



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

**CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS Y ELECTROFISIOLÓGICAS DE SUJETOS EN
RIESGO CLÍNICO DE DESARROLLAR ESQUIZOFRENIA**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA

CRISTINA ALEJANDRA MONDRAGÓN MAYA

TUTOR

DRA. MA. GUILLERMINA YÁÑEZ TÉLLEZ, FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ:

DR. JORGE BERNAL HERNÁNDEZ, FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

DRA. OLGA YANETH RODRÍGUEZ AGUDELO, INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ"

DRA. ERZSÉBET MAROSI HOLCZBERGER, FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA,
UNAM

DRA. ANA FRESÁN ORELLANA, INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE
MUÑIZ"

MÉXICO D.F., JULIO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Quiero agradecer a toda la gente que compartió conmigo este periodo que he disfrutado tanto. Gracias por estar ahí y por ayudarme a crecer académica y personalmente. Sin ustedes esta experiencia no hubiera sido tan gratificante ni enriquecedora. Este trabajo está dedicado a todos ustedes. Gracias.

A mis padres, por apoyarme incondicionalmente en mi superación profesional y sobre todo en la personal. Sin ustedes nada de esto hubiera sido posible. Los amo.

A mi hermano, por acompañarme, animarme y aguantarme durante este periodo. Gracias.

A Quique, por aparecer en mi vida, por ser mi compañero y darme todo el apoyo, amor, ánimo y consuelo que necesité. Te amo.

A mis abuelos, tíos y primos que siempre estuvieron al pendiente y me apoyaron durante esta travesía.

A mis amigos que me escucharon, me ayudaron y estuvieron ahí todo el tiempo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi alma máter. No hay palabras.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” por las facilidades brindadas para llevar a cabo este proyecto.

Al equipo de trabajo del Departamento de Neuropsicología y Grupos de Apoyo, todos los que compartieron conmigo esta experiencia. Gracias por el trabajo, las risas, los nervios, el buen humor y todo lo que vivimos juntos. Muchos de ustedes se convirtieron en grandes amigos, gracias por darme la oportunidad de conocerlos (No pongo nombres por cuestiones de espacio, ustedes disculpen...).

A la Dra. Yaneth Rodríguez, por creer en mí, por ser mi mentora, por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo y por fomentar mi crecimiento profesional y personal.

Al Dr. Rodolfo Solís, por su ayuda y orientación durante todo el proceso. Gracias por compartir conmigo toda esta experiencia, lo bonito y lo feo. Y sobre todo gracias por tu amistad.

Al equipo de trabajo del Laboratorio de Psiquiatría Experimental, especialmente al Dr. Camilo de la Fuente, por darme la oportunidad de colaborar en su proyecto, por sus enseñanzas y su apoyo.

A la Dra. Guillermina Yáñez, por confiar en mí y darme la oportunidad de ser su alumna, por sus comentarios y orientación durante este proceso.

Al Dr. Jorge Bernal, por sus enseñanzas, comentarios y sugerencias para la realización de este proyecto.

A la Dra. Erzsébet Marosi y la Dra. Ana Fresán, por sus pertinentes comentarios y apoyo.

A la Dra. Kristin Cadenhead y su equipo de trabajo, por la atención y hospitalidad brindadas durante mi estancia en San Diego, así como por los recursos destinados para la realización de este proyecto.

Gracias a los pacientes y familiares del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” por brindarme su tiempo y confianza para las evaluaciones.

A CONACyT, por el apoyo económico que me permitió llevar a cabo este proceso exitosamente.

ÍNDICE

Resumen	6
ANTECEDENTES	7
1. ESQUIZOFRENIA	7
1.1. Definición	7
1.2. Cuadro clínico	7
1.3. Clasificación	8
1.4. Prevalencia	8
1.5. Curso y pronóstico	9
1.6. Tratamiento	9
1.7. Etiología	10
1.8. Neuroanatomía y neurofisiología	11
2. FAMILIARES DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA	13
2.1. Endofenotipos: definición	13
2.2. Probables endofenotipos en familiares de pacientes con esquizofrenia	14
3. SUJETOS EN RIESGO CLÍNICO DE DESARROLLAR ESQUIZOFRENIA (PRÓDROMOS)	14
3.1. Definición y características	14
3.2. Perspectivas de estudio	15
3.3. Instrumentos de evaluación clínica	16
3.3.1. <i>Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)</i>	16
3.3.2. <i>Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS)</i>	16
3.3.3. <i>Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS)</i>	17
3.3.4. <i>Validez predictiva de los instrumentos de evaluación</i>	18
4. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS Y ELECTROFISIOLÓGICAS DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA E INDIVIDUOS EN RIESGO CLÍNICO	19
4.1. Alteraciones cognoscitivas en pacientes con esquizofrenia	19

4.2. Alteraciones cognoscitivas en individuos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia	25
4.3. Potenciales Relacionados con Eventos (PRE)	26
4.3.1. <i>Mismatch Negativity (MMN)</i>	27
4.3.2. <i>MMN en pacientes con esquizofrenia</i>	30
4.3.3. <i>MMN en individuos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia</i>	34
I. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
II. METODOLOGÍA	38
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	38
2. OBJETIVOS	38
2.1. Objetivo general	38
2.2. Objetivos específicos	38
3. HIPÓTESIS	39
4. PARTICIPANTES	39
4.1. Criterios de inclusión	40
4.2. Criterios de exclusión	40
4.3. Criterios de eliminación	41
5. VARIABLES	41
5.1. Definición conceptual	41
5.2. Definición operacional	43
6. TIPO DE ESTUDIO	44
7. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	44
8. INSTRUMENTOS Y MATERIALES	44
8.1. Evaluación neuropsicológica	46
8.2. Evaluación electrofisiológica	49
9. PROCEDIMIENTO	49

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	50
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS	51
III. RESULTADOS	52
3.1. Datos demográficos	52
3.2. Evaluación neuropsicológica	53
3.3. Evaluación electrofisiológica	58
3.4. Correlaciones	62
IV. DISCUSIÓN	64
V. CONCLUSIONES	72
VI. REFERENCIAS	73
VIII. ANEXOS	85

Resumen

La esquizofrenia es un trastorno psicótico crónico, cuya prevalencia en adultos a nivel mundial es de 0.5% a 1.5%. Se ha observado que esta enfermedad presenta una fase pre-psicótica o prodrómica, en la que se observan cambios en el funcionamiento del individuo en diversas áreas. Sin embargo, estos cambios tienden a ser inespecíficos en frecuencia e intensidad. La descripción de alteraciones cognitivas previas al inicio de la enfermedad podría contribuir a la identificación de marcadores de riesgo importantes, dado que dichas alteraciones parecen preceder al primer episodio psicótico. El objetivo del presente estudio fue comparar las ejecuciones neuropsicológicas en términos de atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y cognición social, y características electrofisiológicas, en términos de latencia y amplitud del componente Mismatch Negativity (MMN) entre individuos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia, pacientes con un primer episodio psicótico y sujetos control. Se evaluaron 23 sujetos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia (GRC), 21 pacientes con un primer episodio psicótico (GPE) y 28 controles (GC) similares en género y edad con ambos grupos clínicos. Todos los participantes fueron evaluados con la batería neuropsicológica MATRICS que valora atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y cognición social; asimismo se obtuvo el componente MMN mediante un paradigma *oddball* pasivo de estimulación auditiva. El desempeño del GRC en la evaluación neuropsicológica fue intermedio entre el GPE y el GC en todas las áreas, encontrándose diferencias significativas en las pruebas de atención, velocidad de procesamiento y cognición social ($p < .05$). En la evaluación electrofisiológica, hubo diferencias significativas en la amplitud de MMN de duración entre los 3 grupos ($p < .05$); la diferencia entre el GRC y el GC fue más evidente en zonas izquierdas. De acuerdo con los resultados aquí presentados, los individuos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia presentan cambios neuropsicológicos y electrofisiológicos que pueden ser identificados y utilizados como marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de la enfermedad.

