of age on the ability to control semantic interference. Importantly, our results do not show a greater influence of age in the sample of patients compared to controls, although this finding may be due to the limited age range of our sample. This caveat makes it difficult to draw strong conclusions on how age modulates vulnerability to interference in patients and controls. Similarly, it seems reasonable to argue that the limited number of participants in each group prevented us from observing significant correlations between clinical and cognitive measures. On the other hand, because the patients in our study were attending a Mental Health Day Centre, and exhibited severe symptomatology and poor global functioning, this participant recruitment process may have reduced the variability of clinical and cognitive measures and made it difficult to detect correlations between them.

Some other limitations of our study need to be addressed. First, we did not control for comorbid disorders, which could have modulated similarities in cognitive functions among the diagnostic categories. Comorbidity introduces problems when evaluating BPD patients, because they usually fulfil criteria for other disorders, especially affective disorders. Second, follow-up work using a larger sample size would help to delineate the relationship between executive control impairment and global deterioration in patients with a severe mental disorder. Third, and as previously mentioned, the recruitment of participants from a Hospital Day Centre reduced the sample's clinical heterogeneity. Future studies should include outpatients as well as hospitalised and first-episode patients. Finally, and because our two tasks differed in the type of measures (RT vs. accuracy), one cannot completely dismiss the possibility that our findings are due to a measurement-related artefact. While we favour the idea that this is not the case in the present study, future research should shed some light on this issue.

To conclude, more research is also needed to better characterise similarities and disparities in cognitive functioning among different mental disorders. A proper understanding of the cognitive correlates of severe mental disorders will assist in the development of more successful rehabilitation programmes.

## 2.2.5. References

- Abusamra, V., Miranda, M. A., & Ferreres, A. (2007). Evaluación de la iniciación e inhibición verbal en español. Adaptación y normas del test de Hayling. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 9, 19–32.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (A. P. Association, Ed.) (4 th). Washington D.C.
- Anticevic, A., Brumbaugh, M. S., Winkler, A. M., Lombardo, L. E., Barrett, J., Corlett, P. R., ... Glahn, D. C. (2013). Global Prefrontal and Fronto-Amygdala Dysconnectivity in Bipolar I Disorder with Psychosis History. *Biological Psychiatry*, 73(6), 565–573. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.031>
- Antila, M., Partonen, T., Kieseppä, T., Suvisaari, J., Eerola, M., Lönnqvist, J., ... Ayuso-Mateos, J. L. (2009). Cognitive functioning of bipolar I patients and relatives from families with or without schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 116(1–2), 70–9. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.006>
- Aprahamian, I., Ladeira, R. B., Diniz, B. S., Forlenza, O. V., & Nunes, P. V. (2014). Cognitive Impairment in Euthymic Older Adults With Bipolar Disorder: A Controlled Study Using Cognitive Screening Tests. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(4), 389–397. <http://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.08.013>
- Barnow, S., Arens, E. A., Sieswerda, S., Dinu-Biringer, R., Spitzer, C., & Lang, S. (2010). Borderline personality disorder and psychosis: a review. *Current Psychiatry Reports*, 12(3), 186–95. <http://doi.org/10.1007/s11920-010-0107-9>
- Barrett, S. L., Mulholland, C. C., Cooper, S. J., & Rushe, T. M. (2009). Patterns of neurocognitive impairment in first-episode bipolar disorder and schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 195(1), 67–72. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.054874>
- Bazanis, E., Rogers, R. D., Dowson, J. H., Taylor, P., Meux, C., Stanley, C., ... Sahakian, B. J. (2002). Neurocognitive deficits in decision-making and planning of patients with DSM-III-R borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 32(8), 1395–1405. <http://doi.org/10.1017/S0033291702006657>
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1–2), 156–160. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1), 1–20. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Bramon, E., & Sham, P. C. (2001). The common genetic liability between schizophrenia and bipolar disorder: A review. *Current Psychiatry Reports*, 3(4), 332–337. <http://doi.org/10.1007/s11920-001-0030-1>
- Burgess, G. C., Gray, J. R., Conway, A. R. A., & Braver, T. S. (2011). Neural mechanisms of interference control underlie the relationship between fluid intelligence and working memory span. *Journal of Experimental Psychology: General*, 140(4), 674–692. <http://doi.org/10.1037/a0024695>
- Burgess, P. (1997). *Theory and Methodology in Executive Functions Research*. En P. Rabbit (Ed.), *Methodology*

*of frontal and executive function.* (P. Rabbitt, Ed.) *Methodology of frontal and executive function.* Hove: Psychology Press.

Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). The hayling and brixton tests. Thurston, Suffolk: Thames Valley Test Company.

Castle, D. J., Wessely, S., & Murray, R. M. (1993). Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables. *The British Journal of Psychiatry*, *162*(5), 658–664. <http://doi.org/10.1192/bjp.162.5.658>

Chan, R. C. K., Huang, J., Guo, L., Cao, X., Hong, X., & Gao, Z. (2010). Executive control in schizophrenia in task involving semantic inhibition and working memory. *Psychiatry Research*, *179*(3), 259–266. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.07.014>

Cole, M. W., Anticevic, A., Repovs, G., & Barch, D. (2011). Variable Global Dysconnectivity and Individual Differences in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *70*(1), 43–50. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.010>

Collette, F., Van der Linden, M., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2001). The Functional Anatomy of Inhibition Processes Investigated with the Hayling Task. *NeuroImage*, *14*(2), 258–267. <http://doi.org/10.1006/nimg.2001.0846>

Collignon, O., Girard, S., Gosselin, F., Roy, S., Saint-Amour, D., Lassonde, M., & Lepore, F. (2008). Audio-visual integration of emotion expression. *Brain Research*, *1242*, 126–135. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.04.023>

Craddock, N., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2006). Genes for Schizophrenia and Bipolar Disorder? Implications for Psychiatric Nosology. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(1), 9–16. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbj033>

Craddock, N., & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *196*(2), 92–5. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.073429>

Daban, C., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Salazar-Fraile, J., ... Vieta, E. (2006). Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *75*(2), 72–84. <http://doi.org/10.1159/000090891>

Denicoff, K. D., Ali, S. O., Mirsky, A. F., Smith-Jackson, E. E., Leverich, G. S., Duncan, C. C., ... Post, R. M. (1999). Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *56*, 67–73.

Díaz-Caneja, C. M., Pina-Camacho, L., Rodríguez-Quiroga, A., Fraguas, D., Parellada, M., & Arango, C. (2015). Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophrenia*, *1*, 14005. <http://doi.org/10.1038/npjrsch.2014.5>

Domes, G., Winter, B., Schnell, K., Vohs, K., Fast, K., & Herpertz, S. C. (2006). The influence of emotions on inhibitory functioning in borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, *36*(8), 1163–72. <http://doi.org/10.1017/S0033291706007756>

Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, *16*(1), 143–149. <http://doi.org/10.3758/BF03203267>

Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A Meta-Analysis of



- Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73–95. <http://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(1), 101–135. <http://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101>
- Geddes, M. R., Tsuchida, A., Ashley, V., Swick, D., & Fellows, L. K. (2014). Material-specific interference control is dissociable and lateralized in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 64, 310–319. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.024>
- Geiger, P. J., Peters, J. R., Sauer-Zavala, S. E., & Baer, R. A. (2013). Relationships Among Maladaptive Cognitive Content, Dysfunctional Cognitive Processes, and Borderline Personality Features. *Journal of Personality Disorders*, 27(4), 457–464. [http://doi.org/10.1521/pedi\\_2013\\_27\\_097](http://doi.org/10.1521/pedi_2013_27_097)
- Goin, M. K. (2001). Practical Psychotherapy: Borderline Personality Disorder: The Importance of Establishing a Treatment Framework. *Psychiatric Services*, 52(2), 167–168. <http://doi.org/10.1176/appi.ps.52.2.167>
- López, S., Fuster, J. I., Martín Reyes, M., Bravo Collazo, T. M., Quiñones, R. M., Reyes Berazain, A., ... Guerra López, S. (2011). Attentional network task in schizophrenic patients and their unaffected first degree relatives: a potential endophenotype. *Actas Esp Psiquiatr*, 3939(11), 32–4432. [http://doi.org/10.1016/S1388-2457\(08\)60623-9](http://doi.org/10.1016/S1388-2457(08)60623-9)
- Hagenhoff, M., Franzen, N., Koppe, G., Baer, N., Scheibel, N., Sammer, G., ... Lis, S. (2013). Executive functions in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 210(1), 224–31. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.016>
- Hall, R. C. W. (1995). Global assessment of functioning: A modified scale. *Psychosomatics*, 36(3), 267–75. [http://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71666-8](http://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71666-8)
- Huxley, N., & Baldessarini, R. J. (2007). Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 183–196. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x>
- Jabben, N., Arts, B., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2009). Investigating the association between neurocognition and psychosis in bipolar disorder: Further evidence for the overlap with schizophrenia. *Bipolar Disorders*, 11(2), 166–177. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00663.x>
- Jahshan, C., Wynn, J. K., Mathis, K. I., Altshuler, L. L., Glahn, D. C., & Green, M. F. (2012). Cross-diagnostic comparison of duration mismatch negativity and P3a in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorders*, 14(3), 239–248. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01008.x>
- Johnson-Selfridge, M., & Zalewski, C. (2001). Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia: Meta-Analytic Findings. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 305–316. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006876>
- Joshua, N., Gogos, A., & Rossell, S. (2009). Executive functioning in schizophrenia: A thorough examination of performance on the Hayling Sentence Completion Test compared to psychiatric and non-psychiatric controls. *Schizophrenia Research*, 114(1–3), 84–90. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2009.05.029>
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The Elusive Nature of Executive Functions: A Review of our Current Understanding. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213–233.

<http://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>

Kaur, M., Battisti, R. A., Lagopoulos, J., Ward, P. B., Hickie, I. B., & Hermens, D. F. (2012). Neurophysiological biomarkers support bipolar-spectrum disorders within psychosis cluster. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *37*(5), 313–321. <http://doi.org/10.1503/jpn.110081>

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261–276. <http://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>

Kerns, J. G., & Berenbaum, H. (2002). Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *111*(2), 211–224. <http://doi.org/10.1037/0021-843X.111.2.211>

Kerns, J. G., Nuechterlein, K. H., Braver, T. S., & Barch, D. M. (2008). Executive Functioning Component Mechanisms and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*(1), 26–33. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.027>

Lipszyc, J., & Schachar, R. (2010). Inhibitory control and psychopathology: A meta-analysis of studies using the stop signal task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(6), 1064–1076. <http://doi.org/10.1017/S1355617710000895>

Loewenstein, D. A., Czaja, S. J., Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2012). Age-Associated Differences in Cognitive Performance in Older Patients With Schizophrenia: A Comparison With Healthy Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(1), 29–40. <http://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823bc08c>

Luks, T. L., Oliveira, M., Possin, K. L., Bird, A., Miller, B. L., Weiner, M. W., & Kramer, J. H. (2010). Atrophy in two attention networks is associated with performance on a Flanker task in neurodegenerative disease. *Neuropsychologia*, *48*(1), 165–170. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.001>

Martínez-Arán, A., Penadés, R., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., ... Gastó, C. (2002). Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *71*(1), 39–46. <http://doi.org/10.1159/000049342>

Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., ... Ayuso-Mateos, J. L. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, *9*(1–2), 103–113. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>

Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., & Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *116*(1), 37–42. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>

McClure, E. B., Treland, J. E., Snow, J., Schmajuk, M., Dickstein, D. P., Towbin, K. E., ... Leibenluft, E. (2005). Deficits in Social Cognition and Response Flexibility in Pediatric Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *162*(9), 1644–1651. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1644>

Melcher, T., Wolter, S., Falck, S., Wild, E., Wild, F., Gruber, E., ... Gruber, O. (2014). Common and disease-specific dysfunctions of brain systems underlying attentional and executive control in schizophrenia and bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *264*(6), 517–532. <http://doi.org/10.1007/s00406-013-0445-9>

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49–100. <http://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Nasrallah, H. A., Keefe, R. S., & Javitt, D. C. (2014). Cognitive deficits and poor functional outcomes in schizophrenia: clinical and neurobiological progress. *Current Psychiatry*, *13*(6), 43. Retrieved from <https://www.questia.com/library/journal/1G1-373699230/cognitive-deficits-and-poor-functional-outcomes-in>
- Nee, D. E., & Jonides, J. (2008). Dissociable Interference-Control Processes in Perception and Memory. *Psychological Science*, *19*(5), 490–500. <http://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02114.x>
- Nee, D. E., Wager, T. D., & Jonides, J. (2007). Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *7*(1), 1–17. <http://doi.org/10.3758/CABN.7.1.1>
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, *126*(2), 220–246. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.126.2.220>
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr*, *221*, 71–177.
- Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *53*(1), 25–38. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01675-X](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01675-X)
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., Vizueta, N., Levy, K. N., Evans, D. E., Thomas, K. M., & Clarkin, J. F. (2002). Attentional mechanisms of borderline personality disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(25), 16366–70. <http://doi.org/10.1073/pnas.252644699>
- Pradhan, B. K., Chakrabarti, S., Nehra, R., & Mankotia, A. (2008). Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: Comparison. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *62*(5), 515–525. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01844.x>
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, *460*(7256), 748–52. <http://doi.org/10.1038/nature08185>
- Ratcliff, R. (1993). Methods for dealing with reaction time outliers. *Psychological Bulletin*, *114*(3), 510–532. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.114.3.510>
- Ravizza, S. M., Robertson, L. C., Carter, C. S., Nordahl, T. E., & Salo, R. E. (2007). Is filtering difficulty the basis of attentional deficits in schizophrenia? *Psychiatry Research*, *151*(3), 201–209. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.12.007>
- Rentrop, M., Backenstrass, M., Jaentsch, B., Kaiser, S., Roth, A., Unger, J., ... Renneberg, B. (2008). Response inhibition in borderline personality disorder: performance in a Go/Nogo task. *Psychopathology*, *41*(1), 50–7. <http://doi.org/10.1159/000110626>
- Ridderinkhof, K. R., & Molen, M. W. (1995). A Psychophysiological Analysis of Developmental Differences in the Ability to Resist Interference. *Child Development*, *66*(4), 1040–1056.

<http://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1995.tb00921.x>

- Rogers, R., Everitt, B., Baldacchino, A., Blackshaw, A., Swainson, R., Wynne, K., ... Robbins, T. (1999). Dissociable Deficits in the Decision-Making Cognition of Chronic Amphetamine Abusers, Opiate Abusers, Patients with Focal Damage to Prefrontal Cortex, and Tryptophan-Depleted Normal Volunteers Evidence for Monoaminergic Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, *20*(4), 322–339. [http://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00091-8](http://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00091-8)
- Rubinsztein, J. S., Michael, A., Paykel, E. S., & Sahakian, B. J. (2000). Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine*, *30*(5), 1025–36. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027040>
- Salavert, J., Gasol, M., Vieta, E., Cervantes, A., Trampal, C., & Gispert, J. D. (2011). Fronto-limbic dysfunction in borderline personality disorder: A 18F-FDG positron emission tomography study. *Journal of Affective Disorders*, *131*(1–3), 260–267. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.001>
- San, L., Ciudad, A., Álvarez, E., Bobes, J., & Gilaberte, I. (2007). Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: Prevalence and associations in a cross-sectional study. *European Psychiatry*, *22*(8), 490–498. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.06.005>
- Sax, K. W., Strakowski, S. M., McElroy, S. L., Keck, P. E., & West, S. A. (1995). Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania. *Biological Psychiatry*, *37*(6), 420–423. [http://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00310-D](http://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00310-D)
- Schneider, W., Eschmann, A., & Zuccolotto, A. (2002). E-Prime user's guide. Psychology Software Tools, Inc.; Pittsburgh, PA.
- Schretlen, D. J., Cascella, N. G., Meyer, S. M., Kingery, L. R., Testa, S. M., Munro, C. A., ... Pearlson, G. D. (2007). Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *62*(2), 179–86. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.025>
- Scott, L. N., Kim, Y., Nolf, K. A., Hallquist, M. N., Wright, A. G. C., Stepp, S. D., ... Pilkonis, P. A. (2013). Preoccupied attachment and emotional dysregulation: specific aspects of borderline personality disorder or general dimensions of personality pathology? *Journal of Personality Disorders*, *27*(4), 473–95. [http://doi.org/10.1521/pedi\\_2013\\_27\\_099](http://doi.org/10.1521/pedi_2013_27_099)
- Smith, A., & Weissman, M. (1992). Epidemiology. In E. S. Paykel (Ed.), *Handbook of Affective Disorders* (pp. 111–129). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Smith, E. E., Jonides, J., Carpenter, P. A., Just, M. A., Shell, P., Posner, M. I., ... Biederman, I. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, *283*(5408), 1657–61. <http://doi.org/10.1126/science.283.5408.1657>
- Smith, E., Eich, T., Cebenoyan, D., & Malapani, C. (2011). Intact and impaired cognitive-control processes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *126*(1–3), 132–137. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.022>
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., & Bajo, M. T. (2008). Cognitive substrates in semantic memory of formal thought disorder in schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(1), 70–82. <http://doi.org/10.1080/13803390701220011>
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., & Bajo, M. T. (2009a). Inhibitory processes in memory are impaired in schizophrenia: evidence from retrieval induced forgetting. *British Journal of*

