

# D Diferencias sexuales en las funciones ejecutivas en pacientes con esquizofrenia de inicio reciente

## **Julieta Ramos-Loyo**

Instituto de Neurociencias.  
CUCBA, Universidad de Guadalajara.  
Jalisco, México.

## **Leonor Mora Reynoso**

Maestría en Ciencia del  
Comportamiento, Orientación  
Neurociencia. CUCBA, Universidad  
de Guadalajara.

## **Luis Miguel Sánchez-Loyo**

Departamento de Neurociencias.  
CUCS, Universidad de Guadalajara.  
Jalisco, México.

## **Virginia Medina Hernández**

Centro Comunitario de Salud Mental  
No. 1, Instituto Mexicano del Seguro  
Social, México.

**Correspondencia:** Dra. Julieta Ramos-Loyo.  
Instituto de Neurociencias. CUCBA,  
Universidad de Guadalajara, Francisco de  
Quevedo 180, Col. Arcos Vallarta,  
Guadalajara, Jal. MÉXICO. CP 44130.  
Correo electrónico: [jramos@cencar.udg.mx](mailto:jramos@cencar.udg.mx)

**Agradecimientos:** Este trabajo fue apoyado  
por el Consejo Nacional de Ciencia y  
Tecnología (40883).

## **Resumen**

Se han encontrado diferencias sexuales en la sintomatología, el pronóstico y la evolución de la esquizofrenia. Sin embargo, no se han descrito de manera consistente las diferencias entre sexos en las funciones ejecutivas, lo cual fue el objetivo del presente trabajo. Participaron 38 pacientes con esquizofrenia paranoide de inicio reciente y 38 sujetos sanos (20 mujeres y 18 hombres por grupo). Las funciones ejecutivas se evaluaron por medio de las pruebas WCST y Stroop. Los pacientes tuvieron peor ejecución que los controles tanto en la prueba de Stroop como en el WCST. Las mujeres con esquizofrenia requirieron menor número de estímulos para completar la primera categoría que los hombres en el WCST. En la prueba de Stroop, las mujeres sanas mostraron menor número de palabras en la incongruencia de color en

comparación con los hombres. Los resultados de este estudio confirman los déficits reportados en las funciones ejecutivas en pacientes con esquizofrenia al compararlos con sujetos sanos. En relación a las diferencias sexuales, las mujeres con esquizofrenia entendieron más rápidamente la estrategia para la ejecución en el WCST. Las mujeres control mostraron mayor dificultad en el control inhibitorio de la interferencia que los hombres.

*Palabras clave:* esquizofrenia, diferencias sexuales, funciones ejecutivas, WCST, Stroop.

### **Sex differences in executive functions in patients with recent-onset schizophrenia**

#### **Abstract**

Sex differences in symptoms and course of illness have been reported among schizophrenic patients. However, sex differences in executive functions have not been consistently described, thus this was the aim of the present work. Thirty eight paranoid schizophrenics with short-term evolution and 38 healthy volunteers (20 women and 18 men in each group) participated in the study. Executive functions were evaluated by means of WCST and Stroop Test. Schizophrenic patients showed a worse performance than controls in the Stroop Test and the WCST. Women with schizophrenia needed

fewer stimuli to complete the first category than men in the WCST. In the Stroop Test, control women showed fewer number of reading words in the color naming incongruent words compared to men. Present results confirm executive functions deficits reported in schizophrenic patients. In relation to sex differences, women with schizophrenia showed faster comprehension of the strategy to perform the WCST. Healthy women showed higher difficulty in interference control inhibition than men.

*Keywords:* schizophrenia, sex differences, executive functions, WCST, Stroop.

### **Introducción**

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica crónica y degenerativa, con una gran heterogeneidad en cuanto a sus características clínicas, las anormalidades funcionales y su evolución temporal. En general, se caracteriza por una serie de síntomas positivos como son las alucinaciones y los delirios y negativos, como la anhedonia y la retirada social.

En los últimos años, se ha incrementado el número de estudios relacionados con las alteraciones cognitivas, tales como en la atención, memoria, funciones ejecutivas y afectivas evaluadas a través de pruebas neuropsicológicas, además del diagnóstico clínico. Las funciones

ejecutivas son las responsables de controlar y coordinar la ejecución de tareas complejas que implican el diseño de planes y programas, la autorregulación y la monitorización de las tareas, la selección precisa de comportamientos y conductas, la flexibilidad en el trabajo cognitivo para obtener resultados eficaces en la resolución de problemas y el control de múltiples actividades de la vida diaria (Pineda, 2000; Roberts, Robbins & Weiskrantz, 1998). Estas funciones permiten la generación de conductas apropiadas bajo circunstancias novedosas y juegan un papel importante en el funcionamiento cognitivo, la conducta, el control emocional y la interacción social, así como en el pronóstico de la enfermedad, por lo que su estudio adquiere gran relevancia en los pacientes con esquizofrenia.

Los pacientes con esquizofrenia muestran problemas para inhibir información proveniente del ambiente, así como respuestas irrelevantes y aquellas preferentes ya sea reflejas, sobre-aprendidas o automáticas a estímulos particulares (Ford et al., 2004). La relación entre la ejecución en pruebas que miden funciones ejecutivas y los síntomas psicopatológicos parece depender de la severidad de los síntomas positivos y negativos y de la permanencia de los mismos en periodos de remisión. En específico, se ha descrito que aquellos pacientes que cursan con

mayor cantidad de síntomas negativos tienen más alteraciones cognitivas, particularmente aquellas asociadas con una disfunción frontal como es el caso de las funciones ejecutivas (Berman et al., 1997; Waford & Lewine, 2010). En general, los pacientes con esquizofrenia presentan alteraciones en distintos componentes de las funciones ejecutivas (Reichenberg & Harvey, 2007 para una revisión).

Dentro de las tareas cognitivas empleadas con este tipo de pacientes para evaluar las funciones ejecutivas se encuentran la prueba de Stroop, el Trial Making Test, la prueba de fluidez verbal y la prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST), entre otras. Esta última, el WCST, ha sido la más ampliamente utilizada para evaluar la disfunción ejecutiva en pacientes con esquizofrenia (Bornstein et al., 1990; Zihl, Grön & Brunbauer, 1998). El WCST evalúa habilidades para el razonamiento abstracto, la flexibilidad cognitiva, la atención, la inhibición de respuestas y la memoria de trabajo, principalmente (Zihl et al., 1998).

Dentro de las disfunciones ejecutivas referidas con mayor frecuencia en los pacientes con esquizofrenia se encuentra la conducta perseverativa (Lysaker, Bell, Bryson & Kaplan, 1998; Palmer & Heaton, 2000; Perry & Braff, 1998; Seidman et al., 1998), la cual limita el cambio de una estrategia conductual a otra, aun

cuando el evaluador provee retroalimentación señalando el error cometido. Los errores perseverativos son más evidentes en los pacientes con subtipo paranoide que no paranoide (Abbruzzese, Ferri & Scarone, 1996). Otra de las alteraciones encontradas en los pacientes con esquizofrenia es la dificultad para inhibir la interferencia de estímulos irrelevantes, la cual es evaluada a través de la prueba de Stroop (MacLeod, 1991).