ANTECEDENTES

1. ESQUIZOFRENIA

1.1. Definición

La esquizofrenia es un trastorno psicótico crónico, cuyos síntomas característicos abarcan un abanico de alteraciones cognoscitivas y emocionales que incluyen percepción, lenguaje, comportamiento, afectividad, fluidez y productividad de pensamiento y habla, voluntad, motivación y atención (APA, 2003).

La sintomatología de la esquizofrenia se clasifica en síntomas positivos y negativos. Los síntomas positivos se refieren a conductas y pensamientos que no están presentes en la población general (alucinaciones, delirios, comportamiento extraño/extravagante), mientras que los síntomas negativos se refieren a conductas y pensamientos que están ausentes en los pacientes con esquizofrenia, pero presentes en la población general (aplanamiento afectivo, alogia, apatía). Además, como parte de la sintomatología de la esquizofrenia, se ha documentado ampliamente la presencia de alteraciones cognoscitivas, principalmente en atención, memoria y funciones ejecutivas (Heinrichs & Zakanis, 1998; Mitchell, Elliot, & Woodruff, 2001; Rund & Borg, 1999).

1.2. Cuadro clínico

Los criterios diagnósticos establecidos en el DSM-IV-TR (APA, 2003), para la identificación de la enfermedad, son los siguientes.

- A. Síntomas característicos: Dos o más de los siguientes, cada uno presente durante una parte significativa en un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito): ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado (descarrilamiento frecuente o incoherencia), comportamiento catatónico o gravemente desorganizado, síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia o abulia).
- B. Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo, desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como el trabajo, relaciones interpersonales o el cuidado de sí mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno.

- C. Duración: Persisten signos continuos de alteración durante al menos 6 meses. Este periodo de 6 meses debe incluir 1 mes de síntomas que cumplan el criterio A y puede incluir los periodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por 2 o más síntomas de la lista del Criterio A presentes de forma atenuada.
- D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maniaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de la alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los periodos activo y residual.
- E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia o de una enfermedad médica.
- F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes.

1.3. Clasificación

El DSM-IV-TR (APA, 2003) propone una clasificación de la esquizofrenia debido a su heterogeneidad clínica y sintomática. Así, se establecen 5 tipos de esquizofrenia: paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual.

1.4. Prevalencia

Se estima que la prevalencia de la enfermedad tiene un rango de 0.5% a 1.5% a nivel mundial (APA, 2003), manteniéndose bajo ese rango en estudios epidemiológicos realizados en Latinoamérica (Kohn, et al., 2005). En México hay datos que reportan prevalencia de 0.7% (Caraveo-Anduaga, et al., 1996). Más recientemente, Trejo-Contreras y Velásquez-Pérez (2007), reportaron una alta prevalencia de casos de esquizofrenia atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y

Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” de la Ciudad de México (22%), siendo éste el trastorno psiquiátrico más frecuentemente tratado en la institución.

Es así como la esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico sumamente frecuente que junto con las repercusiones físicas, psicológicas y sociales que causa, representa un serio problema de salud pública.

1.5. Curso y pronóstico

La esquizofrenia es una enfermedad crónica y se controla principalmente por medio de tratamiento farmacológico. Se ha reportado que alrededor del 25% de los pacientes logran una aparente remisión después de dos o más episodios psicóticos y, aunque el curso de la enfermedad es variable, la mayoría de los pacientes parecen estabilizarse funcionalmente después de algunos años del diagnóstico; solo un pequeño porcentaje de pacientes muestran mejoría posteriormente (Randolph, Goldberg, & Weinberger, 1993). Hay evidencia que señala que el tratamiento farmacológico puede mejorar el curso de la enfermedad a largo plazo (García, Fresán, Medina-Mora, & Ruiz, 2008).

Los factores asociados con una evolución favorable de la enfermedad son: mayor edad de inicio de la enfermedad, buen historial social y laboral premórbido y ausencia de historia familiar de esquizofrenia (Randolph, et al., 1993).

1.6. Tratamiento

El tratamiento más eficaz para controlar la esquizofrenia es el farmacológico. Se utilizan principalmente fármacos antipsicóticos, los cuales se dividen en típicos y atípicos. Los fármacos típicos incluyen las fenotiacinas, butirofenonas y tioxantenos, los cuales controlan principalmente los síntomas positivos de la enfermedad, sin embargo, carecen de efectividad ante los síntomas negativos (Graff-Guerrero, Apiquián, Fresán, & García-Anaya, 2001; Stip, 2001). Además, se han reportado ampliamente efectos secundarios de tipo extrapiramidal (acatisia, distonías, parkinsonismo, disquinesias) con la utilización de estos medicamentos (Brailowsky, 1995; García-Anaya, Apiquián, & Fresán, 2001; Stip, 2001). Actualmente, se utilizan con mayor frecuencia los antipsicóticos atípicos, los cuales corresponden a las dibenzodiazepinas (clozapina, olanzapina, quetiapina, amoxapina), benzamidas sustituidas (remoxipride, amisulpiride), derivados del

benzisoxasol (risperidona), ziprasidona y sertindole. Estos fármacos han mostrado menores efectos secundarios de tipo extrapiramidal, control de los síntomas positivos y reducción de los negativos (Stip, 2001). Sin embargo, también se han reportado casos de efectos adversos indeseables ante la utilización de la medicación atípica, como el síndrome neuroléptico maligno, efectos cardiovasculares, aumento de peso, hiperprolactinemia, diabetes mellitus e hiperlipidemias (García-Anaya, et al., 2001).

Asimismo se recomienda la implementación de un tratamiento integral y multidisciplinario, que incluya psicoterapia, terapia ocupacional, grupos de apoyo y rehabilitación psicosocial para mejorar en lo posible la calidad de vida del paciente.

1.7. Etiología

Actualmente no se conoce completamente el origen del trastorno, sin embargo, se sabe que existe una fuerte influencia genética y ambiental para su desarrollo.

Los primeros datos que sugieren la importancia genética sobre el origen de la esquizofrenia, son de carácter epidemiológico, ya que se ha observado mayor prevalencia de la enfermedad en familiares de pacientes con esquizofrenia (Lichtermann, Karbe, & Maier, 2000) y en gemelos monocigóticos y dicigóticos (Gottesman & Bertelsen, 1989), en comparación con la población general. Gottesman (1991), en un estudio genético de familias con varios miembros que tenían diagnóstico de esquizofrenia, reportaron que los parientes de primer grado (padres, hijos, hermanos) de un individuo con esquizofrenia, tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar la enfermedad que la población general. Sin embargo, su influencia genética no se rige por leyes de la genética clásica, sino que es producto de la interacción entre varios genes que establecen la vulnerabilidad, mas no la presencia del trastorno (Quintero, Baca, Correas, Pérez, & González de Rivera, 2004).

En cuanto al ambiente, se han realizado esfuerzos por conocer los factores o situaciones implicados en el desarrollo de la esquizofrenia. Así, se ha relacionado la presencia de complicaciones obstétricas y perinatales e infecciones virales, mayor edad parental y consumo de marihuana con el posterior desarrollo de la enfermedad (Ortuño, et al., 2005).

Por otro lado, una de las hipótesis más aceptadas respecto al origen del trastorno, explica la enfermedad a través de un desarrollo defectuoso del sistema nervioso central, el cual, al producirse

en etapas de especial vulnerabilidad del cerebro, condiciona un mayor riesgo de padecerla (Walker & Bollini, 2002). Se ha planteado que los procesos de proliferación, migración, diferenciación neuronal y sinaptogénesis que ocurren durante el desarrollo encefálico *in utero*, los cuales son determinantes del patrón de conexiones en los circuitos neuronales, están alterados en los pacientes con esquizofrenia (Bloom, 1993). Asimismo, procesos posteriores al desarrollo cerebral, como la apoptosis y poda sináptica o eventos neuropatológicos ambientales, como el estrés, abuso de sustancias o traumatismo craneoencefálico, interactúan con las alteraciones ya existentes en estos individuos, resultando en la aparición de los síntomas y signos de la esquizofrenia (Mueser & McGurk, 2004).