- Psychology* (London, England: 1953), 100(Pt 4), 661–673.  
<http://doi.org/10.1348/000712609X418912>
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., & Bajo, M. T. (2009b). Intentional inhibition in memory and hallucinations: directed forgetting and updating. *Neuropsychology*, 23(1), 61–70.  
<http://doi.org/10.1037/a0013739>
- Stoddart, S. D. R., Craddock, N. J., & Jones, L. a. (2007). Differentiation of executive and attention impairments in affective illness. *Psychological Medicine*, 37(11), 1613–23.  
<http://doi.org/10.1017/S0033291707000712>
- Strakowski, S. M., Eliassen, J. C., Lamy, M., Cerullo, M. A., Allendorfer, J. B., Madore, M., ... Adler, C. M. (2011). Functional Magnetic Resonance Imaging Brain Activation in Bipolar Mania: Evidence for Disruption of the Ventrolateral Prefrontal-Amygdala Emotional Pathway. *Biological Psychiatry*, 69(4), 381–388. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.019>
- Swann, A. C., Lijffijt, M., Lane, S. D., Steinberg, J. L., & Moeller, F. G. (2009). Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 11(3), 280–288.  
<http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00678.x>
- Thakkar, K. N., Schall, J. D., Boucher, L., Logan, G. D., & Park, S. (2011). Response inhibition and response monitoring in a saccadic countermanding task in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(1), 55–62. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.016>
- Townsend, J. D., Torrisi, S. J., Lieberman, M. D., Sugar, C. A., Bookheimer, S. Y., & Altshuler, L. L. (2013). Frontal-Amygdala Connectivity Alterations During Emotion Downregulation in Bipolar I Disorder. *Biological Psychiatry*, 73(2), 127–135.  
<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.030>
- Tuulio-Henriksson, A., Perälä, J., Saarni, S. I., Isometsä, E., Koskinen, S., Lönnqvist, J., & Suvisaari, J. (2011). Cognitive functioning in severe psychiatric disorders: A general population study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(6), 447–456.  
<http://doi.org/10.1007/s00406-010-0186-y>
- Tyrer, P. (2009). Why borderline personality disorder is neither borderline nor a personality disorder. *Personality and Mental Health*, 3(2), 86–95. <http://doi.org/10.1002/pmh.78>
- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39(2), 179.  
<http://doi.org/10.1017/S0033291708003814>
- Verbruggen, F., Liefoghe, B., & Vandierendonck, A. (2005). On the difference between response inhibition and negative priming: Evidence from simple and selective stopping. *Psychological Research*, 69(4), 262–271. <http://doi.org/10.1007/s00426-004-0177-6>
- Wang, K., Cheung, E. F. C., Gong, Q. yong, & Chan, R. C. K. (2011). Semantic processing disturbance in patients with schizophrenia: A meta-analysis of the N400 component. *PLoS ONE*, 6(10), e25435. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0025435>
- Wang, K., Song, L.-L., Cheung, E. F. C., Lui, S. S. Y., Shum, D. H. K., & Chan, R. C. K. (2013). Bipolar disorder and schizophrenia share a similar deficit in semantic inhibition: A meta-analysis based on Hayling Sentence Completion Test performance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 46, 153–160.  
<http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.07.012>

- Waters, F. A. V., Badcock, J. C., Maybery, M. T., & Michie, P. T. (2003). Inhibition in schizophrenia: association with auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, *62*(3), 275–280. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00358-4](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00358-4)
- Westerhausen, R., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2011). Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: A meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophrenia Research*. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.025>
- Westerhausen, R., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2013). Unaffected control of distractor interference in schizophrenia: A meta-analysis of incompatibility slowing in flanker tasks. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(2), 246–251. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.012>
- Yücel, M., Volker, C., Collie, A., Maruff, P., Danckert, J., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2002). Impairments of response conflict monitoring and resolution in schizophrenia. *Psychological Medicine*, *32*(7), 1251–1260. <http://doi.org/10.1017/S0033291702006128>

## 2.3. Study 3. Working memory deficits in Schizophrenia, Bipolar and Borderline Personality Disorder

---

### 2.3.1. Introduction

Current diagnostic classifications of mental disorders are based on phenomenological descriptions of the associated symptoms and their longitudinal course (American Psychiatric Association, 2013). One problem with these classifications is that most severe mental disorders have overlapping symptomatology, and this overlap makes it difficult the search for the fundamental mechanisms underlying their clinical manifestations (Pearlson, 2015; Redpath, Cooper, & Lawrie, 2013). These difficulties have led to a number of attempts to identify intermediate phenotypes across traditional diagnostic groups. The intermediate phenotypes (often called endophenotypes) are considered to be more closely associated with the mechanisms of the disorders than the clinical phenomenology (Braff, Freedman, Schork, & Gottesman, 2007; Gottesman & Gould, 2003). Thus, the search for endophenotypes has promoted a conceptual shift from a focus on categorical diagnoses to the study of objective markers across diagnoses (Green, 2006; Tamminga et al., 2013). Neuroimaging data, EEG patterns and cognitive performance, among others, have been proposed as endophenotypes for mental disorders (McDonald et al., 2006; Pearlson & Calhoun, 2009). In this sense, recent research has shown that cognitive and neuroimaging methods allow for better characterization of subtypes of patients such as schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders than classical diagnosis methods (Clementz et al., 2015). This line of research is based on the increasing evidence of overlap between bipolar and schizophrenic disorders. These two disorders share some genetic susceptibility (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2006; Craddock & Owen, 2010; Purcell et al., 2009) as well as phenomenological characteristics and epidemiologic features<sup>4</sup> (similar ages of onset, sex distributions, and prevalence) (Bramon & Sham, 2001; Castle et al., 1993).

---

<sup>4</sup>The study included in this section correspond to the contend of the paper that is now under review as Lozano, V., Soriano, M. F., Aznarte, J. I., Gómez-Ariza, C. J., & Bajo, M. T.. Working memory deficits in schizophrenia, bipolar and borderline personality disorder. *Journal of Behaviour Therapy and Experimental Psychiatr*<sup>4</sup>

Moreover, common neuropsychological impairments for these two disorders have been documented in a number of cognitive domains such as executive functioning (Lozano, Soriano, Aznarte, Gómez-Ariza, & Bajo, 2016; Pradhan et al., 2008; Schretlen et al., 2007).

Less attention has however been devoted to exploring commonalities across other severe mental disorders, such as the borderline personality disorder (BPD). This is thought to be the most severe personality disorder, which is characterized by chaotic interpersonal relationships, emotional dysregulation and self-harm behavior. Importantly, BPD shares several characteristics with BD and SCZ; namely, it is usually associated with both affective and psychotic symptoms and leads to poor functional outcomes (Berube et al., 2014; Fink & Golinkoff, 1990; MacKinnon & Pies, 2006; Paris, Gunderson, & Weinberg, 2007).

Only recently neurocognitive researchers have started to pay attention to BPD with most studies focusing on impulse control, decision-making (Bazanis et al., 2002; Preuss et al., 2016; Sebastian, Jacob, Lieb, & Tüscher, 2013) or emotional biases (Carpenter & Trull, 2013; Scott, Stepp, & Pilkonis, 2014; van Zutphen, Siep, Jacob, Goebel, & Arntz, 2015). Ruocco (2005) reviewed 10 studies looking at cognitive functions in BPD and concluded that these patients show impaired performance in a variety of domains (i.e., attention, speed processing, learning and memory, or visuospatial abilities). However, more recent studies do not support the idea of a generalized cognitive impairment in BPD, but suggest that the impairments may selectively affect executive functioning (mainly response inhibition processes) (i.e., Haaland, Esperaas, & Landro, 2009; Hagenhoff et al., 2013).

In line with the idea that BPD entails executive control deficits, a recent study aiming to compare the ability to cope with interfering information in SCZ, BD and BPD patients showed similar deficits for the three groups relative to healthy controls (Lozano et al., 2016). Specifically, the three groups of patients exhibited similar impairment in controlling interference from semantic memory but preserved ability to deal with interference from distracting perceptual information, what suggests that similar executive control deficits may underlie severe mental disorders with poor global functioning.

In the present study we compared three groups of patients (SCZ, BD and BPD) with a group of healthy controls in two tasks tapping working memory (WM) functioning. This issue is of relevance because working memory is a cognitive system for temporary storing and managing of information during performance in complex tasks, and it is thought to play a key role in goal-oriented behaviour (Braver, Gray, & Burgess, 2007;



Miyake & Shah, 1999). In fact, WM functioning has been shown to predict performance in a wide range of tasks, such as text comprehension (Heitz, Unsworth, & Engle, 2004), arithmetic (Alloway & Passolunghi, 2011) or complex learning (Macnamara & Conway, 2015) in healthy populations, and to be affected in several psychiatric disorders.

Previous research on SCZ suggests that WM deficits may be a core dysfunction in the disorder (Bittner et al., 2015; Hill et al., 2015; Lett, Voineskos, Kennedy, Levine, & Daskalakis, 2014), with some findings indicating that such deficits are more evident when the WM task involves high processing demands (i.e., updating) rather than information maintenance (Kim, Glahn, Nuechterlein, & Cannon, 2004). In line with this, a review by Barch, (2006) concluded that while there is evidence that SCZ entails impairments in the ability to manipulate information in WM, the findings regarding maintenance capacity are much less clear.

Similarly, although WM functioning has been less investigated in BD, there is evidence that these patients suffer from WM impairments even in the euthymic phase (Cremaschi et al., 2013). Specifically, it has been shown that individuals with BD exhibit comparable performance to healthy individuals in WM tasks that evaluate simple maintenance, but poorer performance in tasks involving manipulating or updating information (Ferrier, Stanton, Kelly, & Scott, 1999; Martínez-Arán et al., 2004; Thompson et al., 2007). Interestingly, neuroimaging studies have demonstrated a common dysfunction in prefrontal cortical networks associated with WM impairments in patients with SCZ and BD (Brandt et al., 2014; Green, 2006).

Regarding BPD, most studies have employed WM tasks that comprise emotional information (Cheung, Mitsis, & Halperin, 2004) and the findings from those using emotionally-neutral materials are not conclusive, probably due to methodological differences (i.e., use of tasks tapping different WM components) across studies (Hagenhoff et al., 2013). Thus, while some studies indicate that BPD entails WM deficits (Gvirts, Harari, & Braw, 2012; Hagenhoff et al., 2013), others have shown intact WM functioning (Dowson et al., 2004; Goldstein et al., 2011; Haaland et al., 2009).

The aim of the present study was to explore whether SCZ, BD and BPD show similar dysfunctions in WM that could underlie the phenomenological manifestations of the three disorders. Thus, we compared the performance of three groups of patients and a control (healthy) group in two different WM-related tasks. To our knowledge, no prior

study has directly compared WM functioning in SCZ, BD and BPD. Specifically, we use a well-known standardized (digit span) test to measure WM capacity, and an experimental task that allows for the assessment of maintenance and updating of working memory contents. Since WM capacity is thought to be limited, the ability to update and disengage from information in WM is considered a core component of cognitive control (e.g., Barch et al., 2009; Braver & Cohen, 2001; Friedman et al., 2006; Miyake & Shah, 1999).

On the basis of previous research showing that both SCZ and BP are mainly impaired when WM updating is involved and not so much when simple maintenance is required, we expected that BDP shared comparable impairments in updating information in WM along with preserved WM maintenance. This hypothesis is based on the underlying assumption that many phenomenological commonalities among SCZ, BP and BPD patients may be related to common cognitive impairments.

### **2.3.2. Methods**

#### *Participants*

Fifty-eight adults attending the Mental Health Day Centre of St. Agustín Hospital in Linares participated in the study. The sample included 20 patients diagnosed with SCZ, 19 with BD and 19 with BPD, according to DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994). Nineteen demographically matched healthy volunteers were also recruited from the family members of the clinical and research staff. Care was taken that none of the control participants had family members with history of mental disorders. Participants from all groups who met the following criteria were included: 1) age 21 to 60 years; 2) no history of serious neurological or endocrine disorder; 3) no concurrent diagnosis of substance abuse; 4) no history of developmental disability; 5) ability to sign informed consent and 6) normal or corrected vision.

Demographic information from participants is presented in Table 13. One-way analyses of variance (ANOVA) on educational level [ $F(3,73) < 1$ ], and age [ $F(3,73) < 1$ ] failed to show a reliable effect of group.

The Ethics Committee of the St Agustín Hospital approved the study and all participants gave their written informed consent to participate. All patients were taking medications at the time of testing with good compliance. Most of them were receiving

atypical antipsychotics and/or anxiolytics. To a lesser extent, mood stabilizers, antidepressants, or/ and typical antipsychotics (see in Table 14).

**Table 13.** Demographic data of patients and controls.

	SCZ patients	BD patients	BPD patients	HC
N	20	19	19	19
Females	4	8	8	8
Age, Mean (SD)	35 (8.2)	40.8 (9)	36.6 (9.5)	37.2 (5.4)
Education, Mean (SD)	2.5 (0.9)	2.7 (0.75)	2.4 (0.5)	2.8 (0.65)

*Note:* SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder; HC = healthy controls

**Table 14.** Number of patients from each group taking different types of medication.

	Without medication	Atypical Antipsychotics	Typical Antipsychotics	Mood stabilizers	Antidepressant	Anxiolytic
SCZ (n=20)	1	19	2	4	6	13
BD (n=19)	0	14	1	9	8	12
BPD (n=19)	0	12	0	2	17	17

*Note:* SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder

The psychiatrist or clinical psychologist in charge of each patient confirmed the diagnosis in a clinical interview. The Spanish version (Peralta & Cuesta, 1994) of The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay, Opler, & Lindenmayer, 1989) was used to assess psychopathology. The Global Assessment of Functioning (GAF) was used to quantify the social, occupational, and psychological functioning of patients (Hall, 1995).

#### *Procedure*

Participants were tested individually in a quiet room during a session lasting about 45 minutes. In order to avoid practice and weariness effects, the order for the administration of the tasks was counterbalanced between participants. The computerized task was presented on a PC-compatible computer interfaced with a 14-inch SVGA color monitor using E-Prime software version 1.0 (Schneider, Eschmann, & Zuccolotto, 2002).

Participants were seated in front of the computer screen so that their eyes were approximately 70 cm from the display.

- **Updating task**

Participants completed a visual WM updating task that was adapted from Pimperton & Nation (2010; Exp. 2). In this task, participants were presented a series of color photographs of women and men with neutral expressions, some of which they had to ignore when visually cued to do so. Subsequently, they were asked to answer a recognition questions regarding the photos they had just been presented.

The task was made of two blocks separated by a brief pause, with each block containing 12 trials (24 trials in total). Of the total trials, 8 were single-block trials and 16 were double-block trials. After receiving verbal instructions and before they started the experimental trials, participants completed six practice trials to be familiar with the task procedure.

Each of the eight single-block trials began with a message on the screen (“are you ready?”) that indicated that the trial could be initiated by pressing the spacebar. As in the original task (Pimperton & Nation, 2010), in single-block trials participants saw three faces presented sequentially, which were immediately followed by a question mark displayed on the screen (Figure 9). Subsequently participants had a brief pause during which, to avoid rehearsal, they had to count down from 10 to 1. After this, participants were presented with a recognition question concerning the preceding block of photographs. Specifically, a photo was showed on the screen and they had to decide whether it was one of the three faces from the most recent block and respond by pressing keys “yes” or “no” on the keyboard.

In double-block (critical) trials participants were also presented a block of three faces (Figure 9). However, in these trials the three photos were followed by a visual stimulus that appeared on the screen (‘xxxxx’), which was immediately followed by another block of three faces. Participants were instructed that whenever they saw these cross marks, they had to forget the block of faces that were presented *before* the cross marks (because they were no longer relevant in the context of the experiment) and focus on remembering the three new faces that were presented *after* the cross

Immediately after the second block of faces, participants saw the question mark, which prompted them to press the space bar for the recognition question to be presented.

**Figure 9.** Examples of the trial structure for the double (top) and single (bottom) conditions from the non-verbal updating task. The double block trial is an example of an interference trial as the task face is present in the first, to-be-forgotten block.



Double-block trials consisted of 8 interference trials and 8 non-interference trials. In interference trials, the photo presented during the recognition question was one of those that had been previously cued to forget. Thus, “yes” responses on these trials were defined as false alarms and reflected proactive interference of to-be-forgotten material possibly due to inefficient WM updating. In non-interference trials, the photo presented for recognition was never shown in the first block. As there was no opportunity for proactive interference to affect the response to the recognition question, “yes” responses in control trials served as a control condition for interference trials.

The position of the target face in interference and non-interference trials was counterbalanced between conditions in order to reduced primacy and recency effects. In half of the no-interference and single-block trials the target face had not been previously presented so that the correct response was “no”. Participants were not given any feedback on their performance during the task.

- **Digit span test**

The Digit Span Subtests (forward and backward) from the Wechsler Memory Scale (WMS-IV) (Wechsler, 2009) were also administered to the participants. In the forward digit span task the experimenter verbally presented increasingly longer series of digits (spans of 2–9), at a rate of 1 digit per second. The score was the total number of correct trials prior to failing two consecutive trials at any span size. The backward digit span task was also verbally presented, and the participant was required to reproduce the same digits in the opposite order. The score for the backward subtest was again the total number of correct trials prior to failing two consecutive trials at any span size.

### 2.3.3. Results

#### *Clinical features*

We compared symptomatology, global functioning and illness duration in the three clinical groups (see Table 15). Specifically, three one-way analyses of variance (ANOVAs) were carried out with group as the independent variable, and the PANSS and GAF scores and the illness duration (in years) as dependent variables.

**Table 15.** Mean values (and standard deviations) on the clinical measures for the three groups of patients

	SCZ	BD	BPD	Significant comparisons*
Illness duration (years)	13.75(9.4)	17.4(9.3)	14 (7.5)	None
PANSS POSITIVE	16.9 (6.3)	11.7(3.5)	11.9(4)	SCZ > BD SCZ > BPD
PANSS NEGATIVE	17.5(5.4)	15.7(6.5)	13.5(6)	None
PANSS GENERAL	32(8.4)	32.6(6.8)	34.8(5.8)	None
GAF	39.5(12.2)	54.3(15.5)	46.1(17)	SCZ < BD

Note: SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder

\*  $p < .05$

The three groups were comparable in General,  $F(2,55) < 1$ ,  $\eta_p^2 = .03$ , and Negative PANSS scores,  $F(2,55) < 1$ ,  $\eta_p^2 = .08$ , but they differed in Positive PANSS scores,  $F(2,55) = 7.15$ ,  $MSE = 163.4$ ,  $p < .00$ ,  $\eta_p^2 = .28$ . Post-hoc Bonferroni comparisons (see Table 15)

showed that the patients with SCZ diagnosis exhibited more severe positive symptoms than BD and BPD patients. This is not surprising given that the PANSS is a scale designed to measure psychopathology in psychotic disorders.

As for global functioning, there was also a reliable effect of group,  $F(2,55) = 5.76$ ,  $MSE = 1043$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .18$ , which was essentially accounted for by the difference between SCZ and BD patients. The BPD group showed a global functioning score that was halfway (see Table 15).