Dentro de los diferentes factores que afectan las características clínicas de la esquizofrenia se ha considerado el sexo. Entre las diferencias sexuales se ha descrito que los hombres son más propensos a desarrollar la enfermedad, su inicio es a una edad más temprana, muestran un peor pronóstico, además de mayores problemas de adaptación social (Abel, Drake, & Goldstein, 2010; Choi, Chon, Kang, Myung & Jun, 2009; Zhang et al., 2012). Las mujeres, por su parte, muestran un mayor ajuste social premórbido, un inicio más tardío, menor severidad de los síntomas y mayor número de remisiones espontáneas (Häfner, Maurer, Loffler & Riecher-Rossler, 1993; Kao et al., 2013; Zhang et al., 2012). A nivel bioquímico, se ha encontrado que los hombres con esquizofrenia tienen mayor daño neuronal oxidativo que las mujeres, lo cual puede contribuir a un curso más comprometido y una mayor gravedad

de la enfermedad (Ramos-Loyo et al., 2013).

Con respecto a las funciones cognitivas, diversos estudios refieren diferencias sexuales en pacientes con esquizofrenia en procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas (Goldstein, et al. 1998; Gruzelier, 1994; Häfner, 2003; Kao et al., 2013) y de procesamiento emocional (Abu-Akel & Bo, 2013; Ramos-Loyo, Mora, Sánchez & Medina, 2012). En general, las mujeres con esquizofrenia presentan mayor desempeño y menor tiempo de ejecución que los hombres en las tareas de funcionamiento ejecutivo, especialmente aquellas que involucran procesamiento verbal; aunque, el desempeño de las mujeres con esquizofrenia es más bajo que el de las mujeres sanas (Allen, Goldstein & Weiner, 2001; Goldstein et al., 1998; Kremen et al., 1997; Narr et al., 2004; Szeszko et al., 2000, 2002).

No obstante, otros autores no han encontrado diferencias significativas entre los sexos (Hoff et al., 1998). Ayesa-Arriola et al. (2014) consideran que las diferencias sexuales en los pacientes dependen del estado clínico y el tipo de tarea; mientras que el desempeño de los hombres es más alto en tareas de tiempo de reacción, memoria visoespacial y planeación, las mujeres los superan en la ejecución de tareas de memoria verbal, sin observarse diferencias al

inicio de la enfermedad. Brébion et al. (2013) encontraron resultados semejantes pero los relacionaron con el tipo de sintomatología. Estos autores refirieron que los síntomas negativos afectaron el recuerdo y la fluidez verbal en los pacientes hombres, mientras que en las mujeres fue la atención la que resultó más afectada. Además, en este mismo estudio se reportó que la depresión afectó más el recuerdo verbal en las mujeres y, la ansiedad en los hombres. Como podemos observar las diferencias sexuales en las funciones cognitivas dependen del subtipo clínico, la sintomatología, la etapa evolutiva de la enfermedad y el tipo de tareas cognitivas empleadas en la evaluación de los pacientes con esquizofrenia.

Dado que la esquizofrenia es en la actualidad considerada como un problema de neurodesarrollo, es relevante considerar que el adecuado desarrollo de las funciones ejecutivas depende en gran medida, del funcionamiento de las regiones prefrontales del cerebro, principalmente de las dorsolaterales (Robinson, Heaton, Lehman & Stilson, 1980). En este sentido, se han encontrado alteraciones anatómicas y funcionales en la corteza prefrontal en los pacientes con esquizofrenia. Entre ellas, una disminución en el volumen del lóbulo frontal (Bryant, Buchanan, Vadar, Breier & Rothman, 1999; Goghari, MacDonald III, & Sponheim, 2014;

Selemon, Kleinman, Herman & Goldman-Rakic, 2002). Además, se ha reportado que los pacientes con esquizofrenia presentan alteraciones semejantes a aquéllos con tumores en el lóbulo frontal en la ejecución del WCST (Allen et al., 2001; Haut et al., 1996).

De igual forma, se han observado alteraciones funcionales de la corteza prefrontal durante la realización de tareas ejecutivas. Ford et al. (2004) encontraron que los pacientes con esquizofrenia utilizan menos estructuras neurales, particularmente el cíngulo anterior, para inhibir respuestas preferentes que los sujetos normales durante una tarea Go/NoGo. Ragland et al. (1998) encontraron que personas sanas se activan las áreas frontales, occipitotemporales y temporales, mientras que en los pacientes con esquizofrenia no se observa el incremento del flujo en las áreas dorsolaterales, pero sí en el giro parahipocámpico. Esto sugiere que, en la esquizofrenia existe una organización funcional distinta responsable de las demandas ejecutivas en comparación con las personas sanas. En un meta-análisis de los estudios de imagen funcional durante el desempeño de tareas relacionadas con las funciones ejecutivas, Minzenberg, Laird, Thelen, Carter, & Glahn. (2009), refirieron que los pacientes con esquizofrenia mostraron una deficiencia en la actividad de la corteza prefrontal

dorsolateral, el cíngulo anterior y el tálamo mediodorsal. También, durante la ejecución de la prueba de Stroop, se reportó una reducción en la activación del cíngulo anterior en estos pacientes que correlaciona con una pobre inhibición y habilidad para cambiar de estrategia (Yücel et al., 2002).

Con relación a las diferencias sexuales en la anatomía cerebral en los pacientes con esquizofrenia, se han encontrado mayores alteraciones morfológicas en los hombres que en las mujeres (Lewine, Gulley, Risch, Jewart & Houpt, 1990, McGlashan & Bardenstein, 1990, Cernovsky, Landmark & O'Reilly, 1997). Entre ellas, se ha observado una mayor reducción del lóbulo temporal, el hipocampo y la amígdala en los hombres asociada con dificultades cognitivas (Gur, Gunning-Dixon, Bilker & Gur, 2002; Narr et al., 2004; Szeszko et al., 2002). La disminución en la actividad de los lóbulos frontales y el giro del cíngulo anterior es mayor en hombres que en mujeres con esquizofrenia, lo cual se ha relacionado con una pobre ejecución en tareas de funcionamiento ejecutivo (Szeszko et al., 2000).

Las diferencias sexuales encontradas en la esquizofrenia a nivel clínico, anatómico, funcional y conductual se han atribuido en parte, a las hormonas sexuales. Por ejemplo, se ha descrito que los niveles de estrógeno y la edad están asociados

con el bajo puntaje de síntomas positivos en las mujeres y una ejecución alterada del procesamiento de la información en los hombres (Fucetola et al., 2000; Goldstein, 2006; Halari et al., 2004). Algunos estudios sugieren, que la mejor evolución clínica y el desempeño más alto en tareas ejecutivas observados en las mujeres se debe por lo menos en parte, al efecto neuroprotector de los estrógenos (Halari et al., 2004; Meltzer et al., 1997; Rao & Kölsch, 2003), de ahí que se puede observar una exacerbación de los síntomas en algunas fases del ciclo menstrual (Seeman, 2012). También han encontrado que un bajo nivel de estradiol en el ciclo menstrual está asociado con una reducción en el nivel de atención en una la ejecución de la prueba de Stroop (Hatta & Nagaya, 2009).