Hasta el momento se sabe que este trastorno tiene un origen multifactorial, en el que diferentes variables interactúan de manera compleja para dar lugar al desarrollo de la esquizofrenia. Sin embargo, la forma de esta interacción todavía no está clara.

1.8. Neuroanatomía y neurofisiología

Actualmente no se tienen claros los procesos neurobiológicos que subyacen a los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, se ha reportado la presencia de alteraciones en los sistemas prefrontal y límbico en pacientes con esquizofrenia. (Grace, Moore, & O'Donnell, 1998; Gray, Rawlins, & Hemsley, 1991; Kasai, et al., 2002). Asimismo, estudios con Tomografía Computarizada (TC) han reportado ensanchamiento ventricular y pérdida general de tejido cerebral en estos pacientes. (Lawrie, McIntosh, Hall, Owens, & Johnstones, 2008; Raz & Raz, 1990; Van Horn & McManus, 1992). También se ha reportado hipofrontalidad en zonas dorso e infero laterales de corteza prefrontal mediante Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) y Resonancia Magnética Funcional (RMf) (Achim & Lepage, 2005; Glahn, Ragland, & Abramoff, 2005). Se ha propuesto que las anomalías observadas en la actividad cerebral de pacientes con esquizofrenia, pueden estar relacionadas con alteraciones en las conexiones entre corteza prefrontal y otras áreas corticales (Lawrie, et al., 2008). Los resultados más consistentes muestran que los pacientes con esquizofrenia presentan una variedad de cambios en el volumen cerebral, incluyendo menor volumen en regiones corticales, principalmente en lóbulos frontales y temporales, en hipocampo, tálamo y amígdala, así como mayor volumen en surcos y ventrículos, especialmente en el tercer ventrículo (Cannon, et al.,

2003; Kasai, et al., 2002; McDonald, et al., 2006; Montoya, Lepage, & Malla, 2005; Pfefferbaum & Marsh, 1995; Staal, et al., 2000).

Por otro lado, se han observado alteraciones en diferentes sistemas químicos de neurotransmisión. Cabe mencionar que todos estos sistemas interaccionan entre sí, de tal modo que si existe alteración en alguno de ellos, puede causar un efecto en cadena en todos los demás. El neurotransmisor más estudiado como parte fundamental de la etiología de la enfermedad es la dopamina, ya que se ha observado que el tratamiento farmacológico está basado en el bloqueo de receptores dopaminérgicos (Graff-Guerrero, et al., 2001; Tost, Alam, & Meyer-Lindenberg, 2010). Se ha propuesto la existencia de un estado hipodopaminérgico en áreas corticales y otro hiperdopaminérgico en regiones subcorticales (Davis, Kahn, Ko, & Davison, 1991), sugiriendo la presencia de diferentes concentraciones de dopamina en distintas regiones del SNC. Asimismo, debido a la estrecha relación que hay entre la dopamina y otros neurotransmisores como la serotonina y el glutamato, estos últimos sistemas también están alterados en la esquizofrenia, quizá como resultado de mecanismos de compensación que actúan ante la presencia del desajuste químico. Así, se han encontrado menores niveles de glutamato en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con esquizofrenia, así como incremento de axones glutamatérgicos en la corteza del cíngulo (Benes, Sorensen, Vincent, Bird, & Sathi, 1992; Tsai, et al., 1995). A estos hallazgos le sigue la hipótesis de la hipofunción del receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA), en la que se propone que los receptores NMDA estimulan tónicamente células GABAérgicas, que establecen sinapsis con neuronas excitadoras. Así, los antagonistas de NMDA ocasionan una disminución de la excitación tónica sobre las neuronas GABAérgicas, con lo que liberan la acción de las neuronas excitadoras. Esta pérdida de inhibición puede ser responsable del estado psicótico y de la citotoxicidad inducida (Goff & Coyle, 2001; Olney & Farber, 1995). Por su parte, se sabe que el sistema serotoninérgico interacciona fuertemente con el dopaminérgico, ya que la serotonina inhibe la liberación de dopamina en sustancia nigra, bloqueando la liberación dopaminérgica en el estriado y corteza. Así, los síntomas extrapiramidales probablemente son producidos por el tratamiento con agonistas serotoninérgicos. Además, los síntomas negativos de la enfermedad se han relacionado con la reducción de la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal, de tal modo que, si se utilizan antagonistas serotoninérgicos, aumentará la liberación de dopamina en áreas prefrontales, disminuyendo los síntomas negativos (Graff-Guerrero, et al., 2001).

2. FAMILIARES NO AFECTADOS DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

Debido al complejo sustrato genético asociado con la esquizofrenia, en los últimos años se han realizado estudios que buscan conocer las características de los familiares de pacientes que desarrollaron esquizofrenia, con la finalidad de esclarecer la naturaleza heterogénea de la enfermedad. Así, se ha introducido el concepto de “endofenotipo” como herramienta de detección de alteraciones biológicas, anatómicas y funcionales en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia quienes, por su constitución genética, se encuentran en riesgo de desarrollar la enfermedad.

2.1. Endofenotipos: definición

Un endofenotipo representa aquellas características observables del organismo, las cuales son producto de la interacción de influencias genéticas y ambientales. Se ha planteado que los endofenotipos están estrechamente ligados a genes susceptibles al trastorno, caracterizándose por ser altamente heredables, estar asociados con la enfermedad, ser independientes del estado clínico y presentarse en varios miembros de una misma familia. Estas características implican que el endofenotipo que está presente en pacientes diagnosticados de alguna enfermedad, también será encontrado en miembros de la familia no afectados en mayor medida que en la población general (Gottesman & Gould, 2003).

Los métodos disponibles para el análisis de un endofenotipo incluyen medidas neurofisiológicas, bioquímicas, endocrinológicas, cognoscitivas y neuropsicológicas, así como herramientas de neuroimagen como Resonancia Magnética Funcional (RMf), Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) o Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones (SPECT), lo que convierte al endofenotipo en un objeto de estudio sumamente versátil, que permitiría, desde diferentes perspectivas y herramientas, esclarecer la fisiopatología del trastorno a estudiar (Leboyer, et al., 1998).

2.2. Probables endofenotipos encontrados en familiares no afectados

Siguiendo esta línea de investigación, varios estudios se han enfocado en encontrar probables endofenotipos o características específicas en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia, brindando resultados prometedores. Se han reportado alteraciones en individuos no afectados, quienes son familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia, en funciones cognitivas como lenguaje, habilidad espacial, funciones ejecutivas y atención (Egan, Goldberg, Gscheidle, Bigelow, & Weinberger, 2000; Saperstein, et al., 2006; Seidman, et al., 2006; Snitz, MacDonald, & Carter, 2006; Sorensen, Mortensen, Parnas, & Mednick, 2006; Whyte, et al., 2006). Asimismo, en evaluaciones electrofisiológicas se han documentado alteraciones en diferentes Potenciales Relacionados con Eventos (PRE), principalmente P300 y Mismatch Negativity (MMN) (Van der Stelt & Belger, 2007; Winterer, et al., 2003; Jessen, et al., 2001; Michie, Innes-Brown, Todd & Jablensky, 2002) en esta población. Por otro lado, se ha reportado que en familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia, es más frecuente la presencia de síntomas psiquiátricos y trastornos de la personalidad que en la población general (Delawalla, et al., 2006).

Estos datos y características reportadas sugieren que los genes asociados con el trastorno son compartidos por miembros de la familia, quienes al parecer presentan rasgos subclínicos difusos que permitirían conocer más a fondo la naturaleza de la enfermedad.

3. SUJETOS EN RIESGO CLÍNICO DE DESARROLLAR ESQUIZOFRENIA (PRÓDROMOS)

3.1. Definición y características

El término *pródromo* proviene del griego y significa “precursor de un evento” (Fava, Grandi, & Canestrari, 1990). Este concepto es utilizado comúnmente en el ámbito clínico para referirse a síntomas y signos de una enfermedad que aparecen antes de que el síndrome completo se establezca (Phillips, et al., 2005).

En los últimos años, ha surgido gran interés sobre la obtención del diagnóstico e intervención tempranos en individuos que se encuentran en fases prodrómicas o pre-psicóticas de la enfermedad. Se ha reportado consistentemente que durante esta fase se observan cambios en el funcionamiento del individuo en diversas áreas (Yung, et al., 2003). Entre los cambios observados,

se encuentran alteraciones en el estado de ánimo o trastornos de ansiedad, así como sintomatología psicótica leve, mayor predominio de síntomas negativos y cognoscitivos (atención, memoria verbal, memoria de trabajo, inteligencia general y percepción) (Eastvold, Heaton, & Cadenhead, 2007; Erlenmeyer-Kimling, 2001; Gross, 1997; Rojo, Rubio, & Livianos, 2003; Saperstein, et al., 2006; Yung, et al., 1996). Asimismo, se han reportado alteraciones del sistema nervioso autónomo (Gross, 1997) y un deterioro marcado a nivel psicosocial (Jones, et al., 1993; Yung, et al., 1996). Sin embargo, estos cambios observados tienden a ser inespecíficos en frecuencia e intensidad, generalmente presentándose de manera atenuada (Moller & Husby, 2000; Yung & McGorry, 1996).

3.2. Perspectivas de estudio

Actualmente, existen dos perspectivas de estudio para la identificación de sujetos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia. La primera es denominada “riesgo ultra-elevado” o de “riesgo clínico”, la cual sugiere que un individuo está en riesgo de desarrollar un trastorno psicótico debido a su estado mental (Phillips, et al., 2005). El primer factor de riesgo utilizado para la identificación del grupo en riesgo clínico es la edad, por lo que la estrategia de identificación se enfoca en el rango de edad en el que es más frecuente la aparición del trastorno psicótico: adolescentes y adultos jóvenes (Häfner, Maurer, & Löffler, 1994). Los instrumentos desarrollados bajo este esquema, son la Evaluación Integral de Estados Mentales de Riesgo o CAARMS por sus siglas en inglés (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States) (Yung, et al., 1996; Yung, et al., 2002) y la Entrevista Estructurada de Estados Prodrómicos o SIPS por sus siglas en inglés (Structured Interview for Prodromal States) (Miller, et al., 2002; Miller, et al., 1999), los cuales se describirán más adelante.

La segunda perspectiva de estudio se denomina “síntomas básicos”, la cual propone que las alteraciones cognoscitivas, afectivas y sociales se presentan años antes del primer episodio psicótico y generalmente son identificadas por la persona afectada (Huber, Gross, Schüttler, & Linz, 1980). Así, las evaluaciones bajo este marco se enfocan principalmente en aquellos síntomas o molestias reportadas directamente por el sujeto. El instrumento utilizado bajo esta perspectiva es la Escala Bonn para la Evaluación de Síntomas Básicos o BSABS por sus siglas en inglés (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms) (Huber, et al., 1980).

Se ha sugerido que el diagnóstico temprano de la enfermedad contribuye a un mejor manejo y pronóstico de ésta (Cornblatt, 2002; Cornblatt, Lencz, & Correll, 2002), mediante intervención preventiva y oportuna de tipo farmacológico, cognoscitivo y psicosocial (Rojo, et al., 2003).

3.3. Instrumentos de evaluación

Los instrumentos de identificación desarrollados hasta el momento consisten principalmente en entrevistas clínicas diagnósticas para detectar el estado de alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

3.3.1. Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS)

Yung et al. (1996; 2002) desarrollaron el CAARMS, el cual consiste en una entrevista semiestructurada que evalúa los criterios de riesgo identificados por el grupo de investigación australiano denominado PACE Clinic (Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic) o Clínica de Evaluación Personal y de Crisis. Este instrumento evalúa la presencia, intensidad, frecuencia y duración de síntomas psicóticos atenuados, síntomas psicóticos breves e intermitentes y factores de riesgo.

3.3.2. Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS)

Uno de los instrumentos más utilizados para la identificación de la población en riesgo es la Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS, Entrevista Estructurada de Síndromes Prodrómicos) (McGlashan, Miller, Woods, Hoffman, & Davidson, 2001; Miller, et al., 2002; Rosen, Woods, Miller, & McGlashan, 2002), la cual fue creada por el equipo de la Universidad de Yale que pertenece al Programa de Prevención mediante la Identificación, Manejo y Educación sobre el Riesgo (PRIME, por sus siglas en inglés). El SIPS es una entrevista estructurada que incluye la Scale of Prodromal Symptoms (SOPS, Escala de Síntomas Prodrómicos) (McGlashan, et al., 2001; Miller, et al., 1999), Lista de Verificación del Trastorno Esquizotípico de la Personalidad (APA, 1994), un cuestionario de historia familiar (Andreasen, Endicott, Spitzer, & Winokur, 1977) y la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento (Global Assessment of Functioning Scale, GAF) (Hall, 1995). La SIPS ha sido utilizada para diagnosticar tres síndromes prodrómicos: Síndrome con Síntomas Psicóticos Breves e Intemitentes, Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro Global y Síndrome con Síntomas Positivos Atenuados. El Síndrome con Síntomas Psicóticos Breves e Intermitentes es definido por la presencia de síntomas psicóticos claros de aparición reciente (no más de 3 meses)

durante lapsos cortos de tiempo. El Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro, es definido por la presencia de riesgo genético (ser familiar de primer grado de una persona afectada por trastorno psicótico), o juntar el criterio para Trastorno Esquizotípico de Personalidad, así como la presencia de deterioro significativo en el funcionamiento global; este síndrome se caracteriza por la presencia de síntomas predominantemente negativos. El Síndrome de Síntomas Positivos Atenuados se caracteriza por el desarrollo de síntomas psicóticos atenuados o sutiles, que no han alcanzado un nivel psicótico. Estos tres síndromes, aunque diferenciados en sus características clínicas, no son excluyentes entre sí y son indicativos de probables alteraciones relacionadas con trastornos psicóticos, especialmente la esquizofrenia.

Como se mencionó anteriormente, el SIPS incluye la Escala de Síntomas Prodrómicos (SOPS) (McGlashan, et al., 2001; Miller, et al., 1999), la cual es una escala diseñada para evaluar la severidad de los síntomas prodrómicos y sus cambios a través del tiempo. Se divide en cuatro subescalas: síntomas positivos (pensamiento inusual/delirios, suspicacia/ideas de persecución, grandiosidad, anormalidades perceptuales/alucinaciones, comunicación desorganizada), síntomas negativos (anhedonia social, abulia, expresión emotiva, experiencia de las emociones, riqueza ideacional, funcionamiento ocupacional), síntomas desorganizados (comportamiento y apariencia extraños, pensamiento distorsionado, problemas de concentración y atención, higiene personal) y síntomas generales (alteraciones del sueño, humor disfórico, alteraciones motoras, intolerancia al estrés cotidiano).

3.3.3. Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS)

Otro instrumento utilizado para la identificación de sujetos en riesgo, es la Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS) (Huber, et al., 1980). Esta es una entrevista semiestructurada que explora la presencia y severidad de “síntomas básicos” de la enfermedad. Así, se evalúan alteraciones en el pensamiento (interferencia, bloqueo, perseveración), lenguaje, discriminación (entre ideas, percepciones, fantasías y recuerdos reales), ideas de referencia y percepción visual y auditiva.