There were no statistically significant differences among the groups regarding illness duration,  $F(2,55) < 1$ .

- **Updating task**

As the updating task included a yes/no recognition test, it was important to establish that participants performed above chance (50%). Participants' mean percentage of correct responses (taking together interference and non-interference trials) for every group was significantly greater than chance (all  $p_s < 0.001$ ).

While the trials of interest were the double-block trials, for completeness we also looked at the groups' performance in the single-block trials. A one-way ANOVA on the percentages of correct responses in single trials did not reveal any difference among the groups,  $F(3,73) < 1$  (see Table 16).

**Table 16.** Mean of correct response (standard deviation) in the single block and mean false alarms (standard deviation) in the double block of the Updating task.

Condition	SCZ	BD	BPD	HC
Single	0.77 (0.18)	0.75 (0.16)	0.78(0.13)	0.82(0.12)
Non interference	0.02(0.04)	0.06(0.1)	0.11(0.24)	0.01(0.04)
Interference	0.30(0.23)	0.43(0.21)	0.40 (0.28)	0.16(0.18)

*Notes:* SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder; HC = healthy controls. Interference index = (Interference false alarms – No interference false alarms)/ No interference false alarms

Given that the ability to update working memory was operationalized in terms of intrusion errors (responding 'yes' to first block forget-faces in double-block trials) with the fewer errors representing better updating ability (see, for example, Moore, Gómez-Ariza, &

Garcia-Lopez, 2016), in double-block trials analyses were performed on false alarms for the interference and non-interference conditions. In the interference condition, false alarms (or intrusion errors) refer to “yes” responses to faces that had been presented in the forget block. In the non-interference condition, false alarms refer to “yes” responses to faces that were totally new in the context of the experiment. Performance on the non-interference condition allows for the identification of potential respondents who tended to answer yes to all questions (Choi & Pak, 2005).

The one-way ANOVA on false alarms showed the groups to be statistically comparable in the non-interference trials,  $F(3,73) = 2.28, p = .09, \eta_p^2 = .09$ . There was, however, a reliable group effect in the interference condition,  $F(3,73) = 5.6, MS = .29, p < .01, \eta_p^2 = .19$  (see Table 16). Post-hoc Bonferroni tests revealed differences between HC and BD, and between HC and BPD ( $p_s < .01$ ). The difference between SCZ and HC did not reach statistical significance ( $p = .17$ ), but SCZ did not also differ from any of other two patients groups (both  $p_s > .05$ ). Hence, SCZ showed an intermediate performance between controls and BPD and BD patients in the interference condition (see Table 16).

- **Digit span**

For this task the dependent variable was the rate of correct sequences that participants repeated (either in direct or inverse order, depending upon the condition). Table 17 shows the mean rates of correct responses in each condition for each group.

The one-way ANOVA on recall rates in the forward condition failed to show a statistically significant effect of group,  $F(3,73) < 1, p = .34, \eta_p^2 = .04$  (see table 17). There was however a reliable group effect in the backward condition,  $F(3,73) = 5.6, MS = 13.39, p = .00, \eta_p^2 = .19$  (see table 4). Post-hoc Bonferroni comparisons revealed differences between HC and SCZ, and between HC and BPD (both  $p_s < .00$ ). There were no significant differences between the three groups of patients (all  $p_s > .11$ ) (see Table 17).

**Table 17.** Mean (standard deviation) of raw scores in digit span task

	SCZ	BD	BPD	HC
Digit Span Forward	7.5 (4.9)	8.5 (5.3)	7.3 (4.6)	8.0 (6.5)
Digit Span Backward	4.9 (1.6)	5.3 (1.6)	4.6 (1.3)	6.5 (1.6)

*Note:* SCZ = schizophrenia; BD = bipolar disorder; BPD = borderline personality disorder; HC = healthy controls



- **Correlations between clinical features and performance**

We checked for correlations between the measures of symptomatology (PANNS), global functioning (GAF), illness duration (table 15), and correct responses in the single-block trials. The only reliable correlation emerging from the analyses concerned the BD group and involved GAF,  $r = .46, p < .05$  (see table 18).

**Table 18.** Pearson correlation coefficients ( $r$ ) between the scores from the working memory tasks and those from the clinical assessment (symptomatology: PANNS; global functioning: GAF and illness duration).

	General Symptoms	PANNS Positive Symptoms	Negative Symptoms	GAF	Illness duration
<b>Single Condition (updating task)</b>					
SCZ	-.33	-.32	-.27	.42	-.31
BD	.38	.03	.07	.48*	-.24
BPD	.35	.33	.26	-.09	-.38
<b>Interference Index (updating task)</b>					
SCZ	-.40	-.40	-.04	.28	.25
BD	.02	.25	.06	-.27	-.20
BPD	.27	.11	-.23	.23	.04
<b>Digit span forward</b>					
SCZ	-.43	-.21	.21	.07	-.05
BD	-.26	-.05	-.31	.30	-.27
BPD	-.27	.14	-.27	.44	-.25
<b>Digit span backward</b>					
SCZ	-.13	.17	-.17	-.30	-.27
BD	-.01	-.00	-.03	-.00	-.20
BPD	-.15	.11	-.49*	.35	.02

Note: SCZ = schizophrenia, BD = bipolar disorder and BPD = borderline personality disorder HC = Healthy controls

\*  $p < .05$

For double-block trials we checked for correlations between the measures of symptomatology, functioning, illness duration, and interference in the updating. None of the correlations reached statistical significance (all  $ps > .13$ ) (see table 18).

Finally, we checked for correlations between clinical, functional and illness duration measures and the scores in the digit span test. The analyses showed a statistically significant

negative correlation in the BPD group between digit span backward and PANNS negative,  $r = -.49, p < .05$ , (see table 18).

### **2.3.4. Discussion**

Working memory functioning is one of the most explored cognitive domains in schizophrenia, and it has been proposed as a target measure to evaluate treatment effects (Barch et al., 2009) and as a cognitive endophenotype for SCZ and BD (Arts et al., 2008; Glahn et al., 2003; Karlsgodt et al., 2007; Kim, Kim, Koo, Yun, & Won, 2015). Thus, and because the few studies that have so far examined working memory impairments in BPD have reported conflicting results, in the present study we explored working memory in individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder or borderline personality disorder. With this aim, we introduced both an experimental task that required maintenance and updating of working memory contents in order to prevent interference from no-longer-relevant information, and a task that provided a standardized measure of WM capacity (which is thought to essentially reflect the ability to temporarily maintain information).

The present results revealed that patients (SCZ, BD and BPD) did not exhibit impairment in short-term maintenance of visual information, as evidenced from the comparable performance of controls and patients on the single-block trials of the updating task. However, relative to control participants, BD and BPD patients exhibited a poorer ability to update WM contents, which was evident from the increment in false alarms in the interference condition of the updating task. The SCZ group showed a proportion of false alarms that was intermediate between the other two patient groups and healthy controls. While no differences were found between controls and patients regarding the ability to reject totally new items (non-interference condition), the control group outperformed the patients (especially the BD and BPD groups) when it came to discarding lure items that had been presented in a previous trial and were no longer target items.

Interestingly, the results emerging from the digit span subtests are in line with those from the updating task. On one hand, the three groups of patients showed comparable performance to the control group in the forward digit span subtest, whereas the backward span test, which is thought to involve WM processing resources, SCZ and BPD patients

tended to show poorer performance than the controls, and BD patients showed a half-way performance between SCZ and BPD and the controls. Previous studies that have employed the digit span tests have revealed similar results, with BD patients exhibiting an intermediate performance between SCZ and controls (Brissos, Dias, Soeiro-de-Souza, Balanzá-Martínez, & Kapczinski, 2011; Kim et al., 2015).

The fact that the SCZ group showed intermediate levels of performance in the updating task is puzzling since previous studies have suggested that BD and SCZ patients display similar pattern of cognitive deficits, but quantitatively more severe in SCZ than in BD (Brissos et al., 2011; Martínez-Arán et al., 2004). Moreover, many studies have reported that SCZ entails deficits in the ability to manage working memory contents (for a review, see Barch et al., 2009). Although the explanation for these puzzling results is not obvious, it is possible that our sample of SCZ patients might differ from other studies in the severity of their symptoms so that their WM impairment, although present, was less evident than in other studies. In fact, we did not find differences between the SCZ and both the BD and BPD patients, which suggest that the three groups of patients suffered from a comparable degree of interference in the updating task.

Our results supply novel evidence about BPD and support the hypothesis of a similar pattern of WM deficits in BPD and other groups with severe mental disorders. Thus, similar to BD and SCZ, BPD patients exhibited no deficits in simple maintenance WM tasks (the single condition in the updating task and the digit forward span subtest); but comparable deficits to BD and SCZ when it comes to updating and manipulating WM information (the interference condition in the updating task and the digit backward span subtest). Some previous studies that have employed the digit span tests in BPD patients have led to similar results (Dinn et al., 2004; O'Leary, Brouwers, Gardner, & Cowdry, 1991); although no previous study has directly compared cognitive impairments in BPD and other severe mental disorders.

Taken together, these results have both theoretical and clinical implications. First, our data support the theoretical notion of updating and maintenance as two independent components in WM (Kessler & Oberauer, 2014). Updating would require the removal of no longer relevant information from WM and the resistance from interference from this currently irrelevant information (Friedman & Miyake, 2004; Unsworth, 2010). False alarms in the interference condition in our updating task would reflect this capacity. The greater susceptibility to proactive interference shown by our patients could, thus, be related to

impaired functioning in a number of complex cognitive tasks for which updating has been shown critical. Previous research has reported inhibitory deficits in SCZ and BD. For example, SCZ patients show impaired ability to suppress motor responses (e.g., Lipszyc & Schachar, 2010; Thakkar, Schall, Boucher, Logan, & Park, 2011) and irrelevant episodic memories (Soriano et al., 2009; Wang et al., 2011). BPD is characterized by impulsivity and self-harm behavior (e.g., Domes et al., 2006; Geiger, Peters, Sauer-Zavala, & Baer, 2013), which suggests that deficits in inhibitory control may also underlie BPD.

At a clinical level, our findings of comparable impairments in the three patients groups add to increasing evidence of overlap between the diagnostic categories of schizophrenia and bipolar disorder. As mentioned, BPD shares features with both SCZ and BD. First, the core symptom in BPD is affective dysregulation, which is also an essential feature of BD. Second, SCZ is characterized by the presence of psychotic symptoms and a large percentage of BPD patients also exhibit this symptomatology (Barnow et al., 2010). Moreover, the suicide rate for BPD individuals is about 10%, which is comparable to SCZ and BD (Fertuck, Lenzenweger, Clarkin, Hoermann, & Stanley, 2006). Most importantly, the three disorders are associated with a defective occupational and social functioning; as a consequence, SCZ, BD, and BPD patients usually consume intensive and long-term health and social resources (Bellack, Morrison, Mueser, & Wade, 1989; Donna S. Bender et al., 2001). Our results add to these findings by showing that in addition to social and affective features some cognitive deficits are also shared by BPD and other severe mental disorders.

To our knowledge this is the first study that directly compares WM functioning in schizophrenia, bipolar and also borderline personality disorders. Hence, our results point out that manipulation and updating of information in WM could be a candidate as endophenotype for severe mental disorders. Nowadays, there are some lines of research that explore groupings based on genomics, brain imaging, or cognitive functioning, across traditional diagnostic categories (Fuccillo, Rothwell, & Malenka, 2016; Lui et al., 2015; McTeague, Goodkind, & Etkin, 2016). Despite the fact that schizophrenia, bipolar and borderline personality disorder exhibit different symptoms patterns, these three disorders have something in common: they are usually associated with poor occupational and social functioning. As a consequence, SCZ, BD and BPD patients usually need both intensive and long-term health and social care. Indeed, data from clinical and population studies has

been interpreted by some to suggest that overlap between mental disorders is the rule, not the exception (Helzer, Kraemer, & Krueger, 2006; Lobo & Agius, 2012).

Given that impairments in working memory have been previously related to some specific symptoms in psychiatric patients (Martínez-Arán et al., 2004), we also checked for this link in our study. Here, we observed no association between WM performance and positive symptoms, general symptoms, general functioning or illness duration. However, there was an inverse correlation between negative symptoms and performance on the digits backward test in BPD patients. No previous research has explored this link in BPD, but in SCZ patients brain imaging studies have shown that negative symptoms are associated with structural abnormalities of the frontal cortex (Wible et al., 2001). In addition, we found a positive correlation in BD patients between accuracy in the updating task and the GAF score. In this context, it is important to note that, in our study, all patients were attending a Mental Health Day Center; therefore, they shared similar severity and poor functioning. These participants might have a reduced variability of clinical and cognitive measures, and this would make it difficult to detect correlations between them.

Our study has some limitations that should be discussed. Here, we did not control for comorbid disorders, which could have modulated similarities in cognitive functions among the diagnostic categories. Comorbidity introduces problems when evaluating BPD patients, because they usually fulfill criteria for other disorders such as anxiety. Future studies should include outpatients as well as hospitalized and first-episode patients because, as previously mentioned, the recruitment of participants from a Hospital Day Centre reduces the sample's clinical heterogeneity. In addition, previous studies have found some connection between psychosis and working memory (Frydecka et al., 2014). Due to the small sample size, we have not evaluated whether commonalities between groups are related to the presence of psychotic symptoms, although we have not found significant correlations between positive symptoms in the PANSS and cognitive performance. However, our results suggest that the three groups of patients share a comparable and specific deficit in their ability to manipulate (updating) WM contents.

### 2.3.5. References

Alloway, T. P., & Passolunghi, M. C. (2011). The relationship between working memory, IQ, and mathematical skills in children. *Learning and Individual Differences, 21*(1), 133–137.

<http://doi.org/10.1016/j.lindif.2010.09.013>

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (American Psychiatric Association, Ed.) (5 th). Washington DC: American Psychiatric Association. <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., Altshuler, L. L., Ventura, J., ... Giordani, B. J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771–785. <http://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Barch, D. M., Berman, M. G., Engle, R., Jones, J. H., Jonides, J., Macdonald, A., ... Sponheim, S. R. (2009). CNTRICS final task selection: working memory. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 136–52. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbn153>
- Barch, D. M. M. (2006). What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience*, 139(1), 73–84. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.013>
- Barnow, S., Arens, E. A., Sieswerda, S., Dinu-Biringer, R., Spitzer, C., & Lang, S. (2010). Borderline personality disorder and psychosis: a review. *Current Psychiatry Reports*, 12(3), 186–95. <http://doi.org/10.1007/s11920-010-0107-9>
- Bazanis, E., Rogers, R. D., Dowson, J. H., Taylor, P., Meux, C., Stanley, C., ... Sahakian, B. J. (2002). Neurocognitive deficits in decision-making and planning of patients with DSM-III-R borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 32(8), 1395–1405. <http://doi.org/10.1017/S0033291702006657>
- Bellack, A. S., Morrison, R. L., Mueser, K. T., & Wade, J. (1989). Social competence in schizoaffective disorder, bipolar disorder, and negative and non-negative schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2(4–5), 391–401. [http://doi.org/10.1016/0920-9964\(89\)90032-7](http://doi.org/10.1016/0920-9964(89)90032-7)
- Bender, D. S., Dolan, R. T., Skodol, A. E., Sanislow, C. A., Dyck, I. R., McGlashan, T. H., ... Gunderson, J. G. (2001). Treatment Utilization by Patients With Personality Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158(2), 295–302. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.295>
- Berube, F.-A., Kaess, M., Betts, J., Bhaduri, A., Gleeson, J., Jovev, M., ... Chanen, A. (2014). Phenomenology of psychotic symptoms in borderline personality disorder versus schizophrenia spectrum or affective psychotic disorders: A systematic review. *Early Intervention in Psychiatry. Conference: 9th International Conference on Early Psychosis - To the New Horizon Tokyo Japan. Conference Start: 20141117 Conference End: 20141117. Conference Publication: (Var.pagings)*, 8(pp 28), November.
- Bittner, R. A., Linden, D. E. J., Roebroek, A., Härtling, F., Rotarska-Jagiela, A., Maurer, K., ... Haenschel, C. (2015). The When and Where of Working Memory Dysfunction in Early-Onset Schizophrenia-A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 25(9), 2494–506. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhu050>
- Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J., & Gottesman, I. I. (2007). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 21–32. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbl049>
- Bramon, E., & Sham, P. C. (2001). The common genetic liability between schizophrenia and bipolar disorder: A review. *Current Psychiatry Reports*, 3(4), 332–337. <http://doi.org/10.1007/s11920-001-0030-1>
- Brandt, C. L., Eichele, T., Melle, I., Sundet, K., Server, A., Agartz, I., ... Andreassen, O. A. (2014). Working memory networks and activation patterns in schizophrenia and bipolar disorder:

- comparison with healthy controls. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 204, 290–8. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.129254>
- Braver, T. S., & Cohen, J. D. (2001). Working memory, cognitive control, and prefrontal cortex: Computational and empirical studies. *Cognitive Processing*, 2, 25–55.
- Brissos, S., Dias, V. V., Soeiro-de-Souza, M. G., Balanzá-Martínez, V., & Kapczinski, F. (2011). The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33(4), 353–361. <http://doi.org/10.1590/S1516-44462011000400008>
- Carpenter, R. W., & Trull, T. J. (2013, January 13). Components of emotion dysregulation in borderline personality disorder: A review. *Current Psychiatry Reports*, 15(1), 335 Current Science Inc. <http://doi.org/10.1007/s11920-012-0335-2>
- Castle, D. J., Wessely, S., & Murray, R. M. (1993). Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables. *The British Journal of Psychiatry*, 162(5), 658–664. <http://doi.org/10.1192/bjp.162.5.658>
- Cheung, A. M., Mitsis, E. M., & Halperin, J. M. (2004). The relationship of behavioral inhibition to executive functions in young adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(3), 393–404. <http://doi.org/10.1080/13803390490510103>
- Choi, B. C. K., & Pak, A. W. P. (2005). A catalog of biases in questionnaires. *Preventing Chronic Disease*, 2(1), A13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670466>
- Clementz, B. A., Sweeney, J. A., Hamm, J. P., Ivleva, E. I., Ethridge, L. E., Pearlson, G. D., ... Tamminga, C. A. (2015). Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *The American Journal of Psychiatry*, 173(4), 373-384. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14091200>
- Craddock, N., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2006). Genes for Schizophrenia and Bipolar Disorder? Implications for Psychiatric Nosology. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 9–16. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbj033>
- Craddock, N., & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 196(2), 92–5. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.073429>
- Cremaschi, L., Penzo, B., Palazzo, M., Dobrea, C., Cristoffanini, M., Dell'Osso, B., & Altamura, A. C. (2013). Assessing working memory via n-back task in euthymic bipolar i disorder patients: A review of functional magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychobiology*. 68(2), 63-70. Karger Publishers. <http://doi.org/10.1159/000352011>
- Dinn, W. M., Harris, C. L., Aycicegi, A., Greene, P. B., Kirkley, S. M., & Reilly, C. (2004). Neurocognitive function in borderline personality disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(2), 329–341. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.10.012>
- Domes, G., Winter, B., Schnell, K., Vohs, K., Fast, K., & Herpertz, S. C. (2006). The influence of emotions on inhibitory functioning in borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 36(8), 1163–1172. <http://doi.org/10.1017/S0033291706007756>
- Dowson, J. H., McLean, A., Bazanis, E., Toone, B., Young, S., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2004). Impaired spatial working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: comparisons with performance in adults with borderline personality disorder and in control subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(1), 45–54. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00292.x>
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in

- euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 175(3), 246–251. <http://doi.org/10.1192/bjp.175.3.246>
- Fertuck, E. A., Lenzenweger, M. F., Clarkin, J. F., Hoermann, S., & Stanley, B. (2006). Executive neurocognition, memory systems, and borderline personality disorder. *Clinical Psychology Review*, 26(3), 346–75. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.05.008>
- Fink, D. L., & Golinkoff, M. (1990). MPD, borderline personality disorder and schizophrenia: A comparative study of clinical features. *Dissociation: Progress in the Dissociative Disorders*. Ridgeview Inst. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc3&NEWS=N&AN=1991-27498-001>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(1), 101–135. <http://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., Defries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychological Science*, 17(2), 172–9. <http://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01681.x>
- Frydecka, D., Eissa, A. M., Hewedi, D. H., Ali, M., Drapala, J., Misiak, B., ... Moustafa, A. A. (2014). Impairments of working memory in schizophrenia and bipolar disorder: the effect of history of psychotic symptoms and different aspects of cognitive task demands. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(NOV), 416. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00416>
- Fuccillo, M. V., Rothwell, P. E., & Malenka, R. C. (2016, January). From synapses to behavior: What rodent models can tell us about neuropsychiatric disease. *Biological Psychiatry*. 79(1), 4–6. Elsevier. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.009>
- Geiger, P. J., Peters, J. R., Sauer-Zavala, S. E., & Baer, R. A. (2013). Relationships Among Maladaptive Cognitive Content, Dysfunctional Cognitive Processes, and Borderline Personality Features. *Journal of Personality Disorders*, 27(4), 457–464. [http://doi.org/10.1521/pedi\\_2013\\_27\\_097](http://doi.org/10.1521/pedi_2013_27_097)
- Glahn, D. C., Therman, S., Manninen, M., Huttunen, M., Kaprio, J., Lönnqvist, J., & Cannon, T. D. (2003). Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53(7), 624–626. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01641-4](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01641-4)
- Goldstein, K. E., Hazlett, E. A., Savage, K. R., Berlin, H. A., Hamilton, H. K., Zelmanova, Y., ... New, A. S. (2011). Dorso- and ventro-lateral prefrontal volume and spatial working memory in schizotypal personality disorder. *Behavioural Brain Research*, 218(2), 335–40. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.042>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Green, M. F. (2006). Cognitive Impairment and Functional Outcome in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(10), 12. <http://doi.org/10.4088/JCP.1006e12>
- Gvirts, H., Harari, H., & Braw, Y. (2012). Executive functioning among patients with borderline personality disorder (BPD) and their relatives. *Journal of Affective*, 143(1), 261–264. .... Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032712002911>
- Haaland, V. O., Esperaas, L., & Landro, N. I. (2009). Selective deficit in executive functioning among patients with borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 39(10), 1733–43. <http://doi.org/10.1017/S0033291709005285>



- Hagenhoff, M., Franzen, N., Koppe, G., Baer, N., Scheibel, N., Sammer, G., ... Lis, S. (2013). Executive functions in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, *210*(1), 224–31. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.016>
- Hall, R. C. W. (1995). Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*, *36*(3), 267–75. [http://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71666-8](http://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71666-8)
- Heitz, R., Unsworth, N., & Engle, R. W. (2004). Working memory capacity, attention control, and fluid intelligence. *Of Understanding and Measuring Intelligence* 61–78. <http://doi.org/10.4135/9781452233529.n5>
- Helzer, J. E., Kraemer, H. C., & Krueger, R. F. (2006). The feasibility and need for dimensional psychiatric diagnoses. *Psychological Medicine*, *36*(12), 1671–80. <http://doi.org/10.1017/S003329170600821X>
- Hill, S. K., Buchholz, A., Amsbaugh, H., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Gold, J. M., ... Sweeney, J. A. (2015). Working memory impairment in probands with schizoaffective disorder and first degree relatives of schizophrenia probands extend beyond deficits predicted by generalized neuropsychological impairment. *Schizophrenia Research*, *166*(1–3), 310–315. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.018>
- Karlsgodt, K. H., Glahn, D. C., van Erp, T. G. M., Therman, S., Huttunen, M., Manninen, M., ... Cannon, T. D. (2007). The relationship between performance and fMRI signal during working memory in patients with schizophrenia, unaffected co-twins, and control subjects. *Schizophrenia Research*, *89*(1–3), 191–197. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.016>
- Kay, S. R., Opler, L. A., & Lindenmayer, J. P. (1989). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): Rationale and standardisation. *British Journal of Psychiatry*. <http://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Kessler, Y., & Oberauer, K. (2014). Working memory updating latency reflects the cost of switching between maintenance and updating modes of operation. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *40*(3), 738–54. <http://doi.org/10.1037/a0035545>
- Kim, D., Kim, J.-W., Koo, T.-H., Yun, H.-R., & Won, S.-H. (2015). Shared and distinct neurocognitive endophenotypes of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *13*(1), 94–102. <http://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.1.94>
- Kim, J., Glahn, D. C., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2004). Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophrenia Research*, *68*(2–3), 173–87. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00150-6](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00150-6)
- Lett, T. A., Voineskos, A. N., Kennedy, J. L., Levine, B., & Daskalakis, Z. J. (2014). Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology. *Biological Psychiatry*, *75*(5), 361–70. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.026>
- Lipszyc, J., & Schachar, R. (2010). Inhibitory control and psychopathology: A meta-analysis of studies using the stop signal task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(6), 1064–1076. <http://doi.org/10.1017/S1355617710000895>
- Lobo, D. M., & Agius, M. (2012). The mental illness spectrum. In *Psychiatria Danubina*, *24*, 157–160.
- Lozano, V., Soriano, M. F., Aznarte, J. I., Gómez-Ariza, C. J., & Bajo, M. T. (2016). Interference control commonalities in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and borderline personality disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *38*(2), 238–50. <http://doi.org/10.1080/13803395.2015.1102870>

- Lui, S., Yao, L., Xiao, Y., Keedy, S. K., Reilly, J. L., Keefe, R. S., ... Pantelis, C. (2015). Resting-state brain function in schizophrenia and psychotic bipolar probands and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, *45*(1), 97–108. <http://doi.org/10.1017/S003329171400110X>
- MacKinnon, D. F., & Pies, R. (2006). Affective instability as rapid cycling: Theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders, *8*(1), 1–14. *Bipolar Disorders*. Munksgaard International Publishers. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00283.x>
- Macnamara, B. N., & Conway, A. R. A. (2015). Working memory capacity as a predictor of simultaneous language interpreting performance. *Journal of Applied Research in Memory and Cognition*. <http://doi.org/10.1016/j.jarmac.2015.12.001>
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(2), 262–70. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262>
- McDonald, C., Marshall, N., Sham, P. C., Bullmore, E. T., Schulze, K., Chapple, B., ... Murray, R. M. (2006). Regional Brain Morphometry in Patients With Schizophrenia or Bipolar Disorder and Their Unaffected Relatives. *American Journal of Psychiatry*, *163*(3), 478–487. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.478>
- McTeague, L. M., Goodkind, M. S., & Etkin, A. (2016). Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *Journal of Psychiatric Research*, *83*, 37–46. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.001>
- Miyake, A., & Shah, P. (1999). *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*. Cambridge University Press. Retrieved from [https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=Dmu23\\_pfb8C&pgis=1](https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=Dmu23_pfb8C&pgis=1)
- Moore, H. T. A., Gómez-Ariza, C. J., & Garcia-Lopez, L. J. (2016). Stopping the past from intruding the present: Social anxiety disorder and proactive interference. *Psychiatry Research*, *238*, 284–289. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.053>
- O'Leary, K. M., Brouwers, P., Gardner, D. L., & Cowdry, R. W. (1991). Neuropsychological testing of patients with borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *148*(1), 106–11. <http://doi.org/10.1176/ajp.148.1.106>
- Paris, J., Gunderson, J., & Weinberg, I. (2007). The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Comprehensive Psychiatry*, *48*(2), 145–154. <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.10.001>
- Pearlson, G., & Calhoun, V. D. (2009). Convergent approaches for defining functional imaging endophenotypes in schizophrenia. *Frontiers in Human Neuroscience*, *3*, 37. <http://doi.org/10.3389/neuro.09.037.2009>
- Pearlson, G. D. (2015). Etiologic, phenomenologic, and endophenotypic overlap of schizophrenia and bipolar disorder. *Annual Review of Clinical Psychology*, *11*(1), 251–281. <http://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032814-112915>
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr*, *221*, 71–177. Retrieved from <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/433/pdf/8-panss.pdf>
- Pimperton, H., & Nation, K. (2010). Suppressing irrelevant information from working memory: Evidence for domain-specific deficits in poor comprehenders. *Journal of Memory and Language*,

- 62(4), 380–391. <http://doi.org/10.1016/j.jml.2010.02.005>
- Pradhan, B. K., Chakrabarti, S., Nehra, R., & Mankotia, A. (2008). Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *62*(5), 151–155. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01844.x>
- Preuss, N., Brändle, L. S., Hager, O. M., Haynes, M., Fischbacher, U., & Hasler, G. (2016). Inconsistency and social decision making in patients with Borderline Personality Disorder. *Psychiatry Research*, *243*, 115–122. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.017>
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, *460*(7256), 748–752. <http://doi.org/10.1038/nature08185>
- Redpath, H. L., Cooper, D., & Lawrie, S. M. (2013). Imaging symptoms and syndromes: Similarities and differences between schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.015>
- Ruocco, A. C. (2005). The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Research*, *137*(3), 191–202. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.004>
- Schretlen, D. J., Cascella, N. G., Meyer, S. M., Kingery, L. R., Testa, S. M., Munro, C. A., ... Pearlson, G. D. (2007). Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *62*(2), 179–186. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.025>
- Scott, L. N., Stepp, S. D., & Pilkonis, P. A. (2014). Prospective associations between features of borderline personality disorder, emotion dysregulation, and aggression. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, *5*(3), 278–288.
- Sebastian, A., Jacob, G., Lieb, K., & Tüscher, O. (2013). Impulsivity in borderline personality disorder: A matter of disturbed impulse control or a facet of emotional dysregulation? *Current Psychiatry Reports*, *15*(2), 339. <http://doi.org/10.1007/s11920-012-0339-y>
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., & Bajo, M. T. (2009). Intentional inhibition in memory and hallucinations: directed forgetting and updating. *Neuropsychology*, *23*(1), 61–70. <http://doi.org/10.1037/a0013739>
- Tamminga, C. A., Ivleva, E. I., Keshavan, M. S., Pearlson, G. D., Clementz, B. A., Witte, B., ... Sweeney, J. A. (2013). Clinical phenotypes of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *The American Journal of Psychiatry*, *170*(11), 1263–1274. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101339>
- Thakkar, K. N., Schall, J. D., Boucher, L., Logan, G. D., & Park, S. (2011). Response inhibition and response monitoring in a saccadic countermanding task in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *69*(1), 55–62. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.016>
- Thompson, J. M., Gray, J. M., Hughes, J. H., Watson, S., Young, A. H., & Ferrier, I. N. (2007). Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, *9*(5), 478–489. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00470.x>
- Unsworth, N. (2010). On the division of working memory and long-term memory and their relation to intelligence: A latent variable approach. *Acta Psychologica*, *134*(1), 16–28. <http://doi.org/10.1016/j.actpsy.2009.11.010>
- van Zutphen, L., Siep, N., Jacob, G. A., Goebel, R., & Arntz, A. (2015). Emotional sensitivity, emotion regulation and impulsivity in borderline personality disorder: A critical review of fMRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *51*, 64–76. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.001>

- Wang, K., Cheung, E. F. C., Gong, Q. yong, & Chan, R. C. K. (2011). Semantic processing disturbance in patients with schizophrenia: A meta-analysis of the N400 component. *PLoS ONE*, 6(10), e25435. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0025435>
- Wible, C. G., Anderson, J., Shenton, M. E., Kricun, A., Hirayasu, Y., Tanaka, S., ... McCarley, R. W. (2001). Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: An MRI study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 108(2), 65–78. [http://doi.org/10.1016/S0925-4927\(01\)00109-3](http://doi.org/10.1016/S0925-4927(01)00109-3)

### *3. Discusi3n general*

---



El término TMG hace referencia a pacientes que, con independencia de su diagnóstico clínico, presentan severas limitaciones a nivel de funcionalidad. Así, además de la cronicidad del propio trastorno mental presentan problemas en su entorno social, laboral o interpersonal (Gisbert et al., 2002; Jans, Stoddard, y Kraus, 2004). Dado que el deterioro cognitivo se ha encontrado asociado a la limitación de la funcionalidad (Green, 1996; Green, 2006; McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo, y Mueser, 2007; Savilla, Kettler, y Galletly, 2008), el objetivo general de la presente tesis fue explorar el grado de afectación de ciertos procesos de control ejecutivo en pacientes con esquizofrenia, TB o el TL.

Encontrar un perfil de deterioro cognitivo común en estos tres grupos de pacientes tendría importantes implicaciones clínicas y teóricas. Clínicas porque un patrón similar en los tres grupos diagnósticos podría implicar la existencia de un factor común en los distintos trastornos mentales considerados graves. Esto supondría un argumento a favor del concepto de TMG. Las implicaciones teóricas podrían venir dadas, por ejemplo, por el hecho de encontrar disociaciones en cuanto a la preservación/alteración de distintos procesos de control ejecutivo. Estas posibles disociaciones podrían arrojar luz respecto a la posible independencia de ciertas funciones ejecutivas, tal y como proponen algunos modelos teóricos (Diamond, 2013; Friedman y Miyake, 2004; Miyake et al., 2000).

No obstante, antes de discutir los resultados de la presente tesis es importante destacar la relevancia del concepto TMG, que ha ido ganando fuerza entre los psiquiatras y psicólogos especialistas en trastornos mentales en los últimos años (Mingote Adán, Pino Cuadrado, del Gálvez Herrer, Gutiérrez García, y Sánchez Alaejos, 2010; Parabiaghi, Bonetto, Ruggeri, Lasalvia, y Leese, 2006). El concepto de TMG surge para dar cabida a pacientes psiquiátricos con diferentes diagnósticos que se muestran incapaces para adaptarse al entorno, tienen dificultades a la hora de encontrar y mantener un empleo, y sus relaciones interpersonales son escasas o nulas. En este contexto, y a pesar de que la esquizofrenia ha sido considerada uno de los trastornos más graves, actualmente el TB y los trastornos de personalidad también se consideran potencialmente discapacitantes. Dentro de estos últimos, el TL es uno de los más frecuentes y limitantes.

En un principio se pensó que la incapacidad para mantener una vida adaptada era consecuencia de la duración del trastorno, y se presentaba sólo en aquellos que tradicionalmente se han considerado más disruptivos (Klerman, 1986). Sin embargo, con el

tiempo se ha demostrado que la gravedad de un paciente psiquiátrico se define mejor por el nivel de funcionalidad (respuesta al tratamiento, relaciones sociales adecuadas, nivel de autonomía etc.) que por la duración del trastorno o por el propio diagnóstico (Gisbert et al., 2002; Jans et al., 2004). En este sentido, se ha demostrado que el nivel de funcionalidad correlaciona con el deterioro cognitivo, y que la evolución de los déficits cognitivos predice el nivel de gravedad de los pacientes con patologías psiquiátricas (Elvevåg y Goldberg, 2000; Girard et al., 2010; Porter et al., 2003; Stip, 2006). Así, el rendimiento neuropsicológico es un predictor del rendimiento funcional (Green, 1996; Green et al., 2004).

Los estudios neuropsicológicos muestran que gran variedad de dominios cognitivos están afectados en la esquizofrenia, el TB y el TL (Bassett, 2012; Coulston, Tanious, Mulder, Porter, y Malhi, 2012), si bien el ámbito más directamente relacionado con el deterioro global de los pacientes es el de las funciones ejecutivas. Varios estudios han sugerido que las funciones ejecutivas son un buen predictor del nivel de funcionamiento psicosocial de pacientes con esquizofrenia (Green, 1996; Martínez-Arán et al., 2001) y de pacientes con TB (Bonnín et al., 2010). Por otro lado, a pesar de que no se ha encontrado una relación directa en TL, sí se ha señalado el deterioro en funciones ejecutivas como punto central del déficit neuropsicológico (Gvirts, Harari, y Braw, 2012).

Las funciones ejecutivas no son un constructo unitario, y parecen incluir una serie de componentes independientes pero relacionados (Anderson, 2008; Diamond, 2013; Friedman y Miyake, 2004; Miyake et al., 2000). En este sentido, algunos de los más estudiados en pacientes psiquiátricos son el control inhibitorio y la memoria de trabajo. No obstante, un serio problema de la mayoría de los estudios al respecto tiene que ver con la impureza de los tests (Miyake et al., 2000). La mayoría de los estudios utilizan tareas neuropsicológicas que implican la actuación de varios procesos, lo que hace que resulte casi imposible discriminar la contribución de cada uno de ellos y aislar el proceso ejecutivo de interés (Anderson, 2002). Una de las posibles soluciones a esta limitación es el uso de pruebas experimentales, con las que a través de diferentes parámetros en el diseño de las tareas puede eliminarse o controlarse esta contaminación de procesos. Desde esta perspectiva, el abordaje del estudio de las funciones ejecutivas permitiría analizar el deterioro de las funciones ejecutivas superando las limitaciones ocasionadas por el uso de los test neuropsicológicos.



Para la presente tesis, y con la idea de explorar el posible deterioro en funcionamiento ejecutivo y en otros ámbitos cognitivos, se seleccionaron pacientes con distintos diagnósticos que compartían un bajo nivel de funcionalidad. Ningún trabajo previo ha llevado a cabo una comparación a este nivel entre pacientes con esquizofrenia, TB y TL. Así, primero se evaluó el rendimiento de los tres grupos de pacientes mediante tests neuropsicológicos de memoria, atención, funciones ejecutivas, lenguaje y velocidad de procesamiento. Y posteriormente se llevaron a cabo una serie de estudios experimentales centrados en conocer la eficiencia de estos grupos de pacientes en distintos subcomponentes ejecutivos: control de la interferencia perceptiva y semántica y mantenimiento y actualización de la información en memoria de trabajo.

### **3.1. Recapitulación de los resultados obtenidos**

En nuestro primer estudio nos hemos centrado en explorar el estado de varias áreas cognitivas en pacientes con esquizofrenia, TB y TL. A pesar de que el TL no se ha asociado con deterioro cognitivo (Domes et al., 2006; Sprock, Rader, Kendall, y Yoder, 2000), la presencia de sintomatología afectiva y/o psicótica y el bajo nivel de funcionalidad sugieren la existencia de algún mecanismo común entre estos tres trastornos (Lobo y Agius, 2012; Paris, Gunderson, y Weinberg, 2007; van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul, y Krabbendam, 2009). Así, en primer lugar se trató de caracterizar el funcionamiento cognitivo a través de una serie de tests neuropsicológicos. A pesar de las limitaciones que hemos mencionado con respecto a estas pruebas (Miyake et al., 2000), su aplicación en el primer estudio nos permitiría tener una primera evaluación cognitiva con un enfoque más global. Esta evaluación era especialmente importante dado que actualmente no existe consenso acerca de la magnitud del deterioro cognitivo en pacientes con TL (LeGris y Reekum, 2008; Ruocco, 2005). Por otro lado, ya que hasta el momento no se ha publicado ningún estudio que incluyera a pacientes con esquizofrenia, TB y TL, la idea aquí era explorar si existe un perfil de deterioro compartido entre ellos. La selección de las tareas se hizo partiendo de las áreas que se sabe se encuentran más deterioradas en pacientes con esquizofrenia. Estas incluyen la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, la memoria semántica, el lenguaje, la atención y las funciones ejecutivas (Bora, Yücel, y Pantelis, 2010; Fioravanti et al., 2005).

Dado que la gravedad de los pacientes es lo que más se ha relacionado con el deterioro cognitivo, todos los estudios incluyen exclusivamente pacientes considerados graves pero estables en sus síntomas. Los resultados del primer estudio mostraron que todos los grupos de pacientes compartían un peor rendimiento en tareas de memoria a corto plazo, memoria de trabajo, memoria semántica y funciones ejecutivas. Además, los datos pusieron de manifiesto una relación entre la medida de funcionalidad y/o gravedad y el rendimiento en una de las tareas de funcionamiento ejecutivo: la de fluidez semántica. En definitiva, estos resultados apoyan la hipótesis de que el deterioro cognitivo puede estar más relacionado con la gravedad de los pacientes que con la categoría diagnóstica. Encontrar que la velocidad de procesamiento o el lenguaje se muestran preservados en estos pacientes es también importante ya que apoya la hipótesis de que los déficits en estos pacientes no son generalizados sino específicos de algunos procesos. En este contexto, varios autores proponen que la existencia de disociaciones en el tipo de deterioro que muestran los pacientes supone que son procesos concretos los que se ven afectados (p. ej., la inhibición) más que áreas amplias de funciones como la memoria (Christodoulou, Messinis, Papathanasopoulos, y Frangou, 2012; Domes et al., 2006). Desde esta perspectiva, es por tanto importante utilizar tareas que sean capaces de detectar el deterioro de procesos específicos.

El segundo estudio cumple este objetivo ya que se compara la capacidad para resistir la interferencia semántica y perceptiva en los tres grupos de diagnósticos. La decisión de seleccionar tareas de control de la interferencia fue que a pesar de que los modelos teóricos sobre funciones ejecutivas varían en conceptualización y número de factores, la mayoría coinciden en señalar que el control de la interferencia es un elemento central del funcionamiento ejecutivo (Friedman y Miyake, 2004; Nigg, 2000; Verbruggen, Liefoghe, y Vandierendonck, 2005; Zacks y Hasher, 1988). La habilidad para controlar la interferencia en la memoria semántica se evaluó a través del test de Hayling (Burgess y Shallice, 1997) y para evaluar la resistencia a distractores perceptivos se usó la tarea de flancos (Eriksen y Eriksen, 1974). Los resultados evidenciaron que, en comparación con el grupo control, los tres grupos de pacientes mostraban una peor capacidad para controlar la interferencia semántica. Por el contrario, mostraban preservada su habilidad para controlar la interferencia creada por distractores externos. Así, por una parte estos resultados son congruentes con los de estudios anteriores que indican que los pacientes con esquizofrenia muestran un perfil de deterioro irregular en su habilidad para controlar la interferencia (Westerhausen, Kompus, y Hugdahl, 2013). Sin embargo, nuestros resultados son

novedosos al revelar que pacientes con otros trastornos mentales nosológicamente distintos comparten un mismo perfil de deterioro cognitivo.

El último estudio pretendía explorar otro componente ejecutivo: la memoria de trabajo (Diamond, 2013; Miyake et al., 2000). Distintos autores han propuesto que el funcionamiento de la memoria de trabajo es un marcador endofenotípico de la esquizofrenia y el TB (Arts et al., 2008; Glahn et al., 2003; Karlsgodt et al., 2007; Kim, Kim, Koo, Yun, y Won, 2015). Sin embargo, los estudios que han examinado la memoria de trabajo en pacientes con TL son escasos y con resultados poco consistentes (Dowson et al., 2004; Gvirts et al., 2012). Para estudiar la memoria de trabajo se administró una tarea experimental de actualización de caras (Pimperton y Nation, 2010) con dos condiciones: una para evaluar mantenimiento y otra donde se evalúa actualización. Para disociar entre estos dos procesos decidimos además emplear la tarea de dígitos del test de inteligencia WMS (Wechsler, 2009). La tarea de dígitos es ampliamente usada para evaluar mantenimiento a corto plazo y memoria de trabajo. Los resultados del estudio revelaron que los pacientes con esquizofrenia, TB y TL no presentaban un peor rendimiento cuando se trataba de mantener temporalmente la información. Sin embargo, cuando las tareas implicaban mantenimiento y manipulación de la información los resultados fueron más complejos. En general, estos indican que la habilidad para manipular la información está claramente afectada en pacientes con TL, mientras que en el caso de pacientes con esquizofrenia y TB esta afectación parece depender de factores como el tipo de tarea o la modalidad sensorial del estímulo. Los análisis correlacionales mostraron una relación inversa entre los síntomas negativos y el rendimiento en dígitos inversos en el grupo de pacientes con TL. Además, en el grupo de TB encontramos una relación directa entre el nivel de funcionalidad y la habilidad para mantener la información en memoria de trabajo.

Una cuestión a destacar de los resultados encontrados en los tres estudios presentados es que no revelan déficits generalizados en los pacientes. El primer estudio evidenció que los pacientes mostraban un rendimiento similar al de grupo control en pruebas neuropsicológicas de velocidad de procesamiento, atención sostenida o nombrado. En el segundo estudio se encontró que los grupos de pacientes presentaban un efecto de la interferencia similar al grupo de controles en la tarea de flancos. Además, los tres grupos clínicos mostraron un déficit similar en la tarea de Hayling, lo que sería una prueba más de la especificidad de los déficits en estos tres grupos de pacientes. Estos resultados son consistentes con los de trabajos previos que muestran que los pacientes con esquizofrenia

tienen preservada su habilidad para controlar la interferencia creada por distractores externos (Sax, Strakowski, McElroy, Keck, y West, 1995; Westerhausen et al., 2013). Sin embargo, las diferencias entre los grupos (pacientes y control) en cuanto a la interferencia surgen cuando la tarea requiere ejercer control sobre contenidos de la memoria (Joshua, Gogos, y Rossell, 2009; Soriano, Jiménez, Román, y Bajo, 2009). En cuanto al tercer estudio, el perfil de deterioro que se encuentra sugiere un déficit en la capacidad para actualizar la memoria de trabajo en los tres grupos de pacientes. Este hallazgo es congruente con las interpretaciones que algunos autores han dado de los resultados de estudios previos que han mostrado un peor rendimiento de los pacientes en tareas de memoria de trabajo (Sitskoorn, Nuyen, Appels, van der Wee, y Kahn, 2002). En concreto, se ha propuesto que la peor ejecución de estas personas podría venir condicionada por una especial vulnerabilidad a sufrir interferencia proactiva (Barch y Smith, 2008; Eich, Nee, Insel, Malapani, y Smith, 2014). En este sentido, el tercer estudio proporciona apoyo a esa idea al mostrar que los tres grupos de pacientes presentaban un número mayor de intrusiones de ítems que se presentaban en el primer bloque de estímulos que el grupo de controles.

En definitiva, los resultados de los estudios realizados permiten pensar que las diferencias entre los controles y los grupos de pacientes se deben a alteraciones específicas en el control de ciertos tipos de interferencia, y no a déficits generalizados. Dado que actualmente existe gran controversia acerca de la naturaleza (global/específica) de los déficits cognitivos en pacientes con TL, nuestros resultados son especialmente relevantes en relación a este grupo. Estos datos son una prueba evidente acerca de la especificidad del deterioro cognitivo en TL, al señalar al control de la interferencia, tanto en relación con la memoria semántica como en lo que concierne a la memoria de trabajo, como el proceso especialmente afectado. Además, nuestros estudios son los primero que comparan el rendimiento cognitivo en pacientes con TL con los de otros trastornos mentales graves. Tradicionalmente se ha considerado a los trastornos de personalidad como menos graves, por lo que su comparación con otros grupos diagnósticos más disruptivos carecía de interés (Bassett, 2012; Bayes, Parker, y Fletcher, 2014). Los resultados del presente trabajo, sin embargo, ponen en entredicho esta idea dado que el grupo de pacientes con TL mostró un perfil de deterioro prácticamente idéntico al encontrado en el grupo de pacientes con esquizofrenia. Esto plantea una reflexión importante respecto a las características neuropsicológicas del propio TL y sobre su posible consideración como TMG, al mismo nivel que la esquizofrenia o el TB.

## **3.2. Implicaciones teóricas**

El estudio de pacientes con lesiones o disfunciones cerebrales ha sido uno de los recursos metodológicos más utilizados para corroborar hipótesis teóricas sobre la actividad mental. Así, tal y como es el caso del paciente H.M. para el estudio de la memoria, o Phineas Gage para las funciones ejecutivas, el estudio de los pacientes con patologías psiquiátricas también puede ser una fuente de datos útil para comprobar algunas de los modelos teóricos más recientes. En el siguiente apartado se comentarán algunas de las posibles implicaciones teóricas de los resultados del presente trabajo de investigación.

### **3.2.1. Funciones ejecutivas como resultado de distintos procesos**

Distintos hallazgos sugieren que las funciones ejecutivas no hacen referencia a un concepto unitario, sino que más bien están compuestas por una serie de procesos relacionados entre sí. Dos de los modelos teóricos más influyentes son el modelo de factores de Miyake et al. (2000) y el modelo de Diamond (2013). Ambos coinciden en señalar que las funciones ejecutivas incluyen tres subcomponentes: la inhibición, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva. En el presente trabajo uno de los objetivos fue analizar el estado de la inhibición y la memoria de trabajo en pacientes con TMG, y comprobar hasta qué punto cada uno de estos dos subcomponentes ejecutivos estarían afectados.

A nivel teórico tanto Miyake et al. (2000) como Diamond (2013) coinciden en señalar que la inhibición está compuesta por una serie de subprocesos. En el caso del modelo factorial de Miyake et al. (2000), se distingue entre inhibición de respuestas dominantes, resistencia a distractores y resistencia a la interferencia proactiva (Friedman y Miyake, 2004). Por otro lado, Diamond (2013) señala que la inhibición implica tres procesos: el control inhibitorio atencional, la inhibición cognitiva y el autocontrol. Ambos modelos coinciden en señalar que la inhibición actuaría controlando la interferencia generada por estímulos internos, externos o respuestas aprendidas. En este sentido, los datos de nuestro segundo estudio apuntan hacia la subdivisión del control de la interferencia, donde el control de la interferencia generada a nivel perceptivo sería diferente

del control de la interferencia generada a nivel semántico. Esto último podría ser evidencia de la independencia de los estos dos tipos de subprocesos inhibitorios.

Por otro lado, y al igual que sucede con la inhibición, las teorías más recientes señalan que la memoria de trabajo implica diversidad de componentes (Diamond, 2013; Miyake et al., 2000). Así, se postula que requiere de procesos relacionados con el mantenimiento de la información de forma que sea fácilmente accesible, mientras otros componentes se encargarían de la monitorización constante y actualización de contenidos en la memoria de trabajo. Los resultados del tercer estudio apoyan la independencia de ambos componentes.

En definitiva, el perfil de disociación de déficits entre procesos encontrado en los pacientes, donde el control de la interferencia perceptiva y el mantenimiento en memoria de trabajo, están preservados, va en línea con el postulado de varios modelos teóricos que afirman que la inhibición y la memoria de trabajo están compuestas por varios subprocesos independientes.

### **3.2.2. ¿Podría explicar una alteración común el perfil de deterioro encontrado en los distintos grupos de pacientes?**

Los resultados del segundo y del tercer estudio muestran que los pacientes con esquizofrenia, TB y TL tienen un perfil de deterioro ejecutivo que no afecta por igual a todos los procesos ejecutivos. Tanto en el segundo como en el tercer estudio, las diferencias entre los grupos de pacientes y los participantes control podrían explicarse por una alteración inhibitoria específica. En este sentido, nuestros datos son consistentes con los de trabajos previos que sugieren una menor capacidad de control inhibitorio en la esquizofrenia y el TB (Laurenson et al., 2015; Lipszyc y Schachar, 2010; McTeague, Goodkind, y Etkin, 2016; Thakkar, Schall, Boucher, Logan, y Park, 2011), y apoyan la idea de que la supresión de la interferencia de representaciones de memoria implica a un sistema de control diferente (al menos parcialmente) al implicado en la supresión de respuestas motoras o la atención a distractores perceptivos. En el segundo estudio, los tres grupos de pacientes mostraron un déficit cuando debían evitar producir palabras relacionadas con el contexto semántico de la frase. En el tercer estudio, los pacientes fueron menos eficientes que los controles a la hora de evitar la interferencia proactiva, lo que podría ser interpretado como una consecuencia de la alteración de la capacidad para suprimir (reducir

la activación) de la información irrelevante (Hasher y Zacks, 1988; Lustig, Hasher, y Zacks, 2007).

Considerados en su conjunto, por tanto, los resultados de los estudios permiten sugerir que el peor rendimiento de los pacientes con la tarea de interferencia semántica (Hayling) y la tarea de actualización (sensible a la interferencia proactiva) podrían ser consecuencia de la alteración de un proceso común: la inhibición de información que está en el foco de la atención. Algunos autores defienden que parte de los síntomas más disruptivos de la esquizofrenia, el TB o TL son el resultado de una deficiente inhibición de información de la memoria (Alústiza, Radua, Pla, Martín, y Ortuño, 2017; Korfine y Hooley, 2000; Kravariti, Dixon, Frith, Murray, y McGuire, 2005; Stip et al., 2007; Turner, Sebastian, y Tüscher, 2017). Así, las alucinaciones o la desorganización, en el caso de la esquizofrenia, los pensamientos depresivos y las intrusiones en el TB, y la inestabilidad emocional o los *flashbacks* en el TL, se han encontrado relacionados con alteraciones inhibitorias (Anderson et al., 2004; Domes et al., 2006; Geiger, Peters, Sauer-Zavala, y Baer, 2013; Schmahl et al., 2003; Soriano et al., 2009; Wang, Cheung, Gong, y Chan, 2011).

En esta línea, algunos autores han sugerido que las dificultades podrían dar lugar a que eventos mentales irrelevantes o inapropiados accedan al procesamiento consciente, produciendo intrusiones cognitivas (e.g., Soriano et al., 2009; Water et al., 2006). Estas intrusiones entrarían en conflicto con las creencias metacognitivas de los pacientes, y junto con los errores o sesgos de atribución (Moritz, Woodward, y Rodríguez-Raecke, 2006; Schilling, Wingenfeld, Spitzer, Nagel, y Moritz, 2013) provocarían una errónea interpretación de los hechos (Morrison, 2001), dando lugar a síntomas como las alucinaciones, los delirios o el pensamiento o lenguaje desorganizado (Fridberg, Brenner, y Lysaker, 2010; Waters et al., 2006). Así, nuestros resultados apoyan la idea de que los déficits inhibitorios podrían subyacer a una gran parte de la sintomatología los TMG.

Por otro lado, los resultados de los estudios 2 y 3 sugieren la existencia de un proceso común alterado que estaría encargado de regular la activación de información irrelevante en la memoria de trabajo (provenza esta de procesos de co-activación en la memoria semántica o no). Dado que en el estudio 2 el control de la interferencia perceptiva o externa demostró estar preservado, parecería que el proceso de control deteriorado tendría más que ver con la regulación de información ya presente en el sistema cognitivo. En este sentido, en el estudio 2 los participantes escuchaban frases incompletas que activaban automáticamente la palabra o palabras relacionadas semánticamente, mientras

que en el estudio 3 los participantes debían olvidar una cara que habían visto previamente, pero que ya no era relevante. En ambos casos los participantes debían ignorar la información que no era pertinente para el objetivo de la tarea. Así, podría decirse que la interferencia creada por ambas tareas es similar en tanto en cuanto la información a descartar ya está en el foco de la atención (en la memoria de trabajo). En esta línea, Engle (Engle, 2002; Kane y Engle, 2000) propone que la memoria de trabajo estaría relacionada con el control de la atención y la capacidad para controlar la interferencia proactiva. En definitiva, parece que los datos de nuestros estudios señalan que existe un proceso de control de la interferencia/control inhibitorio deteriorado en pacientes con patologías psiquiátricas graves.

### **3.2.3. Control inhibitorio y psicopatología**

Como se comentó en la introducción, el control de la interferencia se considera un componente fundamental de las funciones ejecutivas (Diamond, 2013; Friedman y Miyake, 2016; Miyake et al., 2000; Miyake y Friedman, 2012; Nigg 2000). Más allá de nuestros resultados, gran cantidad de estudios demuestran que el deterioro del control inhibitorio está relacionado con procesos de rumiación, preocupación, o inestabilidad afectiva, que son considerados factores de riesgo para múltiples formas de psicopatología (Aldao, Nolen-Hoeksema, y Schweizer, 2010; McLaughlin y Nolen-Hoeksema, 2011; Ruscio et al., 2007). En este contexto se ha propuesto al deterioro del control inhibitorio como un fenotipo intermedio que predeciría el desarrollo de trastornos afectivos, conductuales o psicóticos en distintos tipos de trastornos (Buckholtz y Meyer-Lindenberg, 2012; Hertel, 2007). Así, gran cantidad de estudios han evidenciado la presencia de deterioro de este componente ejecutivo en patologías tan diversas como la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el trastorno por estrés postraumático (TPET), el TDHA, los trastornos de ansiedad o el consumo de sustancias.

Por ejemplo, con respecto a la depresión estudios recientes indican que un déficit en el control de la información en la memoria de trabajo podría ser un factor predictivo de vulnerabilidad para esta (Joormann, Yoon, y Zetsche, 2007; Millan et al., 2012). En este sentido, la presencia de información disruptiva en la memoria de trabajo, de la cual los pacientes son incapaces de liberarse, podría llevar a síntomas tan característicos de la depresión como la rumiación o los pensamientos negativos perseverativos (Deveney y Deldin, 2006; Joormann et al., 2007; Levens y Gotlib, 2010). De forma similar, el TOC se



caracterizan por la dificultad a la hora de suprimir comportamientos o pensamientos repetitivos e indeseados (American Psychiatric Association, 2013a). Estos pensamientos y conductas indeseadas e intrusivas se ha encontrado que correlacionan con un deterioro en procesos de inhibición (Rosenberg, Dick, O'Hearn, y Sweeney, 1997; Rosenberg et al., 1997; Tolin, Abramowitz, Przeworski, y Foa, 2002) tanto de la interferencia interna (Watkins et al., 2005) como de respuestas inadecuadas (Bannon, Gonsalvez, Croft, y Boyce, 2002; Penadés et al., 2007). Así, el déficit inhibitorio podría ser un factor responsable de los pensamientos intrusivos y conductas compulsivas (Tolin, Hamlin, y Foa, 2002).

Los recuerdos intrusivos del evento traumático que a veces ocurren en pacientes con TEPT (Sherin y Nemeroff, 2011) también se han explicado por dificultades en el control inhibitorio de la memoria que podrían llevar a las intrusiones (Hertel y Gerstle, 2003). Así, tanto con tareas *think/no-think* (Catarino, Küpper, Werner-Seidler, Dalgleish, y Anderson, 2015) como con tareas de olvido inducido por la recuperación (Amir, Badour, y Freese, 2009; McNally, 1998) se ha demostrado que el TEPT está relacionado con una reducida capacidad para inhibir los recuerdos. Este déficit dificultaría la supresión de memorias indeseadas que irrumpirían en el pensamiento del paciente causando ansiedad y un fuerte malestar (Levy y Anderson, 2008; Marzi, Regina, y Righi, 2014).

La impulsividad o distractibilidad que muestran los pacientes de TDHA también se ha relacionado con déficits en la inhibición de respuestas (Barkley, 1997; Castellanos, Sonuga-Barke, Milham, y Tannock, 2006). Los trastornos de ansiedad parecen estar asociados también con un déficit en inhibición de la interferencia proactiva (Moore, Gómez-Ariza, y García-Lopez, 2016) y con el deterioro en el control de la interferencia externa o irrelevante (Moriya y Sugiura, 2013; Moriya, Sugiura, Verschuere, Damme, y Wiersema, 2012). Por otro lado, estudios con muestras no clínicas sugieren que las preocupaciones ansiosas están relacionadas con la inhibición de la respuesta dominante (Eysenck y Derakshan, 2011).

Finalmente, el consumo de sustancias también parece estar relacionado con el deterioro del control inhibitorio. Los datos sugieren que existe una relación entre el abuso de sustancias como la cocaína, el MDMA, la metanfetaminas, el tabaco y el alcohol y un impedimento en la capacidad para inhibir respuestas dominantes (Smith, Mattick, Jamadar, y Iredale, 2014). El consumo de cocaína tanto de manera recreativa como crónica parece además alterar los procesos de control implicados en la supresión intencional de recuerdos

no pertinentes en la memoria episódica y semántica (Ruiz, Paolieri, Colzato, y Bajo, 2015, 2016).

En resumen, todos estos estudios muestran la importancia del control inhibitorio para pensamientos y conductas disruptivas y que fallos en este componente de control parecen producir sintomatologías en diferentes tipos de trastornos y condiciones.

### **3.3. Implicaciones clínicas**

Desde el punto de vista de la sintomatología, la esquizofrenia, el TB y el TL son trastornos distintos y cada uno presenta un patrón de síntomas característico. Mientras que en la esquizofrenia predominan los síntomas psicóticos, el TB es un trastorno considerado fundamentalmente afectivo que oscila entre la depresión y la euforia. Por otro lado, el TL se caracteriza por la impulsividad, la inestabilidad emocional y las conductas auto-lesivas. A pesar de ser entidades nosológicamente distintas, los tres trastornos conllevan un pobre ajuste social y laboral. En este sentido, en el presente trabajo se ha evaluado a pacientes, que con independencia del diagnóstico clínico, presentan serias dificultades para adaptarse a su entorno, por lo que ciertos resultados podrían proporcionar información útil sobre los propios trastornos así como sobre su conceptualización y su tratamiento.

#### **3.3.1. Relación entre deterioro cognitivo, gravedad del trastorno mental y sintomatología**

Diversos autores han puesto de manifiesto la relación estrecha entre limitaciones cognitivas y funcionamiento global a largo plazo (Green, 1996; Green et al., 2004). Más específicamente, la deficiente funcionalidad de los pacientes con patologías psiquiátricas se ha relacionado con el deterioro de las funciones ejecutivas (Goin, 2001; Huxley y Baldessarini, 2007; Martino et al., 2009; San, Ciudad, Álvarez, Bobes, y Gilaberte, 2007; Tuulio-Henriksson et al., 2011). En relación con esto, nuestros datos evidencian que pacientes con patologías psiquiátricas graves muestran un deterioro muy similar en diversos procesos ejecutivos, fundamentalmente inhibitorios.

Una de las herramientas más usadas para evaluar el nivel de funcionalidad de los pacientes es la escala de funcionamiento global (GAF, Jones, Thornicroft, Coffey, y Dunn,

1995). El GAF es una escala de 0 a 100 con la que el clínico valora tanto la adaptación social del paciente como el estado de su trastorno. En ella, el personal sanitario encargado de la asistencia del paciente otorga una puntuación al estado global de este, donde 50 puntos o menos indican gravedad clínica.

Con esta idea exploramos las relaciones existentes entre las puntuaciones obtenidas en los tests neuropsicológicos, los índices de interferencia, el número de aciertos y errores en una tarea de memoria de trabajo, y la puntuación en el GAF. Los resultados indicaron que en el conjunto de los pacientes, mayor gravedad y mayor duración del trastorno estaba asociado con una menor fluidez verbal y un mayor grado de interferencia semántica. Con respecto al diagnóstico, el grupo con TB mostraba que dos parámetros relacionados con la gravedad del trastorno (menor nivel de funcionalidad y mayor duración) correlacionaban con una mayor interferencia semántica. Aunque estos resultados son sugerentes, se esperaba encontrar una relación más estable entre déficit ejecutivo y funcionalidad. Una posible explicación de las modestas relaciones encontradas puede ser que los pacientes incluidos presentan, en general, un nivel de funcionalidad bajo y, por tanto, la variabilidad es más bien poca. Además, todos ellos estaban siendo atendidos en el hospital de día de salud mental, donde principalmente se ofrece la posibilidad de realizar actividades orientadas a mejorar su calidad de vida. Esta poca variabilidad en la medida dificulta encontrar relaciones entre el nivel funcionalidad y las variables cognitivas.

Si bien los resultados de la presente tesis doctoral apuntan hacia la existencia de una asociación entre deterioro ejecutivo y gravedad de los pacientes, la dirección de esta relación no puede elucidarse fácilmente. El deterioro cognitivo podría preceder y/o causar el declive funcional limitando el rendimiento de los pacientes. Pero, también sería posible que alguna manifestación de la severidad del trastorno mental, como la pérdida de ocupación, o la vida solitaria, preceda y/o cause el deterioro cognitivo. Pero lo más probable es que ambas alternativas se influyeran mutuamente de manera circular (Green, 1996; Harvey et al., 1999; Savilla, Kettler, y Galletly, 2008)

Con respecto a la relación entre sintomatología y funcionalidad, las conclusiones del presente trabajo son limitadas. Cuando se considera la totalidad de los pacientes evaluados, se hace evidente una relación inversa entre sintomatología general y fluidez verbal. Cuando se analizan los grupos diagnósticos por separado, sin embargo, es el grupo de pacientes con TL el que exhibe una clara relación entre (peor) rendimiento en la tarea de actualización y la sintomatología negativa. Aunque previamente no se ha reportado la relación entre

sintomatología negativa y rendimiento ejecutivo en pacientes con TL, esta conexión sí ha sido muy analizada en los pacientes con esquizofrenia, donde los síntomas negativos se asemejan a los síntomas de pacientes con alteraciones en el lóbulo frontal (Wible et al., 2001). Como ya se ha mencionado, investigaciones previas han asociado los déficits en funciones ejecutivas, especialmente la inhibición, con algunos síntomas como las alucinaciones, el pensamiento desorganizado, la impulsividad, o las conductas suicidas (Domes et al., 2006; Geiger et al., 2013; Kerns y Berenbaum, 2002; Waters, Badcock, Maybery, y Michie, 2003). Sin embargo, la poca variabilidad clínica y el reducido número de pacientes imposibilitó explorar la relación entre síntomas específicos y funciones ejecutivas.

### **3.3.2. Hipótesis del *continuum***

Investigaciones previas han demostrado el solapamiento que, en muchos aspectos, hay entre la esquizofrenia y el TB (Craddock, O'Donovan, y Owen, 2006; Maier, Zobel, y Wagner, 2006). El TL también comparte algunas condiciones tanto con la esquizofrenia como con el TB (Coulston et al., 2012; Henry et al., 2001). Así, en primer lugar el síntoma central del TL es la inestabilidad afectiva, característica esencial del TB. En segundo lugar, al igual que en la esquizofrenia, un alto porcentaje de pacientes con TL presentan síntomas psicóticos (Chopra y Beatson, 1986; Paris, 2005). Por último, la tasa de suicidio en individuos con TL es muy similar a la encontrada en pacientes como la esquizofrenia o TB (National Collaborating Center for Mental Health, 2009)

En este contexto, algunos autores han propuesto la existencia de un *continuum* en los trastornos mentales, de manera que cada uno de ellos sería una representación de un conjunto de diferentes dimensiones de un mismo fenómeno (Caletti et al., 2013; Cochrane, Petch, y Pickering, 2012; Muñoz-Negro et al., 2015; Paris, Gunderson, y Weinberg, 2007; van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul, y Krabbendam, 2009; Wood, Yung, y Pantelis., 2013). Esta aproximación conceptual supera las entidades nosológicas entendidas como categorías diagnósticas, e implica un nivel superior de jerarquía, proponiendo la existencia de un *continuum* de gravedad (Lobo y Agius, 2012). Así mismo, esta aproximación refleja en gran medida la dificultad a la que se enfrentan los clínicos cuando deben proporcionar una etiqueta diagnóstica a los pacientes. En relación con el concepto de TMG, cuando un paciente es considerado como grave, el diagnóstico se diluye y en ocasiones la sintomatología es compartida por varios trastornos, entre los que se incluyen

los síntomas psicóticos, los afectivos y la inestabilidad emocional. En la mayoría de los casos los pacientes con TMG muestran una alta comorbilidad y cumplen los criterios de varios trastornos psiquiátricos. De hecho, los datos de estudios clínicos y poblacionales sugieren que el solapamiento entre trastornos mentales es la regla, no la excepción (Helzer, Kraemer, y Krueger, 2006).

Los resultados de la presente tesis apoyan la hipótesis del *continuum* en los trastornos mentales, pues sugieren que con independencia del diagnóstico estos pacientes compartirían un deterioro en el control ejecutivo que podría considerarse un marcador externo de gravedad. En este sentido, la principal aportación de este trabajo es que incluye en el continuo tres grupos diagnósticos, esquizofrenia, TB, y TL que no se habían comparado con anterioridad de forma conjunta. La ausencia de estudios que exploren las similitudes y diferencias entre trastornos de personalidad y esquizofrenia tiene su origen, muy probablemente, en la consideración de trastorno grave a la esquizofrenia, y de más sutiles y menos disruptivos a los trastornos de personalidad. No obstante, los datos existentes indican que los trastornos de personalidad, y más concretamente el TL, son los que mayor porcentaje de suicidios lleva asociados, más número de hospitalizaciones conlleva y más problemas para adaptarse social y profesionalmente presentan.

### 3.3.3. Acerca del tratamiento y la rehabilitación

La estrecha relación encontrada en distintos trabajos (también aquí) entre deterioro cognitivo y funcionamiento (social, ocupacional y laboral) a largo plazo ha propiciado que, en los últimos años, las intervenciones terapéuticas incluyan programas dirigidos a reducir o paliar estos déficits cognitivos. En este sentido, investigaciones recientes han demostrado que el entrenamiento cognitivo, en comparación con el entrenamiento psicosocial o la terapia habitual, mejora los niveles funcionales de pacientes con esquizofrenia, TB y TL (Pascual et al., 2015; Rafael Penadés et al., 2003; Torrent et al., 2013) .

Sin embargo, la mayoría de estos programas proceden de la rehabilitación del daño cerebral o de la estimulación cognitiva general, por lo que están orientados a entrenar un amplio rango de funciones cognitivas (Deckersbach et al., 2010; Krabbendam y Aleman, 2003). Además, la evidencia acerca de la eficacia y la duración de dichos programas es escasa y poco consistente (ver meta-análisis de Anaya et al., 2012). El descubrimiento de

déficits específicos en la esquizofrenia, TB y el TL, plantea la necesidad de desarrollar programas dirigidos específicamente a la rehabilitación de las funciones deficitarias. En este sentido, los programas deberían estar basados en modelos teóricos acerca del funcionamiento cognitivo normal y en la evidencia disponible acerca de las disfunciones específicas de los trastornos.

Dos programas que se ajustan a estas necesidades son el programa de rehabilitación cognitiva (*Cognitive Remedation Therapy*, CRP; Wykes et al., 2003) y el *computer-assisted cognitive remediation* (CACR, Riker, Stires, y Ramsey, 2012). La intervención CACR usa un software denominado Cogpack. Este entrenamiento incluye práctica masiva en dos tipos de ejercicios; de dominio específico y de dominio no específico. Los primeros se centran en la intervención sobre funciones cognitivas tales como la memoria, la atención o las ejecutivas, mientras que en los segundos las actividades requieren de forma simultánea diversas áreas cognitivas, e incluyen el cálculo, el lenguaje o variables culturales. El programa ajusta la dificultad de los ejercicios al desempeño del paciente, se realiza de manera computarizada e individual, y se aplica por un mínimo de 16 semanas, dos veces por semana durante 45 minutos al día. Cada una de las sesiones es supervisada por el personal técnico u investigador.

Por otro lado, el CRT parte de un análisis del funcionamiento cognitivo normal y de los procesos específicos alterados. Así, el CRT aborda la rehabilitación desde la idea de que la cognición implica un conjunto de procesos, como la inhibición, que actúa de manera transversal en diferentes áreas cognitivas. Además, enfatiza la importancia de la evaluación inicial para decidir la inclusión de los ejercicios en el programa, que se lleva a cabo de manera individualizada. Según sus creadores, es necesario intervenir sobre las funciones ejecutivas y la metacognición para facilitar la generalización desde las tareas de entrenamiento a situaciones de la vida cotidiana. Varios estudios han demostrado la eficacia de ambos programas de entrenamiento para mejorar la memoria de trabajo y el funcionamiento social, aunque su efecto sobre la sintomatología es más controvertido (Bowie, Gupta, y Holshausen, 2013; Sartory, Zorn, Groetzinger, y Windgassen, 2005; Vita et al., 2016; Wykes et al., 2003).

Por tanto, los resultados son prometedores acerca de la posibilidad de modificar los déficits cognitivos en los trastornos mentales graves, con la consecuente mejoría en algunos índices de funcionamiento más generales. Teniendo en cuenta los resultados del presente

estudio, sería de interés el desarrollo y evaluación de programas dirigidos a mejorar el control inhibitorio.

### **3.4. Perspectivas de futuro**

Los datos de este trabajo de investigación ponen de manifiesto la importancia de comparar diferentes patologías psiquiátricas graves, así como de superar la clásica comparación entre esquizofrenia y TB e incluir a patologías menos analizadas pero igual de graves. Esto ayudaría a conocer más sobre el origen de los trastornos, prever su curso e implementar tratamientos adecuados y orientados a los déficits. Sin embargo, existen diversos aspectos que deben tenerse en cuenta para que los resultados de las investigaciones sean prácticos y generalizables.

A grandes rasgos se puede decir, que los estudios futuros en TMG necesitarían en general tamaños muestrales más grandes. Es importante destacar que las muestras deben ser además homogéneas, lo que implica controlar las comorbilidades presentes en los trastornos de personalidad, evaluar las características comunes en los trastornos como la presencia de sintomatología psicótica y señalar el estado clínico de los pacientes, incluyendo sólo pacientes estables, que lleven más de 6 meses sin experimentar un episodio agudo.

Además, es también importante que las investigaciones futuras incluyan tareas que analicen procesos cognitivos específicos más que áreas globales ya que como muestran nuestros resultados, no todos los procesos dentro de un área cognitiva se ven igualmente afectados. También resulta de relevancia el uso de un marco teórico que guíe la selección de tareas y el diseño de la investigación, de manera que ayude a interpretar los resultados obtenidos. Por otro lado, aunque investigaciones previas han demostrado que en pacientes con esquizofrenia la supresión de respuesta estaría alterada al mismo nivel que el control de la interferencia en pensamiento o memoria, actualmente no existen investigaciones que comparen el rendimiento de varios grupos diagnósticos en este proceso, ni que analicen este junto con el resto de subproceso inhibitorios en la misma muestra de pacientes. Por lo que sería interesante analizar este subcomponente inhibitorio en varios grupos diagnósticos y ver que relación tiene con la gravedad de los pacientes. Con respecto a la memoria de trabajo, futuros estudios deberían incluir tareas de varias modalidades sensoriales, visual y verbal ya que según Diamond (2013) la memoria de trabajo se subdivide en verbal y visual.

Aunque en el estudio tres se incluya una tarea de actualización en caras, las caras son consideradas elementos especiales y únicos, así que sería interesante usar estímulos visuales como objetos o imágenes abstractas para analizar la memoria de trabajo en estos pacientes.

Por otro lado, sería conveniente estudiar la relación entre el deterioro de procesos ejecutivos concretos y síntomas específicos de cada uno de los trastornos. Por ejemplo, investigaciones previas han demostrado que el déficit en procesos inhibitorios está relacionado con las alucinaciones, los delirios, la impulsividad, o la desregularización afectiva (Domes et al., 2006; Geiger et al., 2013; Soriano et al., 2009; Wang et al., 2011).

Aunque se ha demostrado que la disminución en el funcionamiento está relacionada con el deterioro en funciones ejecutivas, se desconoce cuál es exactamente la relación causal entre ellas. Actualmente no existen datos que nos permitan confirmar si el deterioro de las funciones ejecutivas es previo a la disminución en la funcionalidad del paciente o es más bien al revés. En este sentido, más investigaciones longitudinales que exploren varios subcomponentes ejecutivos desde el inicio del trastorno podrían ayudar a establecer la naturaleza de esta relación y así poder actuar sobre el origen del deterioro.

### **3.5. Conclusiones**

En el presente trabajo mostramos evidencia de la existencia de un patrón de deterioro cognitivo similar en pacientes con esquizofrenia, TB y TL. De manera más general, los datos indican que el área cognitiva más afectada son las funciones ejecutivas. Este perfil de deterioro incluiría déficits en algunos componentes ejecutivos, como el control de la interferencia en memoria semántica y proactiva, mientras que otros estarían preservados, como el control de la interferencia perceptiva y el mantenimiento en memoria de trabajo. Estas disociaciones podrían interpretarse como un argumento a favor de modelos teóricos, como el de Miyake et al. (2000) o el de Diamond (2013), que afirman que las funciones ejecutivas están compuestas por diferentes componentes independientes pero interrelacionados. Por otro lado, los resultados demuestran que el deterioro cognitivo está más relacionado con la gravedad de los pacientes que con el propio diagnóstico. Lo cual podría ir en línea con la hipótesis del *continuum* de enfermedad mental. La idea del *continuum* defiende que cuando un paciente es considerado un TMG con independencia del diagnóstico, presenta una serie de características en común con otros trastornos igualmente



graves. En este caso, los datos indican que el deterioro en algunos componentes ejecutivos podría ser un marcador externo de gravedad en pacientes con patologías psiquiátricas. Sin embargo, estos resultados son muy novedosos y necesitan ser replicados, sobre todo en el caso del TL. Investigaciones longitudinales que analicen la relación entre el deterioro en funcionalidad y las funciones ejecutivas en diversas patologías mentales y estudios que además de las tareas experimentales usen otras técnicas como el electroencefalograma o las imágenes por resonancia magnética funcional, servirían para corroborar la hipótesis de *continuum*. Por último, los resultados de la presente investigación podrían emplearse para crear protocolos de identificación temprana de pacientes potencialmente graves, incluyéndose al deterioro en funciones ejecutivas como una de las áreas centrales. Y por supuesto, los nuevos programas de intervención deberían incluir el entrenamiento en control de la interferencia y memoria de trabajo, orientado a mejorar el estado de ambos componentes ejecutivos, lo cual repercutirá en el nivel de gravedad del paciente, mejorando su funcionalidad.

### 3.6. Referencias

- Aldao, A., Nolen-Hoeksema, S., y Schweizer, S. (2010). Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 30(2), 217-237. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.11.004>
- Alústiza, I., Radua, J., Pla, M., Martín, R., y Ortuño, F. (2017). Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of timing and cognitive control in schizophrenia and bipolar disorder: Evidence of a primary time deficit. *Schizophrenia Research*. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.039>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (American Psychiatric Association, Ed.) (5 th). Washington DC: American Psychiatric Association. <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amir, N., Badour, C. L., y Freese, B. (2009). The effect of retrieval on recall of information in individuals with posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 23(4), 535-540. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2008.10.012>
- Anaya, C., Martínez Aran, A., Ayuso-Mateos, J. L., Wykes, T., Vieta, E., y Scott, J. (2012, December 15). A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 142(1), 13-21. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.020>
- Anderson, M. C., Ochsner, K. N., Kuhl, B., Cooper, J., Robertson, E., Gabrieli, S. W., ... Gabrieli, J. D. E. (2004). Neural Systems Underlying the Suppression of Unwanted Memories. *Science*, 303(5655). Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/303/5655/232>
- Anderson, P. (2002). Assessment and Development of Executive Function (EF) During Childhood. *Child Neuropsychology*, 8(2), 71-82. <http://doi.org/10.1076/chin.8.2.71.8724>

- Anderson, P. . (2008). Towards a developmental model of executive function. In *Executive functions and the frontal lobes: A lifespan perspective* (pp. 3–21).
- Ansari, T. L., Derakshan, N., y Richards, A. (2008). Effects of anxiety on task switching: Evidence from the mixed antisaccade task. *Cognitive, Affective, y Behavioral Neuroscience*, 8(3), 229–238. <http://doi.org/10.3758/CABN.8.3.229>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., Altshuler, L. L., Ventura, J., ... Giordani, B. J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771–785. <http://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Bannon, S., Gonsalvez, C. J., Croft, R. J., y Boyce, P. M. (2002). Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 110(2), 165–174. [http://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00104-X](http://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00104-X)
- Barch, D. M., y Smith, E. (2008). The Cognitive Neuroscience of Working Memory: Relevance to CNTRICS and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(1), 11–17. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.003>
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65–94. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Bassett, D. (2012). Borderline personality disorder and bipolar affective disorder. Spectra or spectre? A review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(4), 327–339. <http://doi.org/10.1177/0004867411435289>
- Bayes, A., Parker, G., y Fletcher, K. (2014). Clinical differentiation of bipolar II disorder from borderline personality disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 27(1), 14–20. <http://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000021>
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1–2), 156–160. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Bora, E., Yücel, M., y Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 36–42. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbp094>
- Bowie, C. R., Gupta, M., y Holshausen, K. (2013). Cognitive Remediation Therapy for Mood Disorders: Rationale, Early Evidence, and Future Directions. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58(6), 319–325. <http://doi.org/10.1177/070674371305800603>
- Buckholtz, J. W., y Meyer-Lindenberg, A. (2012). Psychopathology and the Human Connectome: Toward a Transdiagnostic Model of Risk For Mental Illness. *Neuron*, 74(6), 990–1004. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.002>
- Caletti, E., Paoli, R. A., Fiorentini, A., Cigliobianco, M., Zugno, E., Serati, M., ... Altamura, A. C. (2013). Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 661. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00661>
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., y Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117–123.

<http://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.011>

- Catarino, A., Küpper, C. S., Werner-Seidler, A., Dalgleish, T., y Anderson, M. C. (2015). Failing to Forget. *Psychological Science*, 26(5), 604–616. <http://doi.org/10.1177/0956797615569889>
- Chopra, H. D., y Beatson, J. A. (1986). Psychotic symptoms in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 143(12), 1605–1607. <http://doi.org/10.1176/ajp.143.12.1605>
- Christodoulou, T., Messinis, L., Papatanasopoulos, P., y Frangou, S. (2012). Dissociable and common deficits in inhibitory control in schizophrenia and bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(2), 125–130. <http://doi.org/10.1007/s00406-011-0213-7>
- Cochrane, M., Petch, I., y Pickering, A. D. (2012). Aspects of cognitive functioning in schizotypy and schizophrenia: Evidence for a continuum model. *Psychiatry Research*, 196(2), 230–234. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.010>
- Coulston, C. M., Tanius, M., Mulder, R. T., Porter, R. J., y Malhi, G. S. (2012). Bordering on bipolar: The overlap between borderline personality and bipolarity. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(6), 506–521. <http://doi.org/10.1177/0004867412445528>
- Craddock, N., O'Donovan, M. C., y Owen, M. J. (2006). Genes for Schizophrenia and Bipolar Disorder? Implications for Psychiatric Nosology. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 9–16. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbj033>
- Deckersbach, T., Nierenberg, A. A., Kessler, R., Lund, H. G., Ametrano, R. M., Sachs, G., ... Dougherty, D. (2010). Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 16(5), 298–307. <http://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x>
- Deveney, C. M., y Deldin, P. J. (2006). A preliminary investigation of cognitive flexibility for emotional information in major depressive disorder and non-psychiatric controls. *Emotion*, 6(3), 429–437. <http://doi.org/10.1037/1528-3542.6.3.429>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–68. <http://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Domes, G., Winter, B., Schnell, K., Vohs, K., Fast, K., y Herpertz, S. C. (2006). The influence of emotions on inhibitory functioning in borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 36(8), 1163–1172. <http://doi.org/10.1017/S0033291706007756>
- Dowson, J. H., McLean, A., Bazanis, E., Toone, B., Young, S., Robbins, T. W., y Sahakian, B. J. (2004). Impaired spatial working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: comparisons with performance in adults with borderline personality disorder and in control subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(1), 45–54. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00292.x>
- Eich, T. S., Nee, D. E., Insel, C., Malapani, C., y Smith, E. E. (2014). Neural correlates of impaired cognitive control over working memory in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 76(2), 146–153. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.032>
- Elvevåg, B., y Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology*. Begel House Inc. <http://doi.org/10.1615/CritRevNeurobiol.v14.i1.10>
- Engle, R. W. (2002). Working Memory Capacity as Executive Attention. *Current Directions in Psychological Science*, 11(1), 19–23. <http://doi.org/10.1111/1467-8721.00160>

- Eriksen, B. A., y Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143–149. <http://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Eryilmaz, H., Tanner, A. S., Ho, N. F., Nitenson, A. Z., Silverstein, N. J., Petruzzi, L. J., ... Roffman, J. L. (2016). Disrupted Working Memory Circuitry in Schizophrenia: Disentangling fMRI Markers of Core Pathology vs Other Aspects of Impaired Performance. *Neuropsychopharmacology*, 41(9), 2411–2420. <http://doi.org/10.1038/npp.2016.55>
- Ethridge, L. E., Hamm, J. P., Pearlson, G. D., Tamminga, C. A., Sweeney, J. A., Keshavan, M. S., y Clementz, B. A. (2015). Event-Related Potential and Time-Frequency Endophenotypes for Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 77(2), 127–136. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.032>
- Eysenck, M. W., y Derakshan, N. (2011). New perspectives in attentional control theory. *Personality and Individual Differences*, 50(7), 955–960. <http://doi.org/10.1016/j.paid.2010.08.019>
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., y Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion*, 7(2), 336–353. <http://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336>
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., y Clare, L. (2005). A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73–95. <http://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>
- Fridberg, D. J., Brenner, A., y Lysaker, P. H. (2010). Verbal memory intrusions in schizophrenia: Associations with self-reflectivity, symptomatology, and neurocognition. *Psychiatry Research*, 179(1), 6–11. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.06.026>
- Friedman, N. P., y Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(1), 101–135. <http://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101>
- Friedman, N. P., y Miyake, A. (2016). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>
- Geiger, P. J., Peters, J. R., Sauer-Zavala, S. E., y Baer, R. A. (2013). Relationships Among Maladaptive Cognitive Content, Dysfunctional Cognitive Processes, and Borderline Personality Features. *Journal of Personality Disorders*, 27(4), 457–464. [http://doi.org/10.1521/pedi\\_2013\\_27\\_097](http://doi.org/10.1521/pedi_2013_27_097)
- Girard, T. D., Jackson, J. C., Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Thompson, J. L., Shintani, A. K., ... Ely, E. W. (2010). Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical Care Medicine*, 38(7), 1513–20. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e47be1>
- Gisbert, C., Arias, P., Camps, C., Cifre, A., Chicharro, F., y Fernández, J. (2002). *Rehabilitación psicosocial del trastorno mental severo: situación actual y recomendaciones*. (Asociación Española de Neuropsiquiatría, Ed.). Madrid: Cuadernos técnicos.
- Glahn, D. C., Therman, S., Manninen, M., Huttunen, M., Kaprio, J., Lönnqvist, J., y Cannon, T. D. (2003). Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53(7), 624–626. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01641-4](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01641-4)
- Goin, M. K. (2001). Practical Psychotherapy: Borderline Personality Disorder: The Importance of

- Establishing a Treatment Framework. *Psychiatric Services*, 52(2), 167–168. <http://doi.org/10.1176/appi.ps.52.2.167>
- Green, M. (1996, March). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321. <http://doi.org/10.1176/ajp.153.3.321>
- Green, M. F. (2006). Cognitive Impairment and Functional Outcome in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(10), 12. <http://doi.org/10.4088/JCP.1006e12>
- Green, M. F., Kern, R. S., y Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72, 41–51. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>
- Grillon, C., Robinson, O. J., O'Connell, K., Davis, A., Alvarez, G., Pine, D. S., y Ernst, M. (2017). Clinical anxiety promotes excessive response inhibition. *Psychological Medicine*, 47(3), 484–494. <http://doi.org/10.1017/S0033291716002555>
- Gruber, S. A., Dahlgren, M. K., Sagar, K. A., Gonenc, A., Norris, L., Cohen, B. M., ... Lewandowski, K. E. (2017). Decreased Cingulate Cortex activation during cognitive control processing in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 213, 86–95. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.003>
- Gvirts, H., Harari, H., y Braw, Y. (2012). Executive functioning among patients with borderline personality disorder (BPD) and their relatives. *Journal of Affective disorders*, 143(1), 261–264. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032712002911>
- Harvey, P. D., Silverman, J. M., Mohs, R. C., Parrella, M., White, L., Powchik, P., ... Davis, K. L. (1999). Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biological Psychiatry*, 45(1), 32–40. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00273-X](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00273-X)
- Hasher, L., y Zacks, R. T. (1988). Working Memory, Comprehension, and Aging: A Review and a New View. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 22(C), 193–225. [http://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60041-9](http://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60041-9)
- Helzer, J. E., Kraemer, H. C., y Krueger, R. F. (2006). The feasibility and need for dimensional psychiatric diagnoses. *Psychological Medicine*, 36(12), 1671–80. <http://doi.org/10.1017/S003329170600821X>
- Henry, C., Mitropoulou, V., New, A. S., Koenigsberg, H. W., Silverman, J., y Siever, L. J. (2001). Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences. *Journal of Psychiatric Research*, 35(6), 307–312. [http://doi.org/10.1016/S0022-3956\(01\)00038-3](http://doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00038-3)
- Hertel, P. T. (2007). Impairments in inhibition or cognitive control in psychological disorders. *Applied and Preventive Psychology*, 12(3), 149–153. <http://doi.org/10.1016/j.appsy.2007.09.006>
- Hertel, P. T., y Gerstle, M. (2003). Depressive deficits in forgetting. *Psychological Science*, 14(6), 573–578. [http://doi.org/10.1046/j.0956-7976.2003.psci\\_1467.x](http://doi.org/10.1046/j.0956-7976.2003.psci_1467.x)
- Huxley, N., y Baldessarini, R. J. (2007). Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 183–196. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x>
- Jans, L., Stoddard, S., y Kraus, L. (2004). *Chartbook on mental health and disability in the United States: An InfoUse Report. Rehabilitation.*
- Jones, S. H., Thornicroft, G., Coffey, M., y Dunn, G. (1995). A brief mental health outcome scale-

- reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 166(5), 654–9. <http://doi.org/10.1192/bjp.166.5.654>
- Joormann, J., Yoon, K. L., y Zetsche, U. (2007). Cognitive inhibition in depression. *Applied and Preventive Psychology*, 12(3), 128–139. <http://doi.org/10.1016/j.appsy.2007.09.002>
- Joshua, N., Gogos, A., y Rossell, S. (2009). Executive functioning in schizophrenia: A thorough examination of performance on the Hayling Sentence Completion Test compared to psychiatric and non-psychiatric controls. *Schizophrenia Research*, 114(1–3), 84–90. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2009.05.029>
- Kane, M. J., y Engle, R. W. (2000). Working-memory capacity, proactive interference, and divided attention: Limits on long-term memory retrieval. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 26(2), 336–358. <http://doi.org/10.1037/0278-7393.26.2.336>
- Karlsgodt, K. H., Glahn, D. C., van Erp, T. G. M., Therman, S., Huttunen, M., Manninen, M., ... Cannon, T. D. (2007). The relationship between performance and fMRI signal during working memory in patients with schizophrenia, unaffected co-twins, and control subjects. *Schizophrenia Research*, 89(1–3), 191–197. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.016>
- Kerns, J. G., y Berenbaum, H. (2002). Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(2), 211–224. <http://doi.org/10.1037/0021-843X.111.2.211>
- Kim, D., Kim, J.-W., Koo, T.-H., Yun, H.-R., y Won, S.-H. (2015). Shared and distinct neurocognitive endophenotypes of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13(1), 94–102. <http://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.1.94>
- Klerman, G. L. (1986). The National Institute of Mental Health--Epidemiologic Catchment Area (NIMH-ECA) program. Background, preliminary findings and implications. *Social Psychiatry. Sozialpsychiatrie. Psychiatrie Sociale*, 21(4), 159–166. <http://doi.org/10.1007/BF00583995>
- Korfine, L., y Hooley, J. M. (2000). Directed forgetting of emotional stimuli in borderline personality disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(2), 214–221. <http://doi.org/10.1037/0021-843X.109.2.214>
- Krabbendam, L., y Aleman, A. (2003). Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology*, 169(3–4), 376–382. <http://doi.org/10.1007/s00213-002-1326-5>
- Kravariti, E., Dixon, T., Frith, C., Murray, R., y McGuire, P. (2005). Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 74(2), 221–231. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.06.008>
- Laurenson, C., Gorwood, P., Orsat, M., Lhuillier, J.-P., Le Gall, D., y Richard-Devantoy, S. (2015). Cognitive control and schizophrenia: The greatest reliability of the Stroop task. *Psychiatry Research*, 227(1), 10–16. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.03.004>
- LeGris, J., y Reekum, R. van. (2008). Neurocognitive impairment in borderline personality disorder? *Psychiatric Times*, 25(1), 66–66. Retrieved from <http://go.galegroup.com/ps/anonymou?id=GALE%7CA180317161ysid=googleScholarlyv=2.1yit=rylinkaccess=fulltextyissn=08932905yp=AONEysw=wyauthCount=1yisAnonymousEntry=true>
- Levens, S. M., y Gotlib, I. H. (2010). Updating positive and negative stimuli in working memory in depression. *Journal of Experimental Psychology: General*, 139(4), 654–664.

<http://doi.org/10.1037/a0020283>

- Levy, B. J., y Anderson, M. C. (2008). Individual differences in the suppression of unwanted memories: The executive deficit hypothesis. *Acta Psychologica*, 127(3), 623–635. <http://doi.org/10.1016/j.actpsy.2007.12.004>
- Linden, D. E. J. (2005). The P300: Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us? *The Neuroscientist*, 11(6), 563–576. <http://doi.org/10.1177/1073858405280524>
- Lipszyc, J., y Schachar, R. (2010). Inhibitory control and psychopathology: A meta-analysis of studies using the stop signal task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(6), 1064–1076. <http://doi.org/10.1017/S1355617710000895>
- Lobo, D. M., y Agius, M. (2012). The mental illness spectrum. *Psychiatria Danubina*, 24, 157–160.
- Lustig, C., Hasher, L., y Zacks, R. T. (2007). Inhibitory deficit theory: Recent developments in a new view. In *Inhibition in cognition*. (pp. 145–162). Washington: American Psychological Association. <http://doi.org/10.1037/11587-008>
- Maier, W., Zobel, A., y Wagner, M. (2006). Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(2), 165–70. <http://doi.org/10.1097/01.yco.0000214342.52249.82>
- Martínez-Arán, A., Penadés, R., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., ... Gastó, C. (2001). Executive Function in Patients with Remitted Bipolar Disorder and Schizophrenia and Its Relationship with Functional Outcome. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71(1), 39–46. <http://doi.org/10.1159/000049342>
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., y Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 116(1), 37–42. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>
- Marzi, T., Regina, A., y Righi, S. (2014). Emotions shape memory suppression in trait anxiety. *Frontiers in Psychology*, 4, 1001. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.01001>
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G. J., y Mueser, K. T. (2007). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1791–1802. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07060906>
- McLaughlin, K. A., y Nolen-Hoeksema, S. (2011). Rumination as a transdiagnostic factor in depression and anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 49(3), 186–193. <http://doi.org/10.1016/j.brat.2010.12.006>
- McNally, R. J. (1998, December). Experimental approaches to cognitive abnormality in posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review*, 18(8), 971–982. [http://doi.org/10.1016/S0272-7358\(98\)00036-1](http://doi.org/10.1016/S0272-7358(98)00036-1)
- McTeague, L. M., Goodkind, M. S., y Etkin, A. (2016). Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *Journal of Psychiatric Research*, 83, 37–46. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.001>
- Millan, M. J., Agid, Y., Brüne, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., ... Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(2), 141–168. <http://doi.org/10.1038/nrd3628>

- Mingote Adán, J. ., Pino Cuadrado, P., del Gálvez Herrer, M., Gutiérrez García, M. ., y Sánchez Alaejos, R. (2010). Utilidad preventiva del constructo; trastorno mental grave; en el ámbito sociosanitario. *Medicina Y Seguridad Del Trabajo*, 56(221), 306–322. Retrieved from [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2010000400006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2010000400006)
- Miyake, A., y Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8–14. <http://doi.org/10.1177/0963721411429458>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., y Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <http://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moore, H. T. A., Gómez-Ariza, C. J., y Garcia-Lopez, L. J. (2016). Stopping the past from intruding the present: Social anxiety disorder and proactive interference. *Psychiatry Research*, 238, 284–289. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.053>
- Moritz, S., Woodward, T. S., y Rodriguez-Raecke, R. (2006). Patients with schizophrenia do not produce more false memories than controls but are more confident in them. *Psychological Medicine*, 36(5), 659. <http://doi.org/10.1017/S0033291706007252>
- Moriya, J., y Sugiura, Y. (2013). Socially anxious individuals with low working memory capacity could not inhibit the goal-irrelevant information. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 840. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00840>
- Moriya, J., Sugiura, Y., Verschuere, B., Damme, S. Van, y Wiersema, J. (2012). Impaired Attentional Disengagement from Stimuli Matching the Contents of Working Memory in Social Anxiety. *PLoS ONE*, 7(10), e47221. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0047221>
- Morrison, A. P. (2001). The interpretation of intrusions in psychosis: An integrative cognitive approach to psychotic symptoms. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 29(3), 257–276. <http://doi.org/10.1017/S1352465801003010>
- Muñoz-Negro, J. E., Ibanez-Casas, I., de Portugal, E., Ochoa, S., Dolz, M., Haro, J. M., ... Cervilla, J. A. (2015). A dimensional comparison between delusional disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 169(1–3), 248–254. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.039>
- National Collaborating Center for Mental Health. (2009). *Borderline Personality Disorder Treatment and Management. NICE Clinical Guidelines*. (National Collaborating Center for Mental Health, Ed.) (78th ed.). Leicester (UK): British Psychological Society.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220–246. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.126.2.220>
- Parabiaghi, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., Lasalvia, A., y Leese, M. (2006). Severe and persistent mental illness: a useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(6), 457–463. <http://doi.org/10.1007/s00127-006-0048-0>
- Paris, J. (2005). Borderline personality disorder. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 172(12), 1579–83. <http://doi.org/10.1503/cmaj.045281>
- Paris, J., Gunderson, J., y Weinberg, I. (2007). The interface between borderline personality



- disorder and bipolar spectrum disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 48(2), 145–154. <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.10.001>
- Pascual, J. C., Palomares, N., Ibáñez, Á., Portella, M. J., Arza, R., Reyes, R., ... Carrasco, J. L. (2015). Efficacy of cognitive rehabilitation on psychosocial functioning in Borderline Personality Disorder: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 15, 255. <http://doi.org/10.1186/s12888-015-0640-5>
- Penadés, R., Boget, T., Catalán, R., Bernardo, M., Gastó, C., Salamero, M., ... Weinberger, D. (2003). Cognitive mechanisms, psychosocial functioning, and neurocognitive rehabilitation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 63(3), 219–27. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00359-6](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00359-6)
- Penadés, R., Catalán, R., Rubia, K., Andrés, S., Salamero, M., y Gastó, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry*, 22(6), 404–410. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.05.001>
- Pimperton, H., y Nation, K. (2010). Suppressing irrelevant information from working memory: Evidence for domain-specific deficits in poor comprehenders. *Journal of Memory and Language*, 62(4), 380–391. <http://doi.org/10.1016/j.jml.2010.02.005>
- Porter, R. J., Gallagher, P., Thomson, J. M., y Young, A. H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 182(3), 214–220. <http://doi.org/10.1192/bjp.182.3.214>
- Righi, S., Mecacci, L., y Viggiano, M. P. (2009). Anxiety, cognitive self-evaluation and performance: ERP correlates. *Journal of Anxiety Disorders*, 23(8), 1132–1138. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.07.018>
- Riker, M., Stires, G., y Ramsey, R. (2012). Computer-assisted Cognitive Remediation. *Occupational Therapy Practitioners*, 28(3), 26–32. Retrieved from [http://works.bepress.com/ruth\\_ramsey/10/](http://works.bepress.com/ruth_ramsey/10/)
- Rosenberg, D. R., Averbach, D. H., O'Hearn, K. M., Seymour, A. B., Birmaher, B., y Sweeney, J. A. (1997). Oculomotor Response Inhibition Abnormalities in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54(9), 831. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830210075008>
- Rosenberg, D. R., Dick, E. L., O'Hearn, K. M., y Sweeney, J. A. (1997). Response-inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder: an indicator of dysfunction in frontostriatal circuits. *Journal of Psychiatry y Neuroscience: JPN*, 22(1), 29–38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9002390>
- Ruiz, M. J., Paolieri, D., Colzato, L. S., y Bajo, M. T. (2015). Chronic and recreational use of cocaine is associated with a vulnerability to semantic interference. *Psychopharmacology*, 232(10), 1717–1726. <http://doi.org/10.1007/s00213-014-3806-9>
- Ruiz, M. J., Paolieri, D., Colzato, L. S., y Bajo, M. T. (2016). Directed Forgetting of Memories in Cocaine Users. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 24(6), 423–435. <http://doi.org/10.1037/pha0000100>
- Ruocco, A. C. (2005). The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Research*, 137(3), 191–202. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.004>
- Ruscio, A. M., Chiu, W. T., Roy-Byrne, P., Stang, P. E., Stein, D. J., Wittchen, H. U., y Kessler, R. C. (2007). Broadening the definition of generalized anxiety disorder: Effects on prevalence

- and associations with other disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Journal of Anxiety Disorders*, 21(5), 662–676. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.10.004>
- San, L., Ciudad, A., Álvarez, E., Bobes, J., y Gilaberte, I. (2007). Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: Prevalence and associations in a cross-sectional study. *European Psychiatry*, 22(8), 490–498. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.06.005>
- Sartory, G., Zorn, C., Groetzinger, G., y Windgassen, K. (2005). Computerized cognitive remediation improves verbal learning and processing speed in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 75(2–3), 219–223. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.10.004>
- Savilla, K., Kettler, L., y Galletly, C. (2008). Relationships Between Cognitive Deficits, Symptoms and Quality of Life in Schizophrenia. *Australian y New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(6), 496–504. <http://doi.org/10.1080/00048670802050512>
- Sax, K. W., Strakowski, S. M., McElroy, S. L., Keck, P. E., y West, S. A. (1995). Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania. *Biological Psychiatry*, 37(6), 420–423. [http://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00310-D](http://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00310-D)
- Schilling, L., Wingenfeld, K., Spitzer, C., Nagel, M., y Moritz, S. (2013). False memories and memory confidence in borderline patients. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 44(4), 376–380. <http://doi.org/10.1016/j.jbtep.2013.03.007>
- Schmahl, C. G., Elzinga, B. M., Vermetten, E., Sanislow, C., McGlashan, T. H., y Bremner, J. D. (2003). Neural correlates of memories of abandonment in women with and without borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 54(2), 142–151. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01720-1](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01720-1)
- Sehmeyer, C., Konrad, C., Zwitserlood, P., Arolt, V., Falkenstein, M., y Beste, C. (2010). ERP indices for response inhibition are related to anxiety-related personality traits. *Neuropsychologia*, 48(9), 2488–2495. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.022>
- Sherin, J. E., y Nemeroff, C. B. (2011). Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(3), 263–78. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22034143>
- Sitskoorn, M. M., Nuyen, J., Appels, M. C. M., van der Wee, N. J. A., y Kahn, R. S. (2002). Release from proactive inhibition in schizophrenia and its potential as a genotypic marker. *J Clin. Exp. Neuropsychol.*, 24(1), 67–81. <http://doi.org/10.1076/j.jcen.24.1.67.971>
- Smith, J. L., Mattick, R. P., Jamadar, S. D., y Iredale, J. M. (2014). Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 145, 1–33. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.009>
- Soriano, M. F., Jiménez, J. F., Román, P., y Bajo, M. T. (2009). Intentional inhibition in memory and hallucinations: directed forgetting and updating. *Neuropsychology*, 23(1), 61–70. <http://doi.org/10.1037/a0013739>
- Sprock, J., Rader, T. J., Kendall, J. P., y Yoder, C. Y. (2000). Neuropsychological functioning in patients with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 56(12), 1587–1600. [http://doi.org/10.1002/1097-4679\(200012\)56:12<1587::AID-9>3.0.CO;2-G](http://doi.org/10.1002/1097-4679(200012)56:12<1587::AID-9>3.0.CO;2-G)
- Stip, E. (2006). Cognition, schizophrénie et effet des antipsychotiques: le point de vue d'un laboratoire de recherche clinique. *L'Encéphale*, 32(3), 341–350. [http://doi.org/10.1016/S0013-7006\(06\)76162-0](http://doi.org/10.1016/S0013-7006(06)76162-0)

- Stip, E., Corbière, M., Boulay, L. J., Lesage, A., Lecomte, T., Leclerc, C., ... Guillem, F. (2007). Intrusion errors in explicit memory: Their differential relationship with clinical and social outcome in chronic schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(2), 112–127. <http://doi.org/10.1080/13546800600809401>
- Thakkar, K. N., Schall, J. D., Boucher, L., Logan, G. D., y Park, S. (2011). Response inhibition and response monitoring in a saccadic countermanding task in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(1), 55–62. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.016>
- Tolin, D. F., Abramowitz, J. S., Przeworski, A., y Foa, E. B. (2002). Thought suppression in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 40(11), 1255–1274. [http://doi.org/10.1016/S0005-7967\(01\)00095-X](http://doi.org/10.1016/S0005-7967(01)00095-X)
- Tolin, D. F., Hamlin, C., y Foa, E. B. (2002). Directed forgetting in obsessive-compulsive disorder: replication and extension. *Behaviour Research and Therapy*, 40(7), 793–803. [http://doi.org/10.1016/S0005-7967\(01\)00062-6](http://doi.org/10.1016/S0005-7967(01)00062-6)
- Torrent, C., Bonnin, C. del M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B. L., González-Pinto, A., ... Vieta, E. (2013). Efficacy of Functional Remediation in Bipolar Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 852–859. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070971>
- Turner, D., Sebastian, A., y Tüscher, O. (2017). Impulsivity and Cluster B Personality Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 19(3), 15. <http://doi.org/10.1007/s11920-017-0768-8>
- Tuulio-Henriksson, A., Perälä, J., Saarni, S. I., Isometsä, E., Koskinen, S., Lönnqvist, J., y Suvisaari, J. (2011). Cognitive functioning in severe psychiatric disorders: A general population study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(6), 447–456. <http://doi.org/10.1007/s00406-010-0186-y>
- van Os, J., Linscott, R. J. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., y Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39(2), 179. <http://doi.org/10.1017/S0033291708003814>
- Verbruggen, F., Liefoghe, B., y Vandierendonck, A. (2005). On the difference between response inhibition and negative priming: Evidence from simple and selective stopping. *Psychological Research*, 69(4), 262–271. <http://doi.org/10.1007/s00426-004-0177-6>
- Vita, A., Deste, G., Barlati, S., Poli, R., Cacciani, P., De Peri, L., y Sacchetti, E. (2016). Feasibility and effectiveness of cognitive remediation in the treatment of borderline personality disorder. *Neuropsychological Rehabilitation*, (August), 1–13. <http://doi.org/10.1080/09602011.2016.1148054>
- Wang, K., Cheung, E. F. C., Gong, Q. yong, y Chan, R. C. K. (2011). Semantic processing disturbance in patients with schizophrenia: A meta-analysis of the N400 component. *PLoS ONE*, 6(10), e25435. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0025435>
- Waters, F. A. V., Badcock, J. C., Maybery, M. T., y Michie, P. T. (2003). Inhibition in schizophrenia: association with auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 62(3), 275–280. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00358-4](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00358-4)
- Watkins, L. H., Sahakian, B. J., Robertson, M. M., Veale, D. M., Rogers, R. D., Pickard, K. M., ... Robbins, T. W. (2005). Executive function in Tourette ' s syndrome and obsessive – compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 35(4), 571–582. <http://doi.org/10.1017/S0033291704003691>

- Wechsler, D. (2009). *Wechsler Memory Scale—Fourth Edition* (4 th). San Antonio, TX: Pearson.
- Westerhausen, R., Kompus, K., y Hugdahl, K. (2013). Unaffected control of distractor interference in schizophrenia: A meta-analysis of incompatibility slowing in flanker tasks. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(2), 246–251. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.012>
- Wible, C. G., Anderson, J., Shenton, M. E., Kricun, A., Hirayasu, Y., Tanaka, S., ... McCarley, R. W. (2001). Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: An MRI study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *108*(2), 65–78. [http://doi.org/10.1016/S0925-4927\(01\)00109-3](http://doi.org/10.1016/S0925-4927(01)00109-3)
- Wood, S. J., Yung, A. R., y Pantelis Alison R. (2013). Cognitive precursors of severe mental disorders. *Cognitive Neuropsychiatry*, *18*(1–2), 1–8. <http://doi.org/10.1080/13546805.2012.750439>
- Wykes, T., Reeder, C., Williams, C., Corner, J., Rice, C., y Everitt, B. (2003). Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *61*(2–3), 163–174. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00239-6](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00239-6)
- Zacks, R. T., y Hasher, L. (1988). Capacity theory and the processing of inferences. *Language, memory, and aging*, 154-170. Retrieved from <http://ebooks.cambridge.org/>