De acuerdo a lo descrito anteriormente, el propósito del presente trabajo fue el identificar las diferencias sexuales en las funciones ejecutivas en pacientes con esquizofrenia de inicio reciente, controlando las etapas del ciclo menstrual en las mujeres. Serían de esperarse alteraciones en el funcionamiento ejecutivo en los pacientes con esquizofrenia con respecto a sus pares sanos, así como diferencias sexuales en dicho funcionamiento en los pacientes, beneficiando a las mujeres en relación con los hombres.

## Método

### *Participantes*

Participaron 38 pacientes, 20 mujeres (MEZ) y 18 hombres (HEZ) y 38 controles sanos, 20 mujeres (MCO) y 18 hombres (HCO), pareados por sexo, edad (18-45 años) y escolaridad (mínimo de 9 años). Se excluyeron los pacientes que hubieran sido sometidos a terapia electroconvulsiva en los últimos 6 meses o presentaran comorbilidad psiquiátrica. Todos los sujetos eran diestros de acuerdo a la prueba de lateralidad de Annett (1967) y no presentaban antecedentes de desórdenes neurológicos o adicciones. Además, se consideró la fase del ciclo menstrual en la programación de las evaluaciones de tal manera que, las mujeres estuvieran distribuidas equitativamente en las diferentes fases del ciclo para evitar los efectos hormonales en la ejecución de las tareas.

Todos los pacientes tenían un inicio reciente (1 a 2 años) de la enfermedad y subtipo paranoide y fueron evaluados clínicamente por un psiquiatra experimentado, considerando su historia clínica y los criterios del DSM-IV (Asociación Psiquiátrica Americana, 1995). Se les aplicaron la Escala de Evaluación Breve (BPRS, Overall, 1962) y la Escala de Síntomas Positivos y

Negativos (PANSS, Kay, Opler & Fiszbein, 1987). Las características sociodemográficas y clínicas de los participantes se describen detalladamente en otro estudio (Ramos-Loyo et al., 2012). Los pacientes esquizofrénicos fueron captados del Centro Comunitario de Salud Mental, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, México. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del IMSS y del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara y fue conducido de acuerdo al Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Además, todos los sujetos firmaron una carta de consentimiento informado.

## Procedimiento

Los pacientes fueron reclutados a su ingreso al Centro Comunitario de Salud Mental en un estado agudo de la enfermedad. Fueron evaluados psicopatológicamente en dos sesiones, a su ingreso y después de un promedio de 15 días, en etapa de remisión ya bajo tratamiento farmacológico. En esta segunda sesión se realizó la evaluación neuropsicológica. Se aplicaron las pruebas de Stroop y la prueba de Cartas de Wisconsin (WCST) de manera contrabalanceada, tanto a los sujetos controles como a los pacientes en una sola sesión. Los

participantes sanos fueron reclutados de la comunidad abierta.

*Prueba de colores y palabras de Stroop (Stroop, 1935).* Esta prueba evalúa la capacidad de sujeto para inhibir la tendencia automática y responder de manera controlada; esto es, la resistencia a la interferencia de estímulos irrelevantes y la flexibilidad cognitiva. Se aplicaron 4 tareas apoyadas en 3 láminas, cada una de ellas con 100 elementos distribuidos en 5 columnas de 20 elementos. La primera lámina está conformada por 100 elementos iguales (“XXXX”) impresos en tinta azul, verde o roja. La segunda lámina consiste en 100 palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL” ordenadas al azar, impresas en tinta negra y la tercera lámina consiste en las 100 palabras de la segunda lámina impresas en color rojo, verde y azul, con la particularidad de que el color de la tinta no coincide en ningún caso, con el significado de la palabra. Inicialmente, se pidió al participante que dijera el color de los elementos de la lámina 1 (color congruente). Después, se le instruyó que leyera en voz alta las palabras escritas en tinta negra de la lámina 2 (palabra congruente). Posteriormente, se pidió al participante que leyera las palabras en la lámina 3 (palabra incongruente) y finalmente, que ignorara las palabras y nombrara el color en que estaba impresa cada palabra en la misma lámina 3 (color incongruente). Se registró el número de palabras

denominadas en 45 segundos para cada una de las cuatro tareas. Se utilizaron los criterios de Golden (1978) para su aplicación y calificación.

*Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) (Heaton, Chelune, Talley, Kay & Curtiss, 2001).* (Versión computarizada). Esta prueba fue desarrollada para evaluar el razonamiento abstracto y la habilidad para cambiar de estrategias cognitivas como respuesta a eventuales modificaciones del ambiente. Ha sido considerada como una medida de la función ejecutiva que requiere de la habilidad para desarrollar y mantener las estrategias de solución de problemas que resultan adecuadas para conseguir un objetivo, a través de condiciones que implican cambios de estímulos. El WCST requiere estrategias de planificación, indagaciones organizadas, utilización de retroalimentación ambiental para cambiar esquemas, orientación de la conducta hacia el logro de un objetivo y modulación de las respuestas impulsivas. Es una prueba efectiva para evaluar las funciones del lóbulo frontal (Heaton et al., 2001).

Esta prueba consta de 4 tarjetas presentes durante toda la prueba y 128 tarjetas estímulo que contienen figuras de cuatro formas (cruz, círculo, triángulo o estrella), colores (rojo, azul, amarillo o verde) y cuatro diferentes cantidades de figuras (una,



dos, tres o cuatro). El participante debe clasificar cada una de las tarjetas estímulo según alguna categoría: forma, color o número de figuras. Ante la clasificación de cada tarjeta estímulo, el participante recibe una retroalimentación visual y auditiva sobre su desempeño (correcto o incorrecto) y debe inferir y acertar en el criterio de clasificación de 10 tarjetas en una misma categoría (color, forma y número) en un máximo de 128 estímulos presentados a lo largo de la prueba. Después que el participante ha completado la primera categoría, sin previo aviso se cambia el criterio de clasificación de las tarjetas y debe inferir el segundo criterio de clasificación hasta acertar en la clasificación de 10 tarjetas de manera consecutiva, después de lo cual se vuelve a cambiar el criterio de clasificación. Así continúa la tarea hasta completar 6 categorías o hasta que se agoten las 128 tarjetas estímulo. El participante se sentó a una distancia de 60 cm de una computadora mientras aparecían los estímulos. Se utilizaron los criterios de Heaton et al. (2001) para su aplicación y calificación.

#### *Análisis estadístico*

Se aplicaron Análisis de Varianza de 2 factores para grupos independientes para evaluar las diferencias entre los grupos (CO) y con esquizofrenia (EZ) y entre sexos, en los datos socio-demográficos y de funcionamiento ejecutivo. Para

evaluar la ejecución en el WCST se consideraron el porcentaje de estímulos presentados, de respuestas correctas, respuestas conceptuales, respuestas perseverativas, errores perseverativos y no perseverativos y el tiempo de ejecución) y; en la prueba de Stroop, el número de estímulos denominados en 45 segundos para cada una de las cuatro tareas. Se aplicaron pruebas a posteriori de Tukey para los datos que resultaron significativos y se tomó como nivel de significancia una  $p < .05$ .

En el caso de los datos del WCST, que no cumplían el criterio de distribución normal (número de intentos para completar la primer categoría, número de categorías completadas, número de fallas para mantener la categoría) se aplicaron las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann Whitney.

## **Resultados**

### *Sintomatología*

El análisis de los datos socio-demográficos mostró que las mujeres con esquizofrenia (MEZ) fueron entre 8 y 10 años ( $p < 0.01$ ) mayores que los hombres con esquizofrenia (HEZ) al momento de su primer ingreso hospitalario; de hecho no se presentaron en el hospital mujeres jóvenes que cumplieran los criterios de inclusión en el tiempo que duró el estudio. En la variable escolaridad no

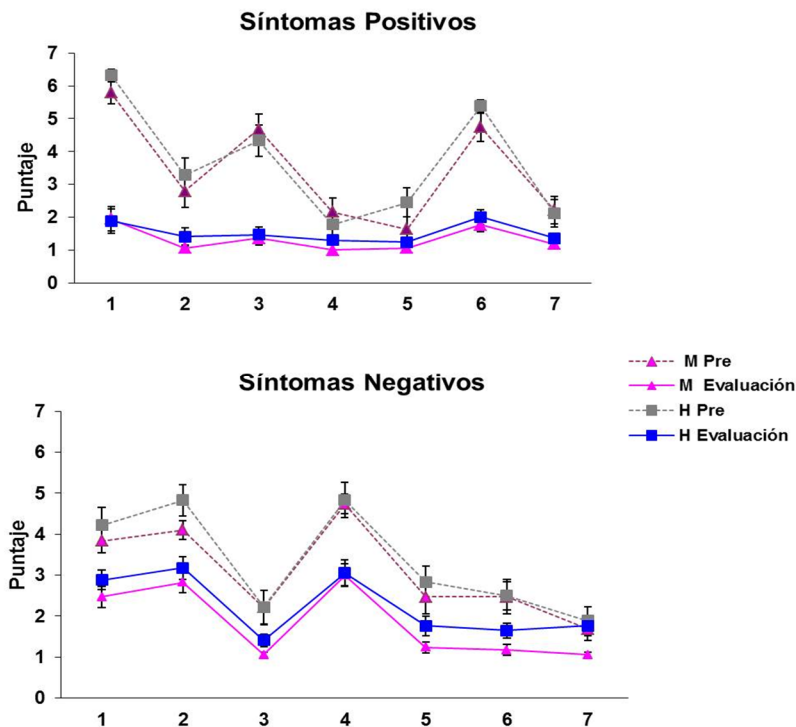
se observaron diferencias entre MEZ y HEZ ni entre grupos CO y EZ.

Las comparaciones entre HEZ y MEZ con esquizofrenia no arrojaron diferencias en la duración del padecimiento, el número de hospitalizaciones, ni en el tipo de psicofármacos; todos estaban tomando antipsicóticos atípicos (10 mg/día de olanzapina, i.e. 200 equivalentes de clorpromazina), a excepción de 2 hombres y 2 mujeres que tomaban típicos (15 mg/día de haloperidol, i.e. 250 equivalentes de clorpromazina).

Tampoco se observaron diferencias significativas en la primera evaluación clínica, al ingreso hospitalario en los puntajes de la escala de PANSS y la escala de BPRS ni en la segunda

evaluación en la sintomatología positiva, pero sí en los puntajes de la subescala de síntomas negativos, en donde el grupo de HEZ obtienen mayor puntaje que el grupo de las MEZ ( $p < .05$ ).

*Figura 1.* Media y error estándar de los puntajes en el PANSS en etapa aguda (PRE) y en el momento de la evaluación neuropsicológica (evaluación) en hombres (H) y mujeres (M) con esquizofrenia. Síntomas positivos: 1) Delirios, 2) Desorganización conceptual, 3) Conducta alucinatoria, 4) Excitación, 5) Grandiosidad, 6) Susplicacia/ Persecución y 7) Hostilidad. Síntomas negativos: 1) Afecto adormecido, 2) Retirada emocional, 3) Disminución de la empatía, 4) Retirada social apática pasiva, 5) Dificultad para pensar en abstracto, 6) Dificultad para diálogo fluido y 7) Pensamiento estereotipado.

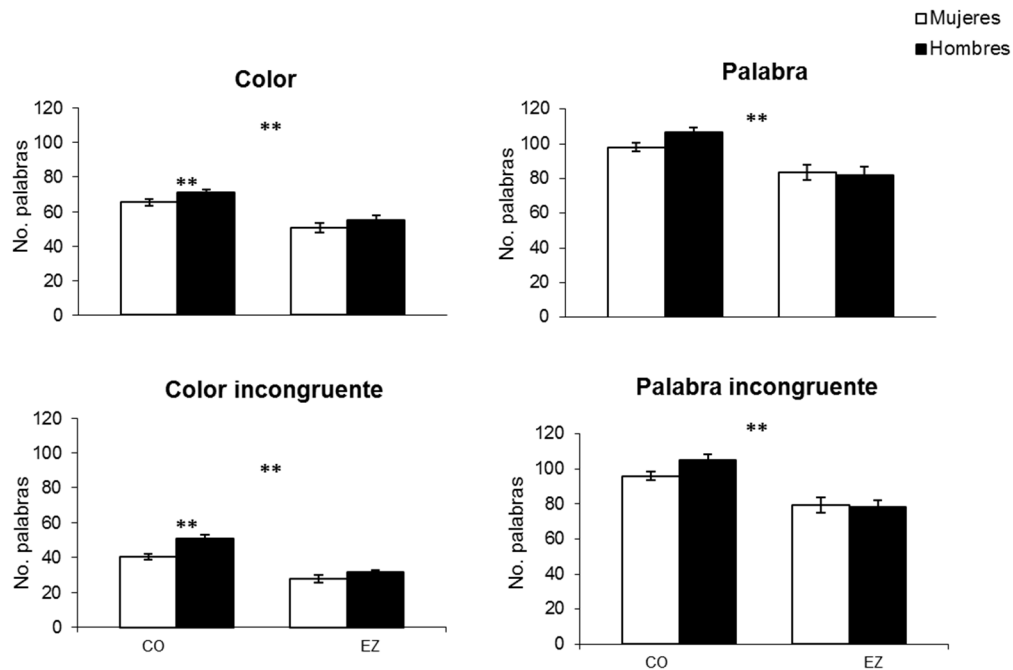


*Prueba de Stroop*

Como puede observarse en la Figura 2, el grupo EZ denominó menor número de estímulos en color congruente ( $F_{(1,72)}=40.11, p<.0001$ ) e incongruente ( $F_{(1,72)}=66.34, p<.0001$ ) y leyeron menor número de palabras congruentes ( $F_{(1,72)}=29.30, p<.0001$ ) e incongruentes ( $F_{(1,72)}=40.35, p<.0001$ ). Además, se observaron diferencias sexuales en el grupo CO. El grupo MCO denominó menor número de estímulos comparado con el grupo HCO en las condiciones de

color congruente ( $U=113, p<.05$ ) e incongruente ( $U= 67, p<.001$ ). No hubo diferencias en la lectura de palabras congruentes e incongruentes. No hubo diferencias sexuales en el grupo EZ.

Figura 2. Medias y errores estándar de los puntajes obtenidos en los grupos control (CO) y de pacientes con esquizofrenia (EZ), hombres y mujeres, en la Prueba de Stroop.



*WCST*

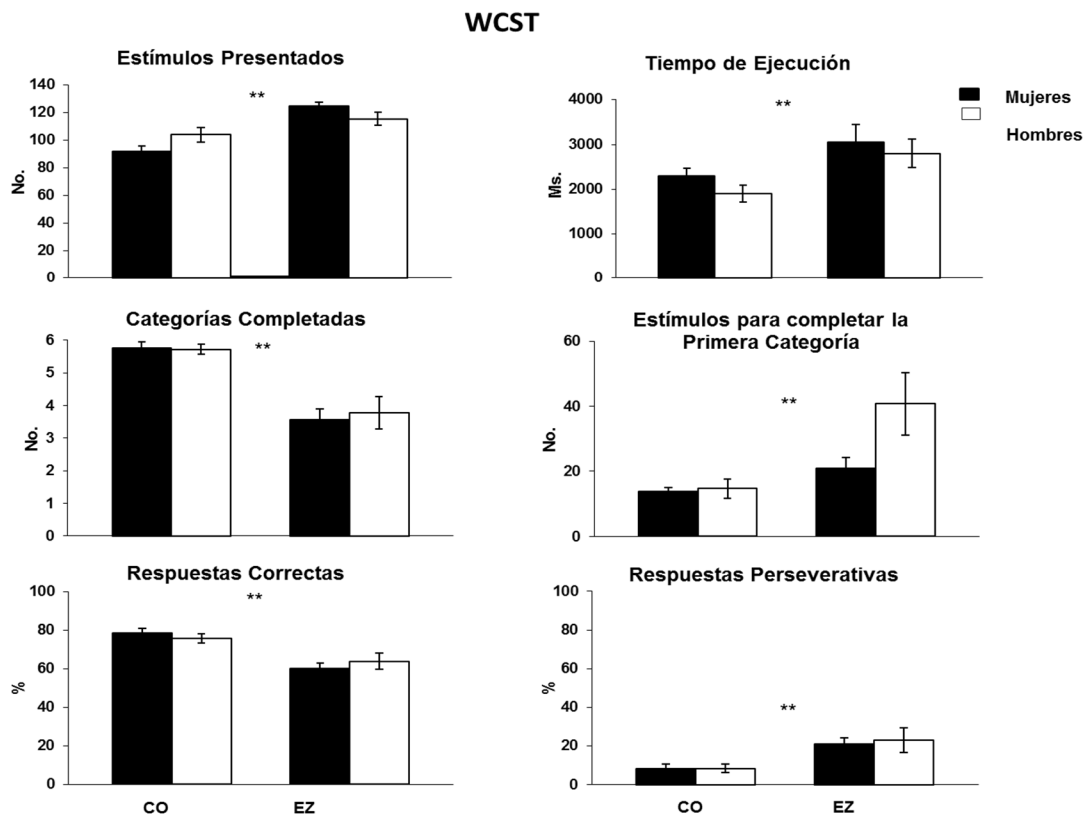
El grupo EZ mostró un desempeño más bajo que el CO en todas las dimensiones evaluadas: número de estímulos presentados a los sujetos para completar la tarea ( $F_{(1,72)}=28.38, p<.0001$ ), categorías completadas

( $F_{(1,72)}=41.42, p<.0001$ ), ensayos necesarios para completar la primera categoría ( $F_{(1,72)}=10.78, p<.002$ ), así como el porcentaje de respuestas conceptuales ( $F_{(1,72)}=30.21, p<.0001$ ), respuestas correctas ( $F_{(1,72)}=24.52, p<.0001$ ), respuestas

perseverativas ( $F_{(1,72)}=12.30$ ,  $p<.001$ ), errores perseverativos ( $F_{(1,72)}=17.05$ ,  $p<.0003$ ) y errores no perseverativos ( $F_{(1,72)}=5.42$ ,  $p<.02$ ); también se evaluó el tiempo de ejecución total ( $F_{(1,72)}=8.44$ ,  $p<.005$ ), y de respuestas correctas ( $F_{(1,72)}=9.64$ ,  $p<.003$ ) y en las fallas para mantener la categoría ( $F_{(1,72)}=5.46$ ,  $p<.02$ ). (Figura 3). Al comparar los grupos HEZ y MEZ, se observaron diferencias sexuales ya que el grupo de hombres requiere

una mayor cantidad de tarjetas estímulo para completar la primera categoría que el de las mujeres ( $F_{(1,72)}=4.13$ ,  $p<.04$ ). No se observaron interacciones entre grupos y sexos.

Figura 3. Medias y errores estándar de los puntajes obtenidos en los grupos control (CO) y de pacientes con esquizofrenia (EZ), hombres y mujeres, en la Prueba de Cartas de Wisconsin.



## Discusión

En concordancia con trabajos previos, en el presente estudio observamos que el grupo de pacientes con esquizofrenia muestra dificultades en el funcionamiento ejecutivo al compararlos con personas sanas. En cuanto a las diferencias sexuales, las mujeres sanas presentaron mayores problemas para el control de la interferencia en la prueba de Stroop que los hombres. Además, las mujeres con esquizofrenia deduciendo más rápidamente las estrategias para realizar la primera categoría del WCST que los hombres.

En la prueba WCST, la diferencia entre los grupos control y esquizofrenia fue consistente en todas las variables evaluadas, en donde el grupo EZ requirió mayor cantidad de ensayos para completar la tarea, presentó menor número de categorías completadas, menor porcentaje de respuestas conceptuales y respuestas correctas, mayor porcentaje de respuestas perseverativas y mayor tiempo de ejecución que los controles.

Existen varios estudios que reportan hallazgos similares (Bornstein et al., 1990; Gur, Gunning-Dixon, Bilker & Gur, 2002; Paradiso et al., 2003; Selemon et al., 2002; Simon, Glacomini, Ferrero & Mohr, 2003; Zihl et al., 1998), reflejando alteraciones

en las funciones ejecutivas en los pacientes con esquizofrenia. Entre las funciones ejecutivas que evalúa el WCST están la flexibilidad cognitiva, el razonamiento conceptual, la respuesta inhibitoria y la búsqueda y planeación dirigida a una meta. En particular, la flexibilidad cognitiva se refiere a la habilidad para organizar y reestructurar el conocimiento basado en una evaluación de las demandas externas. La conducta perseverativa es una medida de la disfunción en la flexibilidad mental, en donde, a pesar de que la retroalimentación le indica a la persona que su respuesta ya no es adecuada y requiere de un cambio, permanece repitiéndola una y otra vez. Estas alteraciones han sido consistentemente reportadas en estudios sobre esquizofrenia (Lysaker, Bell, Bryson & Kaplan, 1998; Palmer & Heaton, 2000; Perry & Braff, 1998; Sullivan, Mathalon, Kelvin, Marsh & Pfefferbaum 1998).

Nuestros resultados apoyan la idea de que ésta es una disfunción que aparece de manera temprana en este padecimiento, ya que nuestros pacientes tenían un inicio reciente. De manera semejante, otros autores han encontrado disfunciones ejecutivas en los pacientes con esquizofrenia desde el primer brote de la enfermedad (Hoff, Svetina, Shields, Stewart & DeLisi, 2005). Incluso, existen trabajos que indican que los déficits en el funcionamiento ejecutivo aparecen en el desorden esquizoafectivo (Szoke et al., 2009) o

en parientes cercanos de los pacientes sin el diagnóstico de esquizofrenia (Ma et al., 2007), lo que pudiera representar una característica premórbida de los pacientes.

Las dificultades encontradas en la ejecución de la prueba de Stroop en los pacientes con esquizofrenia concuerdan con los reportados por Golden (1978), las cuáles reflejan problemas para inhibir estímulos irrelevantes y controlar el efecto de la interferencia.

Por otra parte, se ha descrito que los medicamentos antipsicóticos pueden tener efectos, ya sean positivos o negativos, dependiendo de si son típicos o atípicos sobre el funcionamiento cognitivo. En este estudio, la mayoría de los pacientes estaban medicados con antipsicóticos atípicos y se ha encontrado que, particularmente la olanzapina podría afectar de manera positiva algunas funciones cognitivas (Cuesta, Peralta & Zarzuela, 2001; Müller, Werheid, Hammerstein, Jungmann & Becker, 2005); no obstante, el funcionamiento ejecutivo se vio afectado en el grupo EZ, aun cuando la mayoría de los pacientes estaban medicados con olanzapina. A pesar de que los efectos sobre los síntomas positivos y negativos fueron evidentes dentro de las 2 primeras semanas de estar ingiriendo los medicamentos, es posible que el efecto sobre el funcionamiento ejecutivo no se haya observado debido a que se requiriera

mayor tiempo, ya que Keefe et al. (2006) mostraron que después de alrededor de 12 semanas de tratamiento farmacológico con olanzapina, es cuando se observa una mejora neurocognitiva en pacientes con esquizofrenia.

En numerosos estudios se ha propuesto una relación entre los problemas en el funcionamiento ejecutivo en los pacientes con esquizofrenia y las alteraciones anatómicas y funcionales de la corteza prefrontal dorsolateral principalmente, aunque hay otras estructuras que también se encuentran implicadas en los problemas ejecutivos como son el cíngulo anterior, el estriado y el lóbulo temporal (Bilder et al., 1995; Stratta et al., 1997; Weibenger, Berman, Suddath & Torrey, 1992).

En el presente estudio, las diferencias sexuales fueron pocas tanto a nivel psicopatológico como en la ejecución de tareas cognitivas. En cuanto a la sintomatología, no se observaron diferencias entre hombres y mujeres con esquizofrenia al ser evaluados a su ingreso hospitalario en estado agudo. Después de alrededor de 15 días, en el momento de la evaluación, los pacientes se encontraban en etapa de remisión y se observaron diferencias únicamente en la sintomatología negativa, siendo ésta mayor en los hombres. Estos resultados parcialmente concuerdan con otros en los que se ha

encontrado mayor sintomatología en hombres que en mujeres (Cernovsky et al., 1997). El hecho de que haya habido pocas diferencias entre hombres y mujeres en este estudio puede deberse a que los pacientes eran de inicio reciente, por lo que no se observó el efecto de un deterioro severo producto de la enfermedad, como se ha descrito en otros trabajos (Zhang et al., 2012).

En el grupo EZ se observaron diferencias sexuales en el número de ensayos necesarios para completar la primera categoría, en donde las mujeres muestran mayor habilidad para beneficiarse de la retroalimentación y deducir el criterio de clasificación; lo anterior sugiere que el inicio del trastorno a edad temprana en los hombres podría tener mayor efecto que el inicio tardío en las mujeres, como lo señalan otros autores (Halari et al., 2004). En general, un inicio temprano de la esquizofrenia se asocia a un curso más severo (Joyce, 2005). En otros estudios se ha encontrado que las mujeres tienen una mejor ejecución y menor tiempo de ejecución que los hombres, especialmente en tareas que involucran un procesamiento verbal (Allen, Goldstein & Weiner, 2001; Goldstein et al., 1998, Kremen et al., 1997; Narr et al., 2004; Szeszko et al., 2000, 2002). Otros autores no han encontrado diferencias entre los sexos en el funcionamiento ejecutivo en pacientes con esquizofrenia (Hoff et

al., 1998). Sería conveniente realizar un estudio longitudinal para ver si el curso en el deterioro cognitivo se da de la misma manera en hombres y mujeres con esquizofrenia, así como los efectos diferenciales del medicamento a largo plazo. Con relación a esto último, se han observado algunas diferencias entre hombres y mujeres en relación a los efectos de distintos tipos de fármacos antipsicóticos, por ejemplo, se ha observado una mejoría más evidente en las mujeres que en los hombres tratados con olanzapina, risperidona y clozapina (Abel et al., 2010; para una revisión).

Por otra parte, en relación con las diferencias sexuales en la prueba de Stroop, se observaron diferencias entre hombres y mujeres únicamente en el grupo control, encontrándose que las mujeres presentaron un menor control de la interferencia de estímulos irrelevantes que los hombres. Estos resultados se contraponen a los encontrados en otros estudios (Izawa & Silver, 1988; Longenecker, Dickinson, Weinberger & Elvevåg, 2010; Mekarski, Cutmore & Suboski, 1996) en los que se ha encontrado que los hombres muestran un procesamiento cognitivo más lento que las mujeres, aunque sin diferencias en el control inhibitorio tal cual. Por su parte, Jorgenson, Davis, Opella y Angerstein (1981) refieren que las mujeres tuvieron menor latencia para la denominación del color, mientras que los hombres

para la lectura de las palabras. Otros autores no han encontrado diferencias sexuales en esta prueba (Houx, Jolles & Vreeling, 1993). En este tipo de pruebas es importante considerar la edad de los sujetos, debido a que se ha descrito que a mayor edad, se presenta un enlentecimiento que afecta la denominación del color y la lectura de las palabras (Uttl & Graf, 1997) y en general, mayores dificultades cognitivas (Pandina, Bilder, Turkoz & Alphas, 2013). En este sentido, en el presente estudio las mujeres tuvieron un promedio de 8 años más que los hombres, lo que pudiera estar relacionado al mejor desempeño de los últimos en esta tarea.

Es importante hacer notar que, también en el WCST se observó la misma tendencia a que las mujeres control tuvieran mayor tiempo de ejecución que los hombres. Esto refleja un enlentecimiento global de las funciones cognitivas debidas probablemente, a una mayor edad en las mujeres. También es posible que el hecho de que las diferencias sexuales en el tiempo de ejecución no se presentaran en los pacientes, pudiera estar indicando un mayor deterioro en el caso de los hombres con esquizofrenia, ya que ellos mostraron una tendencia a tener mayores diferencias en relación a sus controles sanos que las mujeres. Es posible que el hecho de no haber encontrado diferencias sexuales en la prueba de Stroop ni en la mayoría de

los parámetros evaluados en el WCST se relacione con el hecho de que no hubo diferencias en la psicopatología, al menos positiva, ni en la dosis de medicamentos.

Por otra parte, algunos autores han propuesto que las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo se encuentran relacionadas con un pobre funcionamiento social y ocupacional en los pacientes con esquizofrenia e incluso que el funcionamiento cognitivo en los primeros estadios de la enfermedad puede predecir el funcionamiento social posterior (Green et al., 2004; Vaskinn, Sunder, Simonsen, Helvin & Andreassen, 2011; Yen et al., 2009), lo cual hace relevante su estudio en los pacientes con esquizofrenia con el objeto de definir posibles tratamientos, tanto farmacológicos como de rehabilitación neuropsicológica.

En suma, nuestros datos son consistentes con la idea de que existe una alteración en el funcionamiento ejecutivo en la esquizofrenia, aún en los pacientes de inicio reciente, tanto hombres como mujeres. Los hombres sanos muestran un mayor control inhibitorio de la interferencia que las mujeres. Las mujeres con esquizofrenia muestran una comprensión más rápida de la estrategia para ejecutar la prueba del WCST, en base a la retroalimentación. Es fundamental considerar las diferencias sexuales



en la implementación de las estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como de rehabilitación neuropsicológica.

## Referencias

Abbruzzese, M., Ferri, S., & Scarone, S. (1996). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: Perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research*, *64*, 1, 27-33.

Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, *22*, 5, 417-428.

Abu-Akel, A., & Bo, S. (2013). Superior mentalizing abilities of female patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *210*(3): 794-799.

Allen, D. N., Goldstein, G., & Weiner, C. (2001). Differential neuropsychological patterns of frontal- and temporal-lobe dysfunction in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *48*, 7-15.

Annett, M. (1967). The binomial distribution of right mixed and left handedness. *Quarter Journal of Experimental Psychology*, *61*, 303-321.

Asociación Psiquiátrica Americana. *Manual diagnóstico y estadístico de*

*los trastornos mentales DSM-IV*. (1995). Barcelona: Masson.

Ayesa-Arriola, R., Rodriguez-Sanchez, J. M., Gomez-Ruiz, E., Roiz-Santiáñez, R., Reeves, LL., et al. (2014). Progress in neuropsychopharmacology. *Biological Psychiatry*, *3*, 48, 149-154.

Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D., & Green, A. I. (1997). Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *25*, 1, 1-10.

Bilder, R. M., Bogerts, B., Ashtari, M., Wu, H., Alvir, J. M., Jody, D., et al. (1995). Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *17*(1):47-58.

Bornstein, R. A., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., Coffman, J. A., Torello, M., & Schwarzkopf, S. B. (1990). Neuropsychological deficit in schizophrenic subtypes: paranoid, nonparanoid, and schizoaffective subgroups. *Psychiatry Research*, *31*, 1, 15-24.

Brébion, G., Villalta-Gil, V., Autonell, J., Cervilla, J., Dolz, M., Foix, A., et al. (2013). Cognitive correlates of verbal memory and verbal fluency in schizophrenia, and differential effects of various clinical symptoms between

male and female patients. *Schizophrenia Research*, 147, 1, 81-85.

Bryant, N. L., Buchanan, R. W., Vadar, K., Breier, A., & Rothman, M. (1999). Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 4, 603-609.

Cernovsky, Z. Z., Landmark, L. A., & O'Reilly, R. L. (1997). Symptom patterns in schizophrenia for men and women. *Psychological Reports*, 80(3pt2), 1267-1271.

Choi, J. S., Chon, M. W., Kang, D. H., Myung H. J., & Jun, S. K. (2009). Gender differences in the prodromal symptoms of first-episode schizophrenia. *Journal Korean Medical Science*, 24, 1083-1088.

Cuesta, M. J., Peralta, V., & Zarzuela, A. (2001). Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 48, 17-28.

Ford, J. M., Gray, M., Whitfield, S. L., Turken, U., Glover, G., Faustman, W. O., et al. (2004). Acquiring and inhibiting prepotent responses in schizophrenia. Event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 61, 119-129.

Fucetola, R., Seidman, L. J., Kremen, W. S., Faraone, S., Goldstein, J. M., & Tsuang, M. T. (2000). Age and neuropsychologic function in schizophrenia: a decline in executive abilities beyond that observed in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, 482, 137-146.

Goghari, V. M., Macdonald, A. W. III., & Sponheim, S. R. (2014). Relationship between prefrontal gray matter volumes and working memory performance in schizophrenia: A family study. *Schizophrenia Research*, in press.

Golden, C. J. (1978). *The Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses*. Chicago, IL: Stoelting.

Goldstein, J. M. (2006). Sex, hormones and affective arousal circuitry dysfunction in schizophrenia. *Hormones and Behavior*, 50, 612-622.

Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Goodman, J. M., Koren, D., Lee, H., Weintraub, S., et al. (1998). Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia? *The American Journal of Psychiatry*, 155, 10, 1358-1364.

Green, M. F., Nurchterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., et al. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the

NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry*, 56(5): 301-307.

Gruzelier, J. H. (1994). Syndromes of schizophrenia and schizotypy, hemispheric imbalance and sex differences: implications for developmental psychopathology. *International Journal of psychophysiology*, 18(3): 167-178.

Gur, R. C., Gunning-Dixon, F., Bilker, W. B., & Gur, R. E. (2002). Sex differences in temporo-limbic and frontal brain volumes of healthy adults. *Cerebral Cortex*, 12, 9, 998-1003.

Häfner, H. (2003). Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 2, 17-54.

Häfner, H., Maurer K., Löffler W., & Riecher-Rössler, A., (1993). The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 162, 80-86.

Halari, R., Kumari, V., Mehrotra, R., Wheeler, M., Hines, M., & Sharma, T. (2004). The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 18, 3, 366-374.

Hatta, T., & Nagaya, K. (2009). Menstrual cycle phase effects on memory and Stroop task

performance. *Archives of Sexual Behavior*, 38, 5, 821-827.

Haut, M. V., Cahill, J., Cutlip, W. D., Stevenson, J. M., Makela, E. H., & Bloomfield, S. M., (1996). On the nature of Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 65, 1, 15-22.

Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (2001). *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*. Madrid, TEA Ediciones 2da. ed.

Hoff, A. L., Wieneke, M., Faustman, W. O., Horon, R., Sakuma, M., Blankfeld, H., et al. (1998). Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients. *The American Journal Psychiatry*, 155, 1437-1439.

Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78, 1, 27-34.

Houx, P. J., Jolles, J., & Vreeling, F. W. (1993). Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Experimental Aging Research*, 19, 3, 209-224.

Izawa, C., & Silver, N. C. (1988). Response variations to Stroop color-

word stimuli. *Genetic, Social, and General Psychology Monographs*, 114, 2, 211-255.

Jorgenson, C. B., Davis, J., Opella, J., & Angerstein, G. (1981). Hemispheric asymmetry in the processing of Stroop stimuli: an examination of age and gender differences. *International Journal of Neuroscience*, 13, 2-3, 113-116.

Joyce, E. (2005). Origins of cognitive dysfunction in schizophrenia: clues from age at onset. *British Journal of Psychiatry*, 186, 93-95.

Kao, Y. C., Liu, Y. P., Lien, Y. J., Lin, S. J., Lu, C. W., Wang, T. S., et al. (2013). The influence of sex on cognitive insight and neurocognitive functioning in schizophrenia. *Progress Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 44, 193-200.

Kay, S. R., Opler, L. A., & Fiszbein, A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.

Keefe, R. S., Young, C. A., Rock, S. L., Purdon, S. E., Gold, J. M., Breier, A., et al. (2006). One year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81, 1, 1-15.

Kremen, W. S., Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Toomey, R., Lyons,

M. J., Tsuang, M. T., et al. (1997). Sex differences in neuropsychological function in non-psychotic relatives of schizophrenic probands. *Psychiatry Research*, 66(2-3), 131-44.

Lewine, R. R., Gulley, L. R., Risch, S. C., Jewart, R., & Houpt, J. L. (1990). Sexual dimorphism, brain morphology, and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 195-203.

Longenecker, J., Dickinson, D., Weinberger, D. R., & ELEVAG, B. (2010). Cognitive differences between men and women: a comparison of patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Schizophrenia Research*, 120, 1-3, 234-235.

Lysaker, P. H., Bell, M. D., Bryson, G., & Kaplan, E. (1998). Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impairments in executive function but not with impairments in global function. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, 4, 297-301.

Ma, X., Wang, Q., Sham, P. C., Liu, X., Rabe-Hesketh, S., Sun, X., et al. (2007). Neurocognitive deficits in first-episode schizophrenic patients and their first-degree relatives. *The American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B, 4, 407-416.

MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop

- effect: An integrative review. *Psychological Bulletin*, 109, 2, 163-203.
- McGlashan, T. H., & Bardenstein, K. K. (1990). Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 16(2), 319-29.
- Mekarski, J. E., Cutmore, T. R., & Suboski, W. (1996). Gender differences during processing of the Stroop task. *Perceptual and Motor Skills*, 83, 2, 563-568.
- Meltzer, H. Y., Rabinowitz J., Myung, A. L. Cola, P. A., Ranjan, R., Findling, R. L., et al. (1997). Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 475-482.
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009) Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66, 8, 811-822.
- Müller, U., Werheid, K., Hammerstein, E., Jungmann, & S. Becker, T. (2005). Prefrontal cognitive deficits in patients with schizophrenia treated with atypical or conventional antipsychotics. *European Psychiatry*, 20, 1, 70-73.
- Narr, K. L., Thompson, P. M., Szeszko, P., Robinson, D., Jang, S., Woods, R. P., et al. (2004). Regional specificity of hippocampal volume reductions in first-episode schizophrenia. *Neuroimage*, 21, 4, 1563-1575.
- Organización Mundial de la Salud. *CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento*. (1992). Madrid: Meditor.
- Overall, J. E. (1962). Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10, 799-812.
- Palmer, B. W., & Heaton, R. K. (2000). *Executive dysfunction in schizophrenia*. En: Sharma, T.; Harvey, P. (Eds). *Cognition in schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies*. New York: Oxford University Press, pp. 52-72.
- Pandina, G., Bilder, R., Turkoz, I., & Alphas. (2013). Identification of clinically meaningful relationships among cognition, functionality, and symptoms in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 143, 2-3, 312.
- Paradiso, S., Andreasen, N. C., Crespo-Facorro, B., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Boles Ponto, L.L., et al. (2003). Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission

tomography. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 10, 1775-1783.

Perry, W., & Braff, D. L. (1998). A multimethod approach to assessing perseverations in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 33, 69-77.

Pineda, D. A. (2000). La función ejecutiva y sus trastornos. *Revista de Neurología*, 30, 8, 746-768.

Ragland, J. D., Gur, R. C., Glahn, D. C., Censits, D. M., Smith, R. J., Lazarev, M. G., et al. (1998). Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: A positron emission tomography study. *Neuropsychology*, 12, 3, 399-413.

Ramos-Loyo, J., Mora L., Sánchez L., & Medina V. (2012). Sex differences in facial, prosodic and social context emotional recognition in early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research and Treatment, special issue Psychosis and Gender*, Article ID 584725, 12 pages.

Ramos-Loyo, J., Medina-Hernández, V., Estarrón-Espinosa, M., Canales-Aguirre, A., Gómez-Pinedo, U., & Cerdán-Sánchez, L. F. (2013). Sex differences in lipid peroxidation and fatty acid levels in recent onset schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and*

*Biological Psychiatry Journal*, 1, 44, 154-161.

Rao, M. L., & Kölsch, H. (2003). Effects of estrogen on brain development and neuroprotection-implications for negative symptoms in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 83-96.

Reichenberg, A., & Harvey, P. D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin*, 133, 5, 833-858.

Roberts, A. C. Robbins, T. W., & Weiskrantz, L. (1998). *The Prefrontal Cortex. Executive and Cognitive Functions*. Oxford University Press.

Robinson, A. L., Heaton, R. K., Lehman, R. A. W., & Stilson, D. W. (1980). The utility of Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 48, 605-614.

Seeman, M. V. (2012). Menstrual exacerbation of schizophrenia symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125, 5, 363-371.

Seidman, L. J., Van Manen, K. J., Turner, W. M., Gamser, D. M., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., et al. (1998). The effects of increasing resource demand on

vigilance performance in adults with schizophrenia or developmental attentional/learning disorders: a preliminary study. *Schizophrenia Research*, 34, 1-2, 101-112.

Selemon, L. D., Kleinman, J. L., Herman, M. M., & Goldman-Rakic, P. S. (2002). Smaller frontal gray matter volume in postmortem schizophrenic brains. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1983-1991.

Simon, A. E., Glacomini, V., Ferrero, F., & Mohr, S. (2003). Is executive function associated with symptom severity in schizophrenia? *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 253, 4, 216-218.

Stratta, P., Mancini, F., Mattei, P., Daneluzzo, E., Casacchia, M., & Rossi, A. (1997). Association between striatal reduction and poor Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 42, 816-820.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 6, 643-662.

Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Kelvin, O. L., Marsh, L., & Pfefferbaum, A. (1998). Patterns of regional cortical dysmorphology distinguishing schizophrenia in chronic alcoholism. *Social Biological Psychiatry*, 43, 118-131.

Szeszko P. R., Bilder R. M., Lencz, T., Ashtari M., Goldman R. S., Reiter G., et al. (2000). Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 16, 43, 2-3, 97-108.

Szeszko, P. R., Strous, R. D., Goldman, R. S., Ashtari, M., Knuth, K. H., Lieberman, J. A., et al. (2002). Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 217-226.

Uttl, B., & Graf, P. (1997). Color-Word Stroop test performance across the adult life span. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 19, 3, 405-420.

Vaskinn, A., Sunder, K., Simonsen, C., Helvin, T., & Andreassen, O. A. (2011). Sex differences in neuropsychological performance and social functioning schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychology*, 25, 4, 499-510.

Waford, R. N., & Lewine, R. (2010). Is perseveration uniquely characteristic of schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 118, 1-3, 128-33.

Weibenger, D. R., Berman, K. F., Suddath, R., & Torrey, E. F. (1992). Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in

schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *The American Journal of Psychiatry*, 149, 7, 890-897.

Yen, C. F., Cheng, C. P., Huang, C. F., Ko, C. H., Yen, J. Y., Chang, Y. P., et al. (2009). Relationship between psychosocial adjustment and executive function in patients with bipolar disorder and schizophrenia in remission: the mediating and moderating effects of insight. *Bipolar Disorders*, 11, 2, 190-197.

Yücel, M., Pantelis C., Stuart, G., Wood, S. J., Maruff, P., Velakoulis, D., et al. (2002). Anterior cingulate activation during Stroop task performance: A PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 251-254.

Zhang, X. Y., Chen, da C., Xiu, M. H., Yang, F. D., Haile, C. N., Kosten, T. A., et al. (2012). Gender differences in never-medicated first-episode schizophrenia and medicated chronic schizophrenia patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 7, 1025-1033.

Zihl, J., Grön, G., & Brunner, A. (1998). Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a final common pathway disorder. *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*, 97, 351-357.