3.3.4. Validez predictiva de los instrumentos de evaluación

El avance en la elaboración de instrumentos clínicos para la identificación de la fase prodrómica o prepsicótica de esquizofrenia ha sido sustancial en los últimos años. Asimismo, se han realizado estudios que evalúan a estos instrumentos en términos de validez predictiva, con la finalidad de conocer su especificidad y confiabilidad para la identificación de la población en riesgo. Estos estudios han arrojado resultados heterogéneos, debido principalmente a la diferencia en los criterios diagnósticos establecidos entre un instrumento y otro. Además, la mayoría de las muestras evaluadas son pequeñas, debido a la dificultad para identificar a este tipo de individuos, quienes al presentar síntomas subclínicos, generalmente no acuden a los centros de servicio o de salud establecidos para esta población. Finalmente, estos estudios han realizado evaluaciones de seguimiento con la finalidad de conocer el porcentaje de sujetos identificados como pródromos quienes posteriormente desarrollaron la enfermedad, así como aquéllos quienes, siendo identificados, no la desarrollaron (falsos positivos), en periodos diferentes, desde 6 meses hasta 10 años.

Así, en los estudios de Yung et al. (1998; 2004) utilizando el CAARMS como instrumento, se muestra un porcentaje de conversión a psicosis entre el 17.9% (Yung, et al., 2004) y 40% (Yung, et al., 1998) a los 6 meses de seguimiento, 34.6% al año y 39.4% a los 2 años (Yung, et al., 2004). Por su parte, Miller et al. (2002; 2004) utilizando el SIPS, han reportado un 46% de conversión a esquizofrenia a los 6 meses, 54% al año (Miller, et al., 2002), 70.5% a los 2 años y 76% a los 3 años (Miller, et al., 2004). Finalmente, Klosterkötter, Hellmich, Steinmeyer y Schultze-Lutter (2001), quienes utilizaron el BSABS, reportaron un porcentaje de conversión a psicosis entre 49.4% y 70% en sujetos evaluados después de 3 años de seguimiento.

Como se puede observar, los estudios sobre el tema han arrojado resultados variables, que muestran cierta especificidad y predictibilidad de los instrumentos, sin embargo, el porcentaje de falsos positivos sigue siendo elevado, por lo que es necesario continuar afinando tales instrumentos. También se ha propuesto la integración de otros marcadores biológicos específicos de la esquizofrenia (electrofisiológicos, neurocognitivos, técnicas de neuroimagen), que permitirían aumentar el poder predictivo de los métodos actuales de identificación (Haroun, Dunn, Haroun, & Cadenhead, 2006).

4. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS Y ELECTROFISIOLÓGICAS DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA E INDIVIDUOS EN RIESGO CLÍNICO

4.1. Alteraciones cognoscitivas en pacientes con esquizofrenia

Se ha reportado consistentemente la presencia de alteraciones cognoscitivas en pacientes con esquizofrenia (Barrera, 2006; Bilder, et al., 2000; Blanchard & Neale, 1994; Heaton, et al., 2001; Mitchell, et al., 2001; Randolph, et al., 1993; Torres, Méndez, Olivares, & Vaamonde, 2001). Existen varios estudios en los que se han realizado evaluaciones neuropsicológicas de diferentes funciones cognoscitivas en esta población, mostrando resultados consistentes sobre deficiencias en atención, memoria y funciones ejecutivas (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999; Bilder, et al., 2000; Bozikas, et al., 2005; Cascella, et al., 2008; Egan, et al., 2000; Foster, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Harris, Minassian, & Perry, 2007; Milev, Ho, Arndt, & Andreasen, 2005; Mitchell, et al., 2001; Randolph, et al., 1993; Schretlen, et al., 2007; Torres, et al., 2001).

- Atención

Las alteraciones de atención en pacientes con esquizofrenia han sido ampliamente documentadas en la literatura. La atención no es un proceso unitario, sino un conjunto de procesos cognoscitivos que permiten la reducción de la cantidad de información (estímulos) recibida para ser procesada, permitiendo su entrada y codificación. Existen diferentes tipos de atención, que varían de acuerdo con las demandas del ambiente; así, existe la atención focalizada, selectiva, dividida, sostenida y dirigida (Cohen, 1993). En varios estudios se han reportado consistentemente alteraciones en los diferentes tipos de atención en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Tal es el caso de Bilder et al. (2000), quienes realizaron evaluaciones neuropsicológicas de diferentes funciones cognoscitivas a pacientes con un primer episodio psicótico y reportaron déficits de atención mediante las subpruebas de Span de Dígitos, Aritmética y Símbolos y Dígitos del WAIS-R; Prueba de Cancelación de Mesulam-Weintraub y Trail Making Test versión A, en comparación con un grupo control. Milev et al. (2005) reportaron menor desempeño en tareas atencionales mediante las pruebas de Span de Dígitos, Dígito- Símbolo del WAIS-R, Trail Making Test versiones A y B y una prueba de cancelación de letras. Además encontraron que los déficits en atención estaban correlacionados con un bajo desempeño laboral. Cascella et al. (2008) encontraron alteraciones de atención en pacientes con esquizofrenia utilizando el Brief Test of Attention y Continuous

Performance Test. Los pacientes tuvieron un peor desempeño que el grupo control. Por su parte, Egan et al. (2000) evaluaron la atención sostenida de individuos con diagnóstico de esquizofrenia, sus hermanos no afectados y un grupo control, mediante el Continuous Performance Test versión 1-9. Encontraron que los pacientes con esquizofrenia obtuvieron menores puntajes en la prueba en comparación con los hermanos no afectados y los sujetos controles. A su vez, reportaron que los hermanos no afectados cuyos pacientes tuvieron una ejecución más pobre, obtuvieron puntajes significativamente menores en comparación con el grupo control, concluyendo que la atención parece ser un proceso afectado por la presencia de la enfermedad y puede representar un indicador de riesgo genético de ésta. Más recientemente, Harris et al. (2007), en un estudio sobre atención selectiva y sostenida en pacientes con esquizofrenia hospitalizados, reportaron peor desempeño en pacientes en comparación con controles; encontraron que el uso de antipsicóticos atípicos contribuía a mejorar las habilidades atencionales de los pacientes, sin embargo, las ejecuciones de las pruebas se mantuvieron por debajo de los puntajes normales. En un estudio de Bozikas et al. (2005), sobre atención sostenida en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, encontraron alteraciones en atención en ambos grupos utilizando Continuous Performance Test. Sin embargo, aunque el rendimiento de los pacientes bipolares fue ligeramente peor que el del grupo control, no alcanzó la significación estadística, mientras que los pacientes con esquizofrenia tuvieron una ejecución significativamente más baja que los sujetos bipolares y los controles. Los autores concluyeron que las alteraciones en atención sostenida podrían ser exclusivas de la esquizofrenia.

- Memoria

La memoria es la habilidad para aprender y recordar información (Lezak, 2004). El proceso de memoria se divide en tres etapas: registro o codificación, almacenamiento y recuperación. De acuerdo con Rains (2002), la codificación se refiere a la forma en la que la información se introduce y representa en el sistema nervioso; posteriormente ésta será almacenada en el sistema y recuperada cuando sea necesario. El proceso de memoria se clasifica de varias formas, de acuerdo con diferentes perspectivas. De este modo, la memoria se puede estudiar por el tipo de material que es recordado (memoria episódica o semántica; memoria explícita o implícita); por su duración (memoria a corto plazo o a largo plazo) o por su modalidad (memoria verbal o visual). Bajo esta última perspectiva, la memoria verbal se define como la capacidad para retener información verbal

y utilizarla posteriormente (Lezak, 2004); la memoria visual se refiere al proceso de retención de la información visual (Rains, 2004). Las alteraciones de memoria en pacientes con esquizofrenia han sido observadas consistentemente en varios estudios (Aleman, et al., 1999; Barrera, 2006; Bilder, et al., 2000; Blanchard & Neale, 1994; Hill, Beers, Kmiec, Keshavan, & Sweeney, 2004; Milev, et al., 2005; Rund, et al., 2004; Wang, et al., 2008). Blanchard y Neale (1994) reportaron menores puntajes en memoria verbal y no verbal de individuos con esquizofrenia en comparación con sujetos controles mediante la Escala de Memoria de Wechsler. Por su parte, Bilder et al. (2000), en su estudio neuropsicológico con pacientes con primer episodio psicótico, reportaron deficiencias de memoria en esta población utilizando la Escala de Memoria de Wechsler, la Prueba de Aprendizaje Verbal de California y la Prueba de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth. Cascella et al. (2008) encontraron un menor desempeño en memoria verbal mediante la Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins en pacientes con esquizofrenia. A su vez, Milev et al. (2005) reportaron alteraciones en memoria verbal en esta población, utilizando la Prueba de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey y la Escala de Memoria de Wechsler. Estas variables correlacionaron con la dificultad de los pacientes para realizar actividades recreativas. Rund et al. (2004) encontraron que los sujetos con primer episodio psicótico tuvieron un pobre desempeño en la Prueba de Aprendizaje Verbal de California, sugiriendo la presencia de déficits en memoria verbal, los cuales correlacionaron con el desempeño escolar premórbido. Por la misma línea, Hill et al. (2004) evaluaron la memoria verbal de pacientes con un primer episodio psicótico no medicados utilizando la Prueba de Aprendizaje Verbal de California. Encontraron deficiencias en los índices de aprendizaje verbal, memoria a corto y largo plazo, memoria de reconocimiento y evocación, las cuales parecen estar presentes desde las primeras etapas de la enfermedad y ser independientes al tratamiento antipsicótico. En un meta-análisis realizado por Aleman et al. (1999), en el que se incluyeron 70 estudios sobre alteraciones de memoria en pacientes con esquizofrenia, se encontró un claro déficit de memoria en esta población. Concluyeron que las deficiencias observadas no cambian a lo largo del tiempo, ni están afectadas por la severidad de la sintomatología o la duración de la enfermedad.

- Funciones ejecutivas

Los pacientes con esquizofrenia han mostrado alteraciones en funciones ejecutivas, las cuales corresponden al correlato neuroanatómico de los lóbulos frontales (Torres, et al., 2001). Las funciones ejecutivas se definen como diferentes procesos cognoscitivos que resultan en la

capacidad para filtrar la interferencia, el control de la conducta dirigida a una meta, la habilidad de anticipar las consecuencias de la conducta y la flexibilidad mental (Ardila & Rosselli, 2007). Las funciones ejecutivas pueden clasificarse en tres categorías: el control atencional (atención selectiva y mantenida), la flexibilidad cognoscitiva (memoria de trabajo, la cual se define como la capacidad para procesar información mientras se mantienen en la memoria reciente los resultados de ese procesamiento; cambios en la atención, autocontrol y transferencia conceptual) y el establecimiento de metas (iniciación, planeación, solución de problemas y estrategias conductuales) (Anderson, Northam, Hendy, & Wrennall, 2005). En pacientes con esquizofrenia se han reportado deficiencias importantes en estos procesos. Blanchard y Neale (1994), Torres et al. (2001) y Casella et al. (2008) reportaron peores ejecuciones de pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos control mediante la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, que permite evaluar flexibilidad cognoscitiva. Los errores más comúnmente reportados fueron las perseveraciones, las cuales se relacionan con el funcionamiento dorsolateral prefrontal (Martínez, Lemos, & Bobes, 1999). Este tipo de errores son indicadores de deterioro del pensamiento abstracto (Barrera, 2006). Bilder et al. (2000) encontraron alteraciones en funciones ejecutivas de acuerdo con la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin y Trail Making Test. Por otro lado, Rund et al. (2004) encontraron deficiencias en funciones ejecutivas, específicamente en memoria de trabajo, la cual estuvo fuertemente relacionada con un pobre desempeño escolar premórbido, e inversamente correlacionada con la severidad de síntomas negativos de la enfermedad. Más recientemente, Zanello, Curtis, Badan Ba y Merlo (2009) realizaron un estudio sobre memoria de trabajo en pacientes con un primer episodio psicótico, pacientes crónicos y controles. La memoria de trabajo fue evaluada mediante la tarea computarizada de 2-back, la cual consiste en que el individuo debe responder a dígitos presentados secuencialmente al azar. Los sujetos debían presionar un botón ante la aparición de un estímulo que fuera idéntico a otro presentado dos dígitos atrás. Encontraron que los grupos con esquizofrenia difirieron significativamente del grupo control, mostrando tiempos de reacción más largos y menor precisión de respuesta que los controles. No encontraron diferencias significativas entre pacientes con primer episodio y crónicos, lo que sugiere estabilidad de la alteración a lo largo del tiempo. En un estudio de Salo, Henik, Nordahl y Robertson (2002), se encontraron déficits de inhibición en pacientes con esquizofrenia

institucionalizados, en comparación con pacientes no institucionalizados y sujetos controles, mediante la Prueba de Stroop.

- Cognición social

La cognición social se refiere al conjunto de operaciones mentales que subyacen en las interacciones sociales, y que incluyen los procesos implicados en la percepción, interpretación y generación de las respuestas ante las intenciones, disposiciones y conductas de otros (Brothers, 1990; Ruiz, García, & Fuentes, 2006). Los componentes que se incluyen dentro del constructo de cognición social son: procesamiento emocional (percepción de las emociones), teoría de la mente (capacidad para hacer inferencias sobre los estados mentales de otros), percepción social (capacidad para valorar reglas y roles sociales) y estilo atribucional (explicaciones que se dan como causa de sucesos positivos o negativos) (Couture, Penn, & Roberts, 2006). Aunque el concepto de cognición social es reciente, han surgido reportes sobre sus alteraciones en pacientes con esquizofrenia, así como su estrecha relación con la adaptación funcional del paciente (Couture, et al., 2006; Green & Leitman, 2008). En términos generales, se ha reportado que estos pacientes presentan mayor dificultad que los controles para el reconocimiento de emociones mediante expresiones faciales (Kohler, Bilker, Hagendoorn, Gur, & Gur, 2000; Kohler, et al., 2003; Mandal, Pandey, & Prasad, 1998). En cuanto a la teoría de la mente, el estudio de Brune (2003) en pacientes crónicos con esquizofrenia, mostró que estos individuos presentan alteraciones en la capacidad para inferir los estados mentales de otras personas, así como para atribuirse ellos mismos estados mentales. Los estudios sobre cognición social centrados en la percepción social, en los que se han utilizado medidas de procesamiento contextual (señales verbales o físicas), han reportado que los individuos con esquizofrenia invierten más tiempo en las características menos relevantes de la situación (Phillips & David, 1998) y presentan dificultades para entender información abstracta no familiar (Nuechterlein & Dawson, 1984), resultando en una deficiente e inadecuada percepción de estímulos sociales. Finalmente, los trabajos de Kinderman y Bentall (1996), y Bentall, Corcoran, Howard, Blackwood y Kinderman (2001) sobre estilos atribucionales mostraron que los pacientes con esquizofrenia presentan una tendencia a atribuir su mal desempeño en pruebas sobre cognición social a otras personas, más que a ellos mismos o a la situación.

- Variables clínicas y alteraciones cognoscitivas

También se han realizado estudios para conocer si las alteraciones cognoscitivas están relacionadas con variables demográficas y clínicas de la enfermedad, como el tiempo de evolución, síntomas clínicos, tratamiento farmacológico, nivel funcional mórbido y la duración de la psicosis no tratada (Barrera, 2006; Blyer & Gold, 1999; Foster, et al., 2000; García, et al., 2008; Heaton, et al., 2001; Kasper & Resinger, 2003; Kasper, et al., 2002; Milev, et al., 2005; Mishara & Goldberg, 2004; O'Carroll, 2000; Ojeda, et al., 2007; Rund, et al., 2004; Zanello, et al., 2009).

Se ha descrito la presencia de deterioro cognoscitivo evidente desde el primer episodio psicótico de la enfermedad, el cual tiende a mantenerse estable durante el tiempo, y, en algunos casos, empeora con las recaídas clínicas. Se ha propuesto que solamente un pequeño grupo de pacientes que tienen pobre nivel funcional, presenta deterioro neuropsicológico progresivo (Heaton, et al., 2001; Ojeda, et al., 2007).

Por otro lado, los estudios sobre la relación entre la intensidad de síntomas clínicos y alteraciones cognoscitivas, han reportado correlaciones negativas entre la gravedad de los síntomas negativos y el desempeño neuropsicológico; los síntomas positivos parecen no relacionarse con el deterioro cognoscitivo (Barrera, 2006; Milev, et al., 2005; O'Carroll, 2000).

Se ha planteado que el tratamiento antipsicótico puede estar relacionado con las alteraciones cognoscitivas en esta población. La presencia de estas alteraciones antes y durante el primer episodio psicótico de la enfermedad, en donde los pacientes todavía no reciben tratamiento farmacológico, muestra la independencia entre dichas variables (Gopal & Variend, 2005; O'Carroll, 2000). Sin embargo, hay reportes que muestran cierta relación entre estas variables. Por un lado, Kasper et al. (2002) propusieron que los antipsicóticos típicos pueden contribuir al deterioro cognoscitivo observado en pacientes con esquizofrenia, ya que se relacionan con una alta concentración de dopamina en receptores D2, lo cual a su vez, está relacionado con deterioro motor y cognoscitivo en estos pacientes. Sin embargo, en un meta-análisis realizado por Mishara y Goldberg (2004) sobre los efectos del tratamiento antipsicótico típico en las funciones cognoscitivas de estos pacientes, se concluyó que los antipsicóticos típicos muestran un efecto positivo, de grado leve a moderado en varias funciones cognoscitivas, aunque las habilidades motoras se deterioran ante el consumo de estos fármacos. Blyer y Gold (1999), en una revisión sobre el efecto a largo plazo del uso de antipsicóticos típicos, encontraron consistentemente la existencia de pocos efectos

cognoscitivos negativos observables. Por otro lado, en una revisión de Kasper y Resinger (2003) sobre antipsicóticos atípicos y cognición, se sugirió que estos medicamentos mejoran las funciones cognoscitivas.

En cuanto a las alteraciones cognoscitivas relacionadas con el nivel funcional mórbido del paciente, Foster et al. (2000), mediante un meta-análisis, concluyeron que hay una relación evidente entre ambas variables, con tamaños de efecto entre el 20% y 60%; sin embargo, la heterogeneidad de los diseños experimentales así como de los instrumentos de evaluación, limitan el conocimiento de la interacción entre tales variables. De manera general, se plantea que algunas habilidades cognoscitivas como funciones ejecutivas, memoria verbal y vigilancia, parecen estar relacionadas con actividades de la vida diaria, capacidad para solucionar problemas y habilidades psicosociales. Milev et al. (2005) reportaron que las alteraciones en funciones cognoscitivas como memoria verbal y atención predicen el funcionamiento psicosocial general, la incapacidad para realizar actividades recreativas y el desempeño laboral en estos pacientes.

También se ha estudiado la relación entre la duración de la psicosis no tratada y alteraciones cognoscitivas. Existen reportes consistentes en donde se plantea que el intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas psicóticos y el inicio del tratamiento farmacológico adecuado, es un factor asociado con el pronóstico de la enfermedad (García, et al., 2008). Así, se ha observado que si el periodo de la psicosis no tratada es largo, hay un mayor deterioro cognoscitivo después del primer episodio psicótico (Amminger, Edwards, Brewer, Harrigan, & McGorry, 2002; Lappin, Morgan, Morgan, Dazzan, & Reichenberg, 2007).

4.2. Alteraciones cognoscitivas en individuos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia

En los últimos años, se han descrito cambios neuropsicológicos que presentan los individuos que se encuentran en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia. Resultados preliminares de diversas investigaciones, han mostrado que los sujetos en riesgo clínico presentan puntajes intermedios entre controles y pacientes con un primer episodio psicótico, particularmente en identificación olfativa, atención, memoria, funciones ejecutivas, inteligencia general, velocidad de procesamiento, lenguaje y cognición social (Bartok, Berecz, Glaub, & Degrell, 2005; Becker, et al., 2010; Brewer, et al., 2005; Brewer, et al., 2003; Cosway, Byrne, Hodges, Grant, & Abukmeil, 2000; Eastvold, et al.,

2007; Hawkins, et al., 2004; Hawkins, et al., 2008; Keefe, et al., 2006; Kim, et al., 2011; Kim, Park, Song, Koo, & An, 2010; Lencz, et al., 2006; Niendam, et al., 2007; Pflueger, Gschwandtner, Stieglitz, & Riecher-Rössler, 2007; Pukrop, et al., 2007; Riecher-Rössler, et al., 2009; Rojo, et al., 2003; Schultze-Lutter, Ruhrmann, Hoyer, Klosterkötter, & Leweke, 2007; Simon, et al., 2007; Sorensen, et al., 2006; Woodberry, Giuliano, & Seidman, 2008), lo que sugiere la presencia de alteraciones cognoscitivas previas al inicio de la enfermedad. En algunos de estos estudios se ha dado seguimiento a aquellos individuos en riesgo que hacen transición a psicosis, mostrando un déficit cognoscitivo más severo en comparación con aquéllos que permanecen en estado de riesgo o que no desarrollan la enfermedad. Específicamente se ha observado que funciones cognoscitivas como atención, memoria, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y cognición social están más alteradas en los individuos que hacen transición a psicosis (Bartok, et al., 2005; Becker, et al., 2010; Fusar-Poli, et al., 2012; Kim, et al., 2011; Pflueger, et al., 2007; Pukrop, et al., 2010; Riecher-Rössler, et al., 2009). Estos resultados evidencian que la evaluación neuropsicológica es una herramienta sensible y eficaz para la identificación del estado prodrómico de la enfermedad.

4.3. Potenciales Relacionados con Eventos (PRE)

Los PRE son cambios positivos y negativos de voltaje mostrados en un electroencefalograma (EEG), que están asociados temporalmente con eventos sensoriales, cognoscitivos y/o motores. Estos potenciales surgen a partir de la actividad sincronizada de poblaciones neuronales (Hillyard & Picton, 1987). Son extraídos del EEG por análisis de dominio de tiempo, promediando la actividad del EEG que sigue la presentación de varias repeticiones del estímulo. Un PRE es definido por su polaridad (positiva o negativa), latencia y distribución topográfica, así como por su relación con las variables experimentales. Se ha sugerido que la latencia de los PRE representa el tiempo en milisegundos que tarda en procesarse la información relacionada con la tarea demandada, mientras que la amplitud es la representación de los recursos neuronales ligados con procesos cognoscitivos específicos (Duncan, et al., 2009). Así, existen PRE tempranos o sensoriales, que aparecen a 50-100 ms después de la aparición del estímulo (P50, N100), y los PRE tardíos o cognoscitivos, los cuales tienen una mayor latencia como Mismatch Negativity (MMN), P300 y N400 (Van der Stelt & Belger, 2007).

Los cambios en el voltaje que caracterizan a los PRE reflejan la recepción y procesamiento de información sensorial, así como niveles más altos de procesamiento que involucran diferentes funciones cognoscitivas, como atención, actualización de memoria o comprensión semántica (Duncan, et al., 2009). La evaluación electrofisiológica a través de PRE en poblaciones clínicas ha sido ampliamente utilizada, ya que permite estimar el funcionamiento del procesamiento de la información en estos individuos. Así, la evaluación con PRE en pacientes con esquizofrenia, ha brindado información sobre la actividad eléctrica cerebral relacionada con el procesamiento de ciertos estímulos ante situaciones experimentales específicas. Uno de los potenciales que ha mostrado diferencias consistentes entre pacientes con esquizofrenia e individuos sanos es la Mismatch Negativity (MMN) (Turetsky, Bilker, Siegel, Kohler, & Gur, 2009).

4.3.1. Mismatch Negativity (MMN)

La MMN es un potencial pre-atentivo relacionado con eventos auditivos, el cual es generado por la respuesta cerebral automática a cualquier cambio en la estimulación auditiva que excede un cierto límite correspondiente al umbral de discriminación. Así, cuando en una serie de estímulos con características ya establecidas se presenta un estímulo diferente en frecuencia, duración, intensidad o localización, aparece la MMN (Näätänen, 1995).

La MMN constituye un potencial de polaridad negativa, cuya aparición típicamente se encuentra entre los 100-250 ms después del comienzo del estímulo diferente y alcanza voltajes máximos en zonas frontales y centrales (Näätänen, Paavilainen, Rinne, & Alho, 2007; Van der Stelt & Belger, 2007). Cabe mencionar que la MMN es definida como un potencial diferencial, que se obtiene mediante la sustracción del PRE de estímulo diferente menos el PRE del estímulo estándar (Näätänen, et al., 2007; Sinkkonen & Tervaniemi, 2000).

Un requisito importante para obtener la MMN es que el sistema central auditivo tenga una representación de las características del estímulo auditivo repetitivo, de tal modo que cuando aparece algún estímulo que viola dicha representación debido a las diferencias en una o varias de sus características, aparece la MMN (Näätänen, et al., 2007). Además, se ha sugerido que la mejor forma de obtener MMN es bajo condiciones pasivas de estimulación, es decir, no es necesario que el individuo dirija su atención hacia la estimulación auditiva aplicada. El sujeto puede estar

realizando otra actividad durante el registro (leer, ver un video) (Escera, Alho, Schröger, & Winkler, 2000).

- Generadores

Se ha sugerido que la corteza auditiva está fuertemente relacionada con la generación de MMN, sin embargo, la localización exacta de este generador podría depender del tipo de característica en la que difiere el estímulo infrecuente (frecuencia, duración, localización), así como de la complejidad del estímulo (tonos simples vs. sonidos complejos), por lo que parece que el procesamiento de las diferentes características del estímulo está localizado en varias regiones de la corteza auditiva (Alho, 1995). Además de la activación en corteza auditiva, se ha observado actividad en corteza frontal relacionada con la aparición de MMN (Deouell, Bentin, & Giard, 1998; Giard, Perrin, Pernier, & Bouchet, 1990). Esta activación parece ser mayor en el hemisferio derecho (Giard, et al., 1990). También se ha observado que la activación frontal aparece ligeramente retrasada de la activación supratemporal, lo que sugiere diferencias funcionales de ambos generadores (Rinne, Alho, Ilmoniemi, Virtanen, & Näätänen, 2000). Es así como hasta el momento se han identificado dos componentes: uno temporal, seguido de otro frontal.

En cuanto a la base neurofisiológica de la generación de MMN, Javitt, Steinschneider, Schoeder y Arezzo (1996) propusieron que la presentación repetitiva de un estímulo con ciertas características, aumenta la inhibición tónica de las neuronas sensibles a las propiedades físicas del estímulo, mientras que desinhiben parcialmente las neuronas sensibles a otras características por medio de mecanismos glutamatérgicos. Al presentarse el estímulo infrecuente, éstas últimas se excitan, generando la MMN. Las huellas de memoria se forman con la repetición de patrones consolidados de la actividad neuronal por medio de mecanismos regulatorios de retroalimentación, los cuales informan que el organismo está bien adaptado bajo las condiciones dadas (McGaugh, 2000). En la actualidad no está claro el sustrato fisiológico de las huellas de memoria, por lo que un mecanismo candidato para este fenómeno es la potenciación a largo plazo (PLP), la cual es mediada por receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) de glutamato. La PLP ocurre con la despolarización presináptica (producida por la entrada de información ambiental) que está sincronizada con la despolarización postsináptica, que se origina por la experiencia previa como parte del mecanismo de aprendizaje (Martínez & Derrick, 1996). Así, la despolarización postsináptica del PLP refleja la

actividad predictiva cerebral, que consiste en un estándar con el cual se comparan los estímulos entrantes. Los estímulos inesperados no están sincronizados con la actividad postsináptica preestablecida del estímulo esperado. Entonces, la desincronización a un nivel sináptico de un grupo de neuronas produce la MMN (Strelnikov, 2007).

- Procesos cognoscitivos relacionados

Como se mencionó anteriormente, la MMN es un componente de naturaleza pre-atentiva. Cuando se presenta un estímulo auditivo, éste es comparado de forma automática con los estímulos anteriores, si el estímulo es diferente, aparece la MMN. Es así como la generación de la MMN es indicador de la memoria sensorial auditiva, reflejando el procesamiento de la información dependiente del contexto a nivel de corteza auditiva (Näätänen, 2001). Si se presenta un solo sonido, sin que se hayan presentado otros anteriores segundos atrás, la MMN no se genera (Näätänen & Picton, 1987). Estos hallazgos han reforzado la hipótesis de que la MMN está fuertemente relacionada con una huella de memoria sensorial, la cual parece tener una duración de entre 6 y 10 segundos (Sams, Hari, Rif, & Knuuttila, 1993). Así, la MMN puede ser considerada como el resultado de un proceso de discriminación, donde el estímulo diferente es identificado como incongruente con la representación de memoria que contiene a los estímulos predecesores, aun en ausencia de atención (Näätänen, et al., 2007). De este modo, se ha sugerido que la MMN representa el proceso inicial de eventos biológicos importantes cognoscitivos y cerebrales involucrados en el alertamiento y redirección de la atención del organismo hacia un estímulo novedoso y potencialmente significativo del ambiente (Van der Stelt & Belger, 2007).

Se ha propuesto que el componente supratemporal de la MMN está asociado principalmente con la detección pre-perceptual del cambio en alguna característica del estímulo, mientras que el componente frontal (el cual aparece poco después del supratemporal) se asocia con el cambio involuntario de la atención (*attention switch*) causado por la disparidad entre el contexto y el estímulo diferente (Giard, et al., 1990; Näätänen, Gaillard, & Mäntysalo, 1978; Näätänen & Michie, 1979). Así, se ha sugerido que la señal de detección de cambio del estímulo generada en corteza auditiva desencadena los mecanismos frontales de cambio de atención (Näätänen, 1990).

Näätänen y Winkler (1999) han propuesto que durante la integración del estímulo, éste es procesado en cada una de sus características (tono, duración, intensidad, localización, etc.) y

posteriormente como una unidad. De acuerdo con estos autores, la integración de las diferentes características de los estímulos se lleva a cabo presumiblemente durante un periodo de 150-200 ms después de la presentación del estímulo. A este periodo se le denomina Ventana de Integración Temporal (VIT). Posteriormente, surge la representación del estímulo como unidad, el cual forma la huella de memoria.

Por otro lado, Garrido, Kilner, Stephan y Friston (2009) han propuesto que la MMN puede representar un marcador de detección de error, causado por el cambio de alguna característica del estímulo dentro de una serie de estímulos iguales. Esta detección del error es resultado de la predicción errónea del sistema basada en los estímulos anteriores. Cuando el sistema recibe estímulos con las mismas características, éste predice o espera que los siguientes estímulos se mantengan iguales, sin embargo, cuando un estímulo difiere, entonces hay una detección de la predicción errónea que se traduce en la MMN.

Es así como la MMN puede ser considerada como un indicador indirecto de diferentes procesos cognoscitivos que involucran la integración y discriminación de los estímulos entrantes, así como de funciones cognoscitivas más complejas como la memoria sensorial auditiva y la atención involuntaria. Además, como su obtención no requiere de respuesta conductual del individuo, este PRE ha sido ampliamente utilizado en poblaciones pediátricas, neurológicas y psiquiátricas. El trastorno psiquiátrico más estudiado con este potencial es la esquizofrenia (Näätänen, et al., 2012).

4.3.2. MMN en pacientes con esquizofrenia

El primer estudio que describió alteraciones de MMN en pacientes con esquizofrenia fue realizado por Shelley et al. (1991). Estos autores se basaron en estudios anteriores que reportaron deficiencias en procesos de atención selectiva de pacientes con esquizofrenia, proponiendo que estas deficiencias podrían ