

Lucía Rodríguez-Blanco¹
Genny Lubrini²
Carmen Vidal-Mariño¹
Marcos Ríos-Lago^{3,4}

Eficacia de la rehabilitación cognitiva de la atención, funciones ejecutivas y memoria operativa en los trastornos psicóticos. Revisión sistemática

¹Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

²Servicio de Neurología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

³Unidad de Daño Cerebral, Red Menni de Atención al Daño Cerebral. Hospital Beata María Ana. Madrid

⁴Departamento Psicología Básica II. Facultad de Psicología. UNED. Madrid

Los déficits cognitivos se consideran una parte primaria de la esquizofrenia y se postula que puedan estar en la base de la enfermedad dado su carácter independiente, persistente y determinante en el pronóstico. Paralelamente al desarrollo de los estudios de investigación sobre los déficits cognitivos en los trastornos psicóticos, se han ido desarrollando estrategias de intervención para la rehabilitación cognitiva de estos pacientes. La atención, la memoria operativa y las funciones ejecutivas están entre las funciones más afectadas, y se encuentran íntimamente relacionadas con la funcionalidad de estos pacientes. El objetivo de este trabajo fue estudiar la eficacia de la rehabilitación cognitiva de la atención, funciones ejecutivas y memoria operativa en personas diagnosticadas de trastorno psicótico (principalmente la esquizofrenia).

Para ello se realizó una búsqueda electrónica exhaustiva en las bases de datos PubMed y PsycINFO hasta enero de 2016 y se seleccionaron los artículos que estudiaban una técnica terapéutica orientada a la mejoría de una o varias de las funciones mencionadas, en pacientes mayores de 16 años diagnosticados de trastorno psicótico. Se seleccionaron estudios con diversidad metodológica que posteriormente se organizaron según su nivel de evidencia. Finalmente se estudiaron 34 artículos de los que se puede extraer que la rehabilitación de las funciones mencionadas produce mejorías a nivel cognitivo. En cuanto a su influencia sobre otras variables como el funcionamiento social y la sintomatología, los resultados son promisorios.

Palabras clave: Rehabilitación cognitiva, Atención, Funciones ejecutivas, Memoria operativa, Psicosis, Revisión sistemática

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(2):167-78

Efficacy of cognitive rehabilitation of attention, executive functions, and working memory in psychotic disorders: A systematic review

Cognitive impairment is a core aspect of schizophrenia. Studies have postulated that it is the basis of the disease as evidenced by its independent and persistent quality and its relation to prognosis. Research on cognitive deficits in psychotic disorders has led to the development of intervention strategies for the cognitive rehabilitation of these patients. Attention, working memory, and executive functions are among the most widely affected functions and are closely related to the functionality of these patients. This work aims to study the effectiveness of cognitive rehabilitation targeting attention, executive functions, and working memory in people diagnosed with a psychotic disorder (mostly schizophrenia).

An exhaustive search in PubMed and PsycINFO was conducted up to January 2016. All research papers that were included studied a therapeutic technique to improve one or more of the aforementioned functions in patients over age 16 years diagnosed with psychotic disorder. Studies with methodological diversity were included, which were afterwards organized by levels of evidence. Thirty-four papers were studied, from which we can conclude that cognitive rehabilitation of the aforementioned cognitive functions brings about improvements in cognition. As a result of the influence of cognitive rehabilitation on other variables such as social functioning and symptoms of the disease, the results are promising.

Keywords: Cognitive rehabilitation, Attention, Executive functions, Working memory, Psychosis, Systematic review

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la disfunción cognitiva se asocia a más del 80% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia¹. El rendimiento de estos pacientes se sitúa entre 1 y 2 desviaciones típicas por debajo de los sujetos sanos en diferentes dominios cognitivos, como la memoria, el lenguaje, la atención, la motricidad y la capacidad visoespacial, entre otras¹⁻³. Tal es así, que estudios previos a la nueva clasificación diagnóstica DSM-5 consideraron la inclusión de criterios de déficit cognitivo para el diagnóstico de esquizofrenia, aunque la falta de acuerdo en el establecimiento de estos criterios aún no lo ha hecho posible¹. Aunque no existe un perfil cognitivo concreto de la esquizofrenia, distintos estudios coinciden en la intensidad de la afectación de diferentes dominios cognitivos. La percepción, la memoria (reconocimiento), la denominación y la capacidad visoespacial se encuentran entre leve y moderadamente afectadas, mientras que las funciones ejecutivas, la atención y la velocidad de procesamiento, se encuentran gravemente afectadas (más de dos desviaciones típicas por debajo del rendimiento de un grupo de referencia sano)^{4,5}. Clásicamente, la atención, la memoria y las funciones ejecutivas han sido las funciones que han despertado un mayor interés y preocupación en la esquizofrenia y las que se han considerado más afectadas⁶. La presencia de alteraciones se ha descrito tanto en muestras de primeros episodios psicóticos⁷ como en pacientes crónicos⁸. Por tanto, están presentes en las fases tempranas de la enfermedad y sin duda persisten a pesar del tratamiento.

De toda la sintomatología presente en la esquizofrenia, las alteraciones cognitivas han sido una de las características menos valoradas para su estudio y diagnóstico. Su importancia está siendo apreciada en la actualidad como una causa que contribuye al fracaso en la rehabilitación de algunos pacientes a pesar de la ausencia de síntomas psicóticos y su estudio es hoy un objetivo necesario para abordar su tratamiento. Green⁹ demostró el impacto definitivo del déficit cognitivo en el funcionamiento de la vida cotidiana de los pacientes con esquizofrenia, lo que sentó las bases del cambio conceptual de la esquizofrenia. De los trabajos de Green⁹⁻¹¹ se concluye que las alteraciones cognitivas predicen mejor que los síntomas positivos y negativos de la enfermedad el funcionamiento social de los pacientes, pudiendo explicar entre un 20% y un 60% de la varianza del pronóstico funcional.

En la actualidad, se postula que los síntomas neuropsicológicos pueden estar en la base de la enfermedad dado su carácter primario, independiente, persistente y determinante en el pronóstico¹².

Los problemas en la atención, entendida esta como una función cognitiva que permite el mantenimiento de un es-

tado de alerta para poder procesar información, la dirección de ese procesamiento hacia estímulos concretos, mantener respuestas de forma constante, seleccionar entre alternativas, alternar entre distintas tareas o seleccionar más de una información a la vez¹³ y las funciones ejecutivas, entendidas como una serie de procesos cognitivos entre los que destacan la anticipación, elección de objetivos, planificación, selección de la conducta, autorregulación, autocontrol y uso de retroalimentación¹⁴ están asociados con varios de los síntomas de la esquizofrenia, como los síntomas negativos y déficits sociales y afectivos¹² o el trastorno formal del pensamiento, relacionado con un déficit en las funciones ejecutivas de edición del discurso y de la planificación del mismo¹⁵. Por otra parte, la memoria operativa está estrechamente ligada a las funciones ejecutivas y algunas clasificaciones la consideran una función ejecutiva en sí misma. Se define habitualmente como la capacidad para mantener y manipular información durante cortos periodos de tiempo, por lo que no es un simple almacén a corto plazo, sino que requiere de otros procesos^{16,17}. Existe un déficit claro en la memoria operativa en todas sus modalidades el cual parece estar más relacionado con una disfunción de tipo ejecutivo que con la propia capacidad de almacenamiento⁴, con afectación principal en los procesos de codificación, recuperación, y control ejecutivo^{6,18}.

El claro déficit cognitivo de la esquizofrenia y su repercusión en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes justifica y explica la aplicación de programas de rehabilitación cognitiva dentro del tratamiento de los trastornos psicóticos. Los tratamientos farmacológicos han mostrado efectividad en el tratamiento de los síntomas psicóticos, principalmente los positivos, sin embargo, su influencia en los síntomas cognitivos es muy pobre¹⁹. El tratamiento de la psicosis ha evolucionado desde un modelo que se preocupaba principalmente por la reducción de síntomas, hacia un modelo de "recuperación" donde los objetivos son la mejoría de la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes. Bajo este prisma, la rehabilitación cognitiva juega un papel esencial como herramienta terapéutica. El objetivo general de este trabajo es evaluar la eficacia de la rehabilitación cognitiva de la atención, funciones ejecutivas y memoria operativa en personas diagnosticadas de trastorno psicótico (principalmente esquizofrenia).

MÉTODO

Criterios de selección de estudios

Los criterios de selección de los estudios se describen en la Tabla 1.

Tabla 1		Criterios de selección de artículos
Criterio	Definición operativa del criterio de búsqueda de artículos	
Objeto de estudio	Una acción o técnica terapéutica orientada a la mejoría de la atención y/o funciones ejecutivas y/o memoria operativa en pacientes psicóticos	
Población diana	Pacientes mayores de 16 años diagnosticados de trastorno psicótico sin condición neurológica comórbida	
Tipo de estudio y año de búsqueda	Artículo científico original, indexado en la base de datos PubMed o PsycInfo hasta enero de 2016	
Tipo de diseño	Ensayos clínicos (aleatorizados o no), otros diseños experimentales con medidas test-retest y al menos dos grupos (experimental y control; o dos o más grupos experimentales), diseños cuasi-experimentales de un solo grupo con medidas test-retest, y diseños de un solo sujeto o estudios de caso	

Método de identificación de estudios

Como fuentes principales de información se eligieron las bases de datos electrónicas PubMed y PsycINFO. Cuando los textos completos no estaban accesibles desde las bases mencionadas, se buscaban a partir de *ProQuest* y *ScienceDirect*, *Google Scholar*, o *ResearchGate*, además del contacto directo con los investigadores principales de los artículos. La estrategia de búsqueda se presenta en la Tabla 2

A partir de la primera búsqueda se realizó una búsqueda de segundo nivel, tras la revisión de las referencias de algunos estudios clave de revisión actuales²⁰⁻²² y de meta-análisis²³, cuyo título correspondía con nuestro objeto de estudio. Los mismos criterios de elección/inclusión fueron aplicados durante la realización de la búsqueda secundaria.

Recolección y análisis de los datos

Se eliminaron las referencias duplicadas por solapamiento en la búsqueda entre ambas bases de datos y se revisaron todos los resúmenes de la búsqueda para comprobar si los artículos cumplían los criterios de elegibilidad. La evaluación de la calidad metodológica de los textos completos finalmente seleccionados se llevó a cabo a partir de los criterios de la escala PEDro. Esta escala fue creada para valorar la validez interna y la calidad de la información estadística de ensayos clínicos, y su fiabilidad ha sido estudiada²⁴ (Tabla 3).

Los artículos se categorizaron según su nivel de evidencia teniendo en cuenta la puntuación obtenida en la escala PEDro además de otra información que se muestra en la Tabla 4, siguiendo el modelo propuesto en la reciente guía clínica de

Tabla 2		Estrategia de búsqueda de los artículos
	PsycInfo	PubMed
Búsqueda	<i>("schizophrenia" OR "psychosis" OR "psychotic") AND ("cognitive remediation" or "cognitive training" OR "cognitive rehabilitation" OR "neuropsychological rehabilitation" OR "neuropsychological intervention" or "neuropsychological training" OR "neurocognitive enhancement") AND ("attention" OR "executive function" OR "working memory")</i>	<i>(("schizophrenia" OR "psychosis" OR "psychotic"[Title/Abstract])) AND ("cognitive remediation" OR "cognitive training" OR "cognitive rehabilitation" OR "neuropsychological rehabilitation" OR "neuropsychological intervention" OR "neuropsychological training" OR "neurocognitive enhancement"[Title/Abstract])) AND ("attention" OR "executive function" OR "working memory" [Title/Abstract])</i>
Filtros de búsqueda	-Abstract	- Title/Abstract- Humans
Última entrada	27/01/2016	27/01/2016
Referencias recuperadas	186	213

Tabla 3 Traducción adaptada al castellano de los criterios PEDro	
Criterio	Descripción del criterio
Criterio de Selección	Se especifican criterios de selección (inclusión/exclusión) de la muestra
Distribución Aleatoria	La distribución de los sujetos a los grupos de tratamiento es aleatorizada (en estudios de diseño cruzado, se aleatoriza el orden de inicio de los tratamientos/condiciones experimentales)
Enmascaramiento de la distribución de los grupos	Quien aplica los criterios de inclusión/exclusión y toma la decisión de si un sujeto los cumple o no, no sabe a qué grupo será asignado
Semejanza en la línea base	Los grupos experimentales muestran valores similares a nivel basal en las variables de resultado y pronósticas
Ceguera de los sujetos	Todos los sujetos del estudio fueron ciegos al grupo experimental / tipo de tratamiento recibido
Ceguera de quien aplica el tratamiento	Todos los terapeutas del estudio fueron ciegos al grupo experimental / tipo de tratamiento recibido
Ceguera de los evaluadores	Todos los investigadores del estudio (al menos aquellos que evaluaron por lo menos una medida de resultado) fueron ciegos al grupo experimental / tipo de tratamiento recibido
Evaluación del 85% de las medidas de resultado	Se evaluó al menos una de las medidas de resultado, en al menos el 85% del total de la muestra que se aleatorizó
Análisis mediante "intention to treat"	Todos los sujetos de los que se dispone medidas de resultado recibieron el tratamiento / control de acuerdo a la distribución inicial; o en caso contrario, hay datos para al menos una medida de resultado, analizado mediante el método "intention to treat"
Comparación entre-grupos	Se informa de los resultados de las comparaciones estadísticas entre- grupos, en al menos una medida
Medidas de variabilidad	Se facilita información sobre el tamaño del efecto y medidas de variabilidad, para al menos una medida de resultado

neuro-rehabilitación en daño cerebral adquirido²⁵. Al igual que en la guía de referencia, a cada nivel de evidencia también le fue asignado un grado de recomendación, que siguió el sistema internacional del *National Health and Medical Research Council* el cual adjudica los Grados de Recomendación en base a la fiabilidad metodológica de la fuente de la evidencia empírica (Tabla 4).

RESULTADOS

De las 399 referencias recuperadas, se seleccionaron 34 artículos, 30 en la primera búsqueda y 4 en la segunda. A continuación se presenta el proceso de selección detallado (Figura 1) y la descripción de los artículos seleccionados.

Descripción de los estudios seleccionados

Atención

Se encontraron 10 estudios cuyo objetivo fue el entrenamiento cognitivo específico y "único" de la atención en pacientes diagnosticados de trastorno psicótico.

- Nivel de evidencia IIa / Grado de recomendación B

Sólo se encontraron resultados superiores a los del grupo de comparación, en 2 de los 6 estudios. Silverstein et al.²⁶ encontraron mejoría en la capacidad atencional en un grupo de pacientes crónicos refractarios a la adquisición de habilidades sociales. Estos pacientes recibieron una intervención conductual basada en el moldeamiento de la atención a partir de refuerzos inmediatos du-

Tabla 4 Valoración del nivel de evidencia		
Nivel de evidencia	Grado Recomendación	Características del estudio
Nivel I	A	- Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA / RCT) con PEDro \geq 6 - Ensayos Clínicos quasi-aleatorizados con PEDro \geq 6
Nivel IIa	B	- Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA / RCT) con PEDro $<$ 6 - Ensayos Clínicos quasi-aleatorizados con PEDro $<$ 6 - Diseños que incluyen medidas test-retest, con grupo control no aleatorizado, y cuyo grupo experimental más pequeño es N $>$ 29 - Diseño cruzado aleatorizado con múltiples línea base, cuyo grupo experimental más pequeño es N $>$ 29
Nivel IIb	C	- Diseños que incluyen medidas test-retest, con grupo control no aleatorizado, y cuyo grupo experimental más pequeño es N $<$ 30 - Diseño cruzado aleatorizado con múltiples línea base, cuyo grupo experimental más pequeño es N $<$ 30
Nivel III	D	- Diseño cruzado NO aleatorizado con múltiples línea base - Estudios de caso único

Adaptado de Fundación Reintegra. Guía Clínica de Neuro-Rehabilitación en Daño Cerebral Adquirido. Oviedo: IMSERSO; 2013.

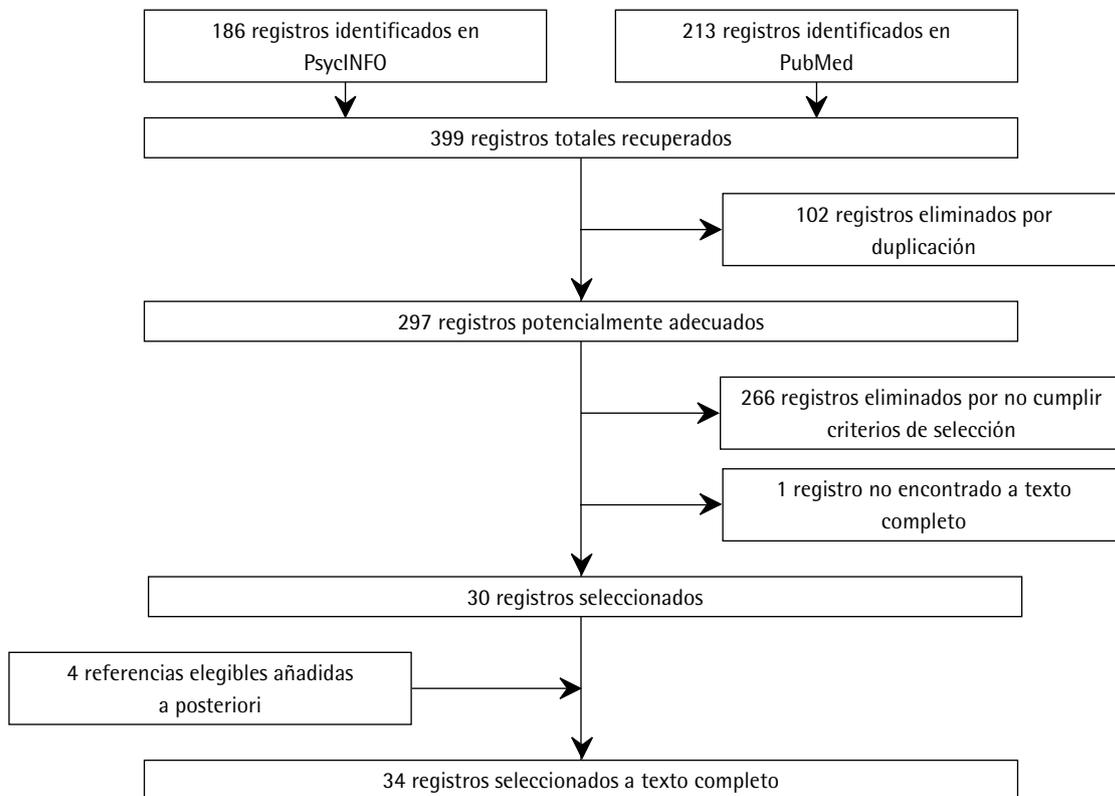


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de identificación y selección de artículos

rante su participación en un programa de habilidades sociales. El grupo consiguió mejorar su nivel atencional (focalización, mantenimiento, participación activa y adecuada) durante una intervención en habilidades sociales y, en consecuencia, los participantes consiguieron mayor número y mayor nivel de habilidades sociales adquiridas con respecto al grupo control (entrenamiento en habilidades sociales sin moldeamiento atencional). Sin embargo, cabe precisar que en este estudio la evaluación de la atención se realizó durante la propia intervención y no a posteriori. En el trabajo de Medalia et al.²⁷ se llevó a cabo un entrenamiento atencional basado en el *Orientation Remediation Module* (ORM)²⁸ en pacientes en régimen de ingreso. Tras el entrenamiento de 6 semanas de duración, el grupo experimental mostró mejorías estadísticamente significativas en la ejecución de la tarea atencional CPT con respecto al grupo control.

En dos estudios, aunque se encontraron mejorías, estas no fueron superiores a las del grupo de comparación. En concreto, Brown et al. hallaron que las mejorías en el funcionamiento atencional encontradas en el grupo sometido a un entrenamiento basado en el *Attention Process Training* (APT) no eran superiores a las experimentadas por los participantes sometidos a terapia ocupacional individualizada. Además, ninguna de las dos intervenciones resultó ser efectiva para el tratamiento de las dificultades relacionadas con la resolución de problemas²⁹. A resultados similares llegaron Hermanutz y Gestrich³⁰ al comparar la eficacia de un programa cognitivo basado en la adquisición de habilidades como la comunicación y entrenamiento social con un entrenamiento específico en atención mediante ordenador en un grupo de pacientes agudos. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento consiguieron una mejoría en el control de las distracciones en la realización de tareas de tiempos de reacción, llegando a obtener un rendimiento similar al del grupo de controles sanos.

Dos de los estudios revisados no encontraron ninguna mejoría. En el estudio de López-Luengo y Vázquez³¹ sobre la percepción subjetiva de mejoría de los pacientes tras realizar entrenamiento cognitivo mediante el programa APT, no se encontraron mejorías subjetivas ni objetivas en la atención. Tampoco se encontraron mejorías tras la práctica de un entrenamiento cognitivo breve informatizado sobre la atención, aplicada en pacientes asistentes a un centro de día³².

Algunos de los estudios previamente descritos han considerado otras variables además de las cognitivas. Se ha estudiado el efecto del entrenamiento atencional sobre la autoestima y la calidad de vida²⁹ presentando mejorías, aunque no diferenciales, con respecto a grupo de terapia ocupacional. La sintomatología de la esquizofrenia fue valorada en el estudio de Medalia et al.²⁷ arrojando resultados positivos.

- Nivel de evidencia IIb / Grado de recomendación C

En el estudio de Field et al.³³ las mejorías en atención tampoco se diferenciaron de las conseguidas a partir de un programa análogo de juegos de ordenador en pacientes ambulatorios. En este estudio no se especifica el tipo de intervención sobre la atención, pero sí se menciona la corta duración del tratamiento (seis sesiones de una hora durante tres semanas).

- Nivel de evidencia III / Grado de recomendación D

Los estudios de caso único han demostrado eficacia individual en las intervenciones.

Hatashita-Wong y Silverstein³⁴ describieron los efectos de una intervención atencional basada en el paradigma clásico de escucha dicótica en un paciente de 36 años diagnosticado de esquizofrenia paranoide, con múltiples alucinaciones auditivas que interferían en su funcionamiento. El entrenamiento en atención selectiva auditiva durante 25 sesiones en un periodo de 8 semanas consiguió la mejoría progresiva en la tarea entrenada, así como en distintas tareas de la vida cotidiana. Sin embargo, el tratamiento no consiguió disminuir ni la frecuencia ni la intensidad de las alucinaciones del paciente.

El entrenamiento en moldeamiento de la atención evaluado de forma individual en cuatro pacientes ingresados en una unidad de rehabilitación también mostró resultados satisfactorios en cuanto al mantenimiento de la atención durante las tareas, pero no tuvo efectos sobre la reducción de la sintomatología³⁵.

Por otro lado, Bell et al.³⁶ estudiaron las curvas de aprendizaje de un entrenamiento en atención visual de 40 horas, en un grupo de pacientes crónicos que previamente habían recibido terapia cognitiva, reportando una mejoría en las curvas de aprendizaje a nivel atencional.

Funciones ejecutivas / memoria operativa

Se encontraron 5 estudios en los que se intervino sobre memoria operativa o funciones ejecutivas.

- Nivel de evidencia I / Grado de recomendación A

Medalia, Revheim y Casey³⁷ estudiaron la eficacia de un entrenamiento en solución de problemas que se llevó a cabo a partir de un programa informático, dos veces por semana (25 minutos) durante cinco semanas. Los pacientes estaban diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y padecían déficits en memoria y solución de problemas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un entrenamiento en resolución de problemas (planificación, organización y razonamiento deductivo), a un entrenamiento en memoria o a un gru-

po de control. Los pacientes que recibieron 10 sesiones de entrenamiento en resolución de problemas mostraron una mejoría significativamente mayor en sus habilidades de resolución de problemas con respecto a los pacientes incluidos en los otros grupos. Estas mejorías se concretaron en medidas directas de solución de problemas para la vida independiente, así como en la escala de comprensión del WAIS-III.

- Nivel de evidencia III / Grado de recomendación D

Inicialmente en una sola paciente y posteriormente en un pequeño grupo de pacientes ambulatorios, Davalos et al.^{38,39} pusieron a prueba un entrenamiento específico de funciones ejecutivas focalizado en la planificación, autorregulación y solución de problemas en 20 sesiones. En el estudio de caso, la paciente mejoró sus puntuaciones en todas las medidas neuropsicológicas aplicadas y, además, se objetivó un cambio en el funcionamiento cotidiano adquiriendo además habilidades para mantener vida semiindependiente. En los resultados grupales, el 60% de los participantes logró puntuaciones dentro de la normalidad en la evaluación de las funciones ejecutivas, frente al 20% inicial. Además, se produjeron cambios clínicos significativos en el 40% de las medidas utilizadas: dos subtests de la *Behavioural Assessment of Disexecutive Syndrome Scale* (BADS), el *Trail Making Test* (parte B) y el *Dysexecutive Questionnaire* (DEX).

En cuanto a la memoria operativa, uno de los 2 trabajos específicos encontrados fue un estudio de caso en el que el objetivo principal fue rehabilitar 3 de las funciones de la memoria operativa: el almacenamiento y la manipulación de la información, la actualización y la supervisión implicada en la realización de tareas duales⁴⁰. Se enseñaron tres estrategias de reorganización diferentes: codificación dual (verbal y visual), procesamiento serial y disminución de la velocidad, con el propósito de consolidar la codificación antes del procesamiento de información y reducir la carga mental del ejecutivo central. Tras el entrenamiento, se encontraron mejorías en las funciones de actualización y planificación. También se encontraron mejorías en carga de procesamiento y flexibilidad (que no estaban afectadas en la línea base) pero no en memoria verbal episódica. Los síntomas negativos y quejas subjetivas sobre cognición se redujeron, pero no se produjeron cambios en autoestima ni sintomatología positiva.

En el otro estudio específico sobre memoria operativa⁴¹ se encontró que tras ocho semanas (aproximadamente 20 horas) de entrenamiento en memoria operativa a través de un programa de internet y con apoyo psicoeducativo telefónico a pacientes diagnosticados de psicosis, se encontraron mejorías en el rendimiento cognitivo en memoria de trabajo, sin generalizarse estas mejorías al funcionamiento cognitivo general.

Varias funciones

Se encontraron 19 estudios en los que se intervino sobre las funciones estudiadas (atención, memoria operativa y funciones ejecutivas) de forma conjunta.

- Nivel de evidencia I / Grado de recomendación A

Se encontraron 9 estudios que cumplieron criterios para este grupo. En 7 de ellos se estudió la eficacia del mismo programa, *Cognitive Remediation Therapy* (CRT), desarrollado inicialmente por Delahunty y Morice⁴². Este programa es un tratamiento que está orientado a la rehabilitación de la atención, funciones ejecutivas y atención y prevé 40 sesiones individuales, con una frecuencia de al menos 3 veces por semana.

Drake et al.⁴³ aplicaron una versión informatizada basada en este programa, durante 12 semanas, a pacientes diagnosticados de primer episodio psicótico, sin observar diferencias estadísticamente significativas en cognición, sintomatología psicótica, depresión, autoestima, tiempo hasta la recaída o ingreso al comparar con otro tratamiento ("contacto social"). Aunque sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en funciones ejecutivas, estas mejorías no se mantuvieron en el seguimiento (42 semanas). En los demás estudios se han encontrado mejorías en diversas funciones cognitivas, como en función ejecutiva y memoria evaluada inmediatamente después del tratamiento⁴⁴ o a los 6 meses tras el tratamiento⁴⁵, en memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva⁴⁶, en flexibilidad cognitiva y memoria visual⁴⁷ o en memoria de trabajo verbal y vigilancia, pero no en razonamiento o solución de problemas⁴⁸.

También se han estudiado los costes y posibles beneficios económicos de este tipo de intervención. Wykes et al.⁴⁹ encontraron efectos duraderos en la mejoría de la memoria operativa, que además predijeron la mejoría en el funcionamiento social. Estos beneficios en memoria operativa supusieron un aumento mínimo en los costes frente al tratamiento usual. En un trabajo posterior de Patel et al.⁴⁶ no se encontraron evidencias de cambios en el funcionamiento social ni beneficios económicos a largo plazo en pacientes con dificultades cognitivas y sociales. Wykes et al.⁴⁷ encontraron mejorías en el funcionamiento social pero sólo si la mejoría en flexibilidad cognitiva superaba un umbral determinado. Por otro lado, no encontraron mejoría en sintomatología, aunque sí en autoestima. También Penadés et al.⁴⁵ encontraron cambios en el funcionamiento social en un grupo de pacientes ambulatorios menores de 55 años al final del tratamiento y a los 6 meses de seguimiento.

Los cambios a nivel cerebral que se producen con la terapia son otra de las variables actualmente estudiadas. Penadés et al.⁴⁴ encontraron un aumento de la activación de la red ejecutiva y de la integridad de la sustancia

blanca en el cuerpo calloso en un grupo de 30 pacientes con esquizofrenia. Además, se encontraron correlaciones significativas entre estos cambios estructurales y funcionales y las mejorías a nivel cognitivo.

Garrido et al.⁵⁰ evaluaron la efectividad de otro programa de rehabilitación cognitiva realizado mediante ordenador (*Computer-Assisted Cognitive Remediation*, CACR) cuya intervención estuvo dirigida al entrenamiento de la atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (razonamiento y solución de problemas). El tratamiento consistió en 48 sesiones de una hora (en 6 meses). Se observaron mejorías significativas en el grupo experimental frente al control en memoria de trabajo, razonamiento y solución de problemas y velocidad de procesamiento, no así en atención y aprendizaje verbal a los 6 meses post-tratamiento. También se encontraron mejorías significativas con respecto a la calidad de vida y la autoestima.

En un reciente estudio multicéntrico con 130 pacientes esquizofrénicos crónicos dirigido a estudiar los efectos de un entrenamiento en atención, memoria operativa y funciones ejecutivas (*FesKits Program*) mediante ordenador se encontró una mejoría significativa en el rendimiento de los participantes en las tareas entrenadas. Sin embargo, desafortunadamente estas mejorías no se reflejaron en cambios significativos en el rendimiento neuropsicológico evaluado antes y después de la intervención y tampoco en el funcionamiento de la vida diaria⁵¹.

- Nivel de evidencia IIa / Grado de recomendación B

Se encontraron 7 estudios en este grupo. Wykes et al.⁵² estudiaron los cambios a nivel cerebral tras la intervención CRT, encontrando, de manera similar al estudio de Panadés et al.⁴⁴ un aumento significativo en la activación cerebral en las regiones asociadas con la memoria de trabajo, principalmente en áreas frontales, acompañada de un mejor rendimiento en ese proceso. Haut et al.⁵³ encontraron igualmente una relación entre el aumento de la activación en áreas como el córtex dorsolateral, el cíngulo anterior y el córtex frontopolar y las mejorías a nivel cognitivo tras un entrenamiento cognitivo dirigido a mejorar la atención y memoria operativa. Vianin et al.⁵⁴ encontraron que, tras un entrenamiento con el programa RECOS que interviene sobre atención selectiva, memoria verbal, atención visuoespacial, memoria de trabajo, razonamiento y velocidad de procesamiento se había verificado un aumento de la activación funcional en el área de Broca, además de una mejoría en el rendimiento en tareas que evalúan funciones ejecutivas.

De nuevo, los efectos de los tratamientos sobre el funcionamiento social y calidad de vida arrojan resultados

variables. Tras un entrenamiento en CRT, Reeder et al.⁵⁵ encontraron mejoría en el rendimiento en memoria operativa verbal pero no en otros factores (velocidad de inhibición de respuesta, respuestas guiadas por estímulos externos). Aunque la memoria operativa estaba significativamente asociada con el funcionamiento social y la gravedad de los síntomas, los cambios en este factor no predijeron los cambios a nivel funcional. Igualmente, en un trabajo posterior⁵⁶ encontraron que la capacidad de generación de esquemas fue la única variable cognitiva estudiada que predijo la mejoría en el funcionamiento social, independientemente de haber recibido o no CRT. Por otro lado, 50 horas de un entrenamiento cognitivo produjo mejorías en memoria verbal y control cognitivo que se mantuvieron a los 6 meses tras intervención⁵⁷. Un tratamiento más intensivo que preveía 30 horas adicionales de entrenamiento en procesamiento visual y 20 de entrenamiento en control cognitivo fue necesario para conseguir ganancias en velocidad de procesamiento y cognición general. Las mejorías cognitivas producidas por el entrenamiento estuvieron relacionadas con la mejoría a nivel funcional a los 6 meses. Una intervención más breve (13 sesiones) a partir de un programa de intervención computarizado de tareas simples y repetitivas para entrenar la atención, la memoria de trabajo visual y verbal en una muestra de pacientes chinos diagnosticados trastorno psicótico produjo mejorías en el índice de Impresión Clínica Global, en la puntuación en funcionamiento social y en los síntomas de la enfermedad⁵⁸.

Los estudios que consideran la influencia de la intervención cognitiva sobre los síntomas también han producido resultados variables. Mientras que Byrne et al.⁵⁸ encontraron mejoría tanto en los síntomas positivos como negativos de la enfermedad, Fisher et al.⁵⁷ y Vianin et al.⁵⁴ no hallaron cambios en la sintomatología como consecuencia de la intervención.

- Se encontró un estudio en este grupo. La Paglia et al.⁵⁹ aplicaron un programa de realidad virtual estructurado en secuencias jerárquicas de tareas que se desarrollan en cuatro ambientes virtuales diferentes y en las que se entrenan atención sostenida, atención dividida, atención selectiva y función ejecutiva. Tras 10 sesiones de 90 minutos, tanto el grupo experimental como el grupo control sometido a entrenamiento de la atención (APT) mejoraron su rendimiento en atención dividida, pero sólo los pacientes entrenados con realidad virtual mejoraron su capacidad de planificación.

- Nivel de evidencia III / Grado de recomendación D

Los dos estudios con menor nivel de evidencia también estudiaron la eficacia de la terapia CRT. Ghirasim et al.⁶⁰ encontraron mejorías cognitivas y en sintomato-

logía positiva y negativa en una muestra de pacientes rumanos después de 6 meses de intervención. Wykes et al.⁶¹ estudiaron la influencia de la CRT en el rendimiento laboral. Se objetivaron mejorías en memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva tras 13 semanas de tratamiento, aunque en el seguimiento realizado a las 25 semanas sólo se mantuvieron mejorías estadísticamente significativas en flexibilidad cognitiva. Por el contrario, en ese seguimiento aparecieron mejorías en planificación, que a su vez fue la única variable asociada con una mejor calidad de trabajo.

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en los distintos estudios se puede extraer que las conclusiones aún no son uniformes, pero, en general, el entrenamiento en las funciones cognitivas estudiadas produce mejorías cognitivas en pacientes diagnosticados de trastorno psicótico. A pesar de esta aseveración general, las áreas cognitivas sobre las que se produce mejoría son ligeramente variables según el estudio y el mantenimiento de las mejorías a largo plazo apenas es conocido. La mayoría de estudios evalúan la mejoría post-tratamiento o a los 6 meses tras la intervención, sin encontrar ningún estudio longitudinal más allá de los 6 meses.

En concreto, los estudios de intervención única sobre la atención son los que han mostrado peores resultados. Estos resultados cobran sentido si se tiene en cuenta que las demás intervenciones también tienen un efecto sobre la atención de forma transversal, en general en entrenamientos de mayor duración.

Las áreas secundarias sobre las que se han encontrado beneficios tras la intervención son múltiples, pero en este ámbito los resultados también son variables. Las más estudiadas han sido la sintomatología positiva y negativa y el funcionamiento social. Son más numerosos los estudios que no han encontrado resultados de cambio significativo al evaluar la influencia de la rehabilitación cognitiva sobre los síntomas de la enfermedad. En cuanto al funcionamiento social, aunque es sabido que el déficit cognitivo es el mejor predictor del funcionamiento en pacientes psicóticos¹¹, la mejoría en el rendimiento cognitivo no siempre se ha traducido en una mejoría en el funcionamiento social, lo cual debería constituir el objetivo último de toda intervención. Algunos estudios plantean que hace falta superar un umbral determinado de mejoría para que los cambios sean apreciables en el ámbito funcional⁴⁷. Teniendo en cuenta esta idea, lo ideal sería que el clínico realizara una evaluación del paciente previa a la incorporación del programa, con el fin de garantizar un rendimiento mínimo que pueda traducirse en mejorías funcionales. Además, sería conveniente identificar aquellos aspectos del entrenamiento que se asocian a

los cambios más relevantes a nivel cognitivo. Donde los resultados han mostrado mayor homogeneidad ha sido en los estudios que han valorado los cambios a nivel cerebral tras la intervención cognitiva, encontrando un aumento significativo en la activación cerebral en las regiones asociadas con la red ejecutiva.

Se ha demostrado que los enfoques que tienen mejores resultados son aquellos de tipo integral⁶². En esta revisión, sin embargo, se han descartado ya que se quería dilucidar el papel específico del tratamiento cognitivo sobre las áreas descritas. Pese a ello, los datos estudiados también apuntan a que las intervenciones más complejas son las que mejores resultados aportan.

Los formatos de intervención son muy variados, lo que también hace complicado integrar los resultados de los distintos estudios. No se pueden sacar conclusiones acerca de la duración o la intensidad óptima de la intervención para que esta sea efectiva. Por otro lado, se ha encontrado mayor uniformidad en el tipo de estrategias empleadas, utilizando la mayoría de las intervenciones tareas de dificultad creciente, aprendizaje sin errores, escalonamiento y práctica masiva.

En general, en las intervenciones se aprecian problemas para promover la generalización de los resultados, ya que no se utilizan tareas encaminadas a favorecer la generalización, como poder identificar los reforzadores del aprendizaje en el ambiente natural o utilizar situaciones similares a las empleadas en el contexto real⁶.

Por otro lado, la mayoría de estudios se centra en la esquizofrenia frente a otros trastornos psicóticos, aunque también hay estudios que incluyen muestras compuestas por pacientes muy heterogéneos (esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno psicótico no especificado, etc.), lo cual supone una limitación metodológica muy importante. La mayoría de los participantes incluidos en las investigaciones son pacientes con una enfermedad de larga evolución. Sería útil conocer cuáles son los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento neurocognitivo e identificar posibles predictores de la respuesta individual⁶³, algo sobre lo que existen algunos estudios^{23,64-66} y sobre lo que es importante encaminar la futura investigación. La identificación de posibles predictores de la efectividad de las intervenciones es de primordial interés tanto para los investigadores como para los clínicos ya que la eficacia de los tratamientos depende en gran medida de la selección apropiada de los participantes.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, cabe mencionar el amplio criterio de selección empleado en relación a la calidad metodológica de los estudios. Por un lado, esto puede resultar en un mayor riesgo de sesgo, pero, por otra parte, permite acceder a mayor número de estudios. La calidad metodológica de los estudios encontrados es media. La mayoría de las investigaciones con nivel de evidencia supe-

rior (I) son las que evalúan el programa CRT. Generalmente los estudios más antiguos son los estudios de función única y menor calidad metodológica. Sin embargo, cabe destacar la importancia de los estudios de caso. En este trabajo se han situado en el nivel de evidencia III siguiendo los criterios del *National Health and Medical Research Council* que los sitúa dentro de los niveles de evidencia más bajos, en un nivel D de recomendación. Estos estudios de caso único han sido siempre una fuente fundamental de conocimiento en el ámbito de la neuropsicología⁶⁷⁻⁶⁹ y, pese a que han sido relegados a los últimos lugares en cuanto su capacidad para generar evidencias robustas, en los últimos años estos estudios están cobrando gran relevancia⁷⁰. Otra de las limitaciones del presente trabajo es la "artificialidad" en la separación de las funciones cognitivas, pero estudiar la aportación diferencial de distintos entrenamientos cognitivos era uno de los objetivos principales.

En conclusión, es posible afirmar que los resultados de la rehabilitación cognitiva sobre la atención, memoria operativa y funciones ejecutivas son promisorios. Es posible hacer recomendaciones de tipo A para el programa de intervención CRT y para el entrenamiento específico en funciones ejecutivas a partir de entrenamiento en planificación, organización y razonamiento deductivo; recomendaciones de tipo B para la intervención sobre la atención basada en el modelo ORM y la intervención conductual a partir de técnicas de moldeamiento sobre la atención; recomendaciones tipo C para el entrenamiento a partir de realidad virtual sobre atención y funciones ejecutivas, y recomendaciones tipo D para el entrenamiento en escucha dicótica y el entrenamiento de componentes específicos de la memoria operativa de manera aislada.

Es importante recalcar el problema actual para poder promover la generalización de los resultados en este campo, dadas las limitaciones metodológicas de muchos de los estudios analizados y la variabilidad en los distintos formatos de intervención.

Sería importante dilucidar cuál es el *timing* ideal en las intervenciones y qué estrategias son más eficaces para cada tipo de paciente según la fase de la enfermedad, tiempo de evolución, nivel cognitivo, etc. Igualmente queda por establecer hasta qué punto los tratamientos individuales basados en las evaluaciones neuropsicológicas específicas son superiores o no a los de carácter grupal, más comúnmente aplicados en este ámbito.

A pesar de las cuestiones que quedan por resolver y de la creación en los últimos años de múltiples programas específicos de rehabilitación cognitiva para la esquizofrenia, el índice de publicaciones sobre este tema actualmente no está teniendo un aumento significativo. En concreto, de las referencias publicadas en el último año, sólo dos han

cumplido los criterios de elección para esta revisión. A pesar de que se está avanzando en el estudio de la rehabilitación cognitiva en la psicosis mediante la puesta en marcha de modelos consensuados de evaluación y tratamiento para la esquizofrenia, todavía queda trabajo por hacer para conocer las características y posibilidades de los tratamientos más eficaces, y la relevancia clínica y social de los mismos.

CONFLICTO DE INTERESES.

Los autores de este manuscrito declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull.* 2010;36:36-42.
2. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry.* 2000 Apr;157(4):549-59.
3. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF, Ventura J, Asarnow RF, Gitlin MJ, et al. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011 Sep;37(Suppl 2):S33-40.
4. Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull.* 2007;133(5):833-58.
5. Ojeda N, Sánchez P, Elizagárate E, Yöller AB, Ezcurra J, Ramírez I, et al. Evolución de los síntomas cognitivos en la esquizofrenia: una revisión de la literatura. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007;35:263-70.
6. Muñoz Céspedes JM, Tirapu Ustároz, J. Rehabilitación Neuropsicológica. Madrid: Síntesis; 2001.
7. Good KP, Rabinowitz J, Whitehorn D, Harvey PD, DeSmedt G, Kopala LC. The relationship of neuropsychological test performance with the PANSS in antipsychotic naive, first-episode psychosis patients. *Schizophr Res.* 2004;68:11-9.
8. Harvey PD. Cognitive impairment in elderly patients with schizophrenia: a related changes. *Internat J Geriatric Psychiatry.* 2001;16:S78-S85.
9. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 1996 Mar;153(3):321-30.
10. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 2000;26(1):119.
11. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res.* 2004 Dec 15;72(1):41-51.
12. Harvey PD, Sharma T. Understanding and treating cognition in schizophrenia. *A clinician's handbook.* London: Martin Dunitz; 2002.
13. Sholberg MM, Mateer CA. Introduction to Cognitive Rehabilitation. Nueva York: Guilford; 1989.
14. Sholberg MM, Mateer CA. Remediation of executive functions impairments. In: Sholberg MM, Mateer CA, eds. Introduction to cognitive rehabilitation. New York: The Guilford Press; 1989. p. 232-63.
15. Barrera A, McKenna PJ, Berrios GE. Formal thought disorder in

- schizophrenia: an executive or a semantic deficit? *Psychol Med*. 2005 Jan;35(1):121-32.
16. Baddeley A, Hitch GJ. Working Memory. In: Bower GA, ed. New York: Academic Press; 1974. pp. 47-90.
 17. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:1-29.
 18. Kim J, Glahn D, Nuechterlein K, Cannon T. Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: Further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophr Res*. 2004;68:173-87.
 19. Woodward TS, Whitman JC, Arbutnott K, Kragelj TL, Lyons J, Stip E. Visual search irregularities in schizophrenia depend on display size switching. *Cognit Neuropsychiatry*. 2005 Mar;10(2):137-52.
 20. Krabbendam L, Aleman A. Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Sep;169(3-4):376-82.
 21. Lett TA, Voineskos AN, Kennedy JL, Levine B, Daskalakis ZJ. Treating working memory deficits in schizophrenia: A review of the neurobiology. *Biol Psychiatry*. 2014 Mar;75(5):361-70.
 22. Suslow T, Schonauer K, Arolt V. Attention training in the cognitive rehabilitation of schizophrenic patients: a review of efficacy studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Jan;103(1):15-23.
 23. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*. 2011;168(5):472-85.
 24. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003 Aug;83(8):713-21.
 25. Fundación Reintegra. Guía Clínica de Neuro-Rehabilitación en Daño Cerebral Adquirido. Oviedo: IMSERSO; 2013.
 26. Silverstein SM, Spaulding WD, Menditto AA, Savitz A, Liberman RP, Berten S, et al. Attention shaping: a reward-based learning method to enhance skills training outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009 Jan;35(1):222-32.
 27. Medalia A, Aluma M, Tryon W, Merriam AE. Effectiveness of attention training in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1998; 24(1):147-52.
 28. Ben Yishay Y, Pisetsky E, Rattok JA. Systematic method of ameliorating disorders in basic attention. In: Meier MJ, Benton AL, Diller L, eds. New York: Guilford; 1987. pp. 165-81.
 29. Brown C, Harwood K, Hays C, Heckman J. Effectiveness of cognitive rehabilitation for improving attention in patients with schizophrenia. *Occup Ther J Res*. 1993;13(2):71-86.
 30. Hermanutz M, Gestrich J. Computer-assisted attention training in schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991 Apr 1;240(4-5):282-7.
 31. López-Luengo B, Vázquez C. Effects of a neuropsychological rehabilitation programme on schizophrenic patients' subjective perception of improvement. *Neuropsychol Rehabil*. 2005; 15(5):605-18.
 32. Benedict RHB, Harris AE, Markow T, McCormick JA. Effects of attention training on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994;20(3):537-46.
 33. Field C, Galletly C, Andreson D, Walker P. Computer aided cognitive rehabilitation possible application to the attentional deficit of schizophrenia, a report of negative results. *Percept Mot Skills*. 1997;83(3):995-2002.
 34. Hatashita-Wong M, Silverstein SM. Coping with Voices: Selective Attention Training for Persistent Auditory Hallucinations in Treatment Refractory Schizophrenia. *Psychiatry*. 2003; 66(3):255-61.
 35. Silverstein SM, Pierce DL, Saytes M, Hems L, Schenkel L, Streaker N. Behavioral treatment of attentional dysfunction in chronic, treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatr Q*. 1998;69(2):95-105.
 36. Bell MD, Fiszdon JM, Bryson G. Attention training in schizophrenia: differing responses to similar tasks. *J Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(4):490-6.
 37. Medalia A, Revheim N, Casey M. The remediation of problem-solving skills in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2001;27(2):259-67.
 38. Davalos DB, Green M, Rial D. Addressing executive functioning and cognitive rehabilitation in the treatment of schizophrenia. *Rehabil Psychol*. 1999;44(4):403-10.
 39. Davalos DB, Green M, Rial D. Enhancement of executive functioning skills: An additional tier in the treatment of schizophrenia. *Community Ment Health J*. 2002;38(5):403-12.
 40. Levaux M-N, Vezzano J, Larøi F, Offerlin-Meyer I, Danion J-M, Van der Linden M. Cognitive rehabilitation of the updating sub-component of working memory in schizophrenia: a case study. *Neuropsychol Rehabil*. 2009 Apr;19(2):244-73.
 41. Hargreaves A, Dillon R, Anderson-Schmidt H, Corvin A, Fitzmaurice B, Castorina M, et al. Computerised working-memory focused cognitive remediation therapy for psychosis -A preliminary study. *Schizophr Res*. 2015;169:135-40.
 42. Delahunty A, Morice R. A Training Programme for the Remediation of Cognitive Deficits in Schizophrenia. Albury, NSW: Department of Health of Australia; 1993.
 43. Drake RJ, Day CJ, Picucci R, Warburton J, Larkin W, Husain N, et al. A naturalistic, randomized, controlled trial combining cognitive remediation with cognitive-behavioural therapy after first-episode non-affective psychosis. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(9):1889-99.
 44. Penadés R, Pujol N, Catalán R, Massana G, Rametti G, García-Rizo C, et al. Brain Effects of Cognitive Remediation Therapy in Schizophrenia: A Structural and Functional Neuroimaging Study. *Biol Psychiatry*. 2013 May 15;73(10):1015-23.
 45. Penadés R, Catalán R, Salamero M, Boget T, Puig O, Guarch J, et al. Cognitive Remediation Therapy for outpatients with chronic schizophrenia: A controlled and randomized study. *Schizophr Res*. 2006 Oct;87(1-3):323-31.
 46. Patel A, Knapp M, Romeo R, Reeder C, Matthiasson P, Everitt B, et al. Cognitive remediation therapy in schizophrenia: cost-effectiveness analysis. *Schizophr Res*. 2010 Jul;120(1-3):217-24.
 47. Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C, Everitt B. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):291-307.
 48. D'Souza DC, Radhakrishnan R, Perry E, Bhakta S, Singh NM, Yadav R, et al. Feasibility, safety, and efficacy of the combination of D-serine and computerized cognitive retraining in schizophrenia: an international collaborative pilot study. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Feb;38(3):492-503.
 49. Wykes T, Reeder C, Landau S, Everitt B, Knapp M, Patel A, et al. Cognitive remediation therapy in schizophrenia Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2007;190(5):421-7.
 50. Garrido G, Barrios M, Penadés R, Enriquez M, Garolera M, Aragay N, et al. Computer-assisted cognitive remediation therapy: Cognition, self-esteem and quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013 Nov;150(2-3):563-9.
 51. Gomar JJ, Valls E, Radua J, Mareca C, Tristany J, del Olmo F, et al. A Multisite, Randomized Controlled Clinical Trial of Computerized Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(6):1387-96.
 52. Wykes T, Brammer M, Mellers J, Bray P, Reeder C, Williams C, et al. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2002 Aug;181:144-52.
 53. Haut KM, Lim KO, MacDonald A. Prefrontal cortical changes

- following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: effects of practice, generalization, and specificity. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Aug;35(9):1850–9.
54. Vianin P, Urben S, Magistretti P, Marquet P, Fornari E, Jaugey L. Increased activation in Broca's area after cognitive remediation in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2014 Mar 30;221(3):204–9.
55. Reeder C, Newton E, Frangou S, Wykes T. Which executive skills should we target to affect social functioning and symptom change? A study of a cognitive remediation therapy program. *Schizophr Bull*. 2004;30(1):87–100.
56. Reeder C, Smedley N, Butt K, Bogner D, Wykes T. Cognitive Predictors of Social Functioning Improvements Following Cognitive Remediation for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006 Oct 1;32(suppl 1):S123–31.
57. Fisher M, Holland C, Subramaniam K, Vinogradov S. Neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: an interim report on the effects 6 months later. *Schizophr Bull*. 2010 Jul;36(4):869–79.
58. Byrne LK, Peng D, McCabe M, Mellor D, Zhang J, Zhang T, et al. Does practice make perfect? Results from a Chinese feasibility study of cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychol Rehabil*. 2013;23(4):580–96.
59. La Paglia F, La Cascia C, Rizzo R, Sideli L, Francomano A, La Barbera D. Cognitive rehabilitation of schizophrenia through NeuroVr training. *Stud Health Technol Inform*. 2013;191:158–62.
60. Ghirasim NI, Sandu N, Raza A, Micluția IV, Macrea R. Cognitive Remediation Therapy in schizophrenia (CRT)—A pilot study on Romanian patients. *J Cogn Behav Psychot*. 2013;13(2):385–96.
61. Wykes T, Reeder C, Huddy V, Taylor R, Wood H, Ghirasim N, et al. Developing models of how cognitive improvements change functioning: mediation, moderation and moderated mediation. *Schizophr Res*. 2012;138(1):88–93.
62. Selma-Sánchez H. Rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia. *Psicol Conoc Soc*. 2012;2(1):80–129.
63. Barlati S, Deste G, De Peri L, Ariu C, Vita A, Barlati S, et al. Cognitive Remediation in Schizophrenia: Current Status and Future Perspectives. *Schizophr Res Treatment*. 2013;2013:156084.
64. Vita A, Deste G, De Peri L, Barlati S, Poli R, Cesana B, et al. Predictors of cognitive and functional improvement and normalization after cognitive remediation in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):51–7.
65. Bowie CR, Grossman M, Gupta M, Oyewumi LK, Harvey PD. Cognitive remediation in schizophrenia: efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness. *Early Interv Psychiat*. 2014 Feb;8(1):32–8.
66. Penadés R, Pujol N, Catalán R, Masana G, García-Rizo C, Bargalló N, et al. Cortical thickness in regions of frontal and temporal lobes is associated with responsiveness to cognitive remediation therapy in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;171(1–3):110–6.
67. Caramazza A. On drawing inferences about the structure of normal cognitive performance: the case for single-patient studies. *Brain Cogn*. 1986;5(1):41–66.
68. Wilson B. Single-case experimental designs in neuropsychological rehabilitation. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1987;9(5):527–44.
69. Shallice T, Burgess PW, Frith CD. Can the neuropsychological case-study approach be applied to schizophrenia? *Psychol Med*. 1991;21(3):661–73.
70. Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, Van Heugten CM. EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2005;12:665–80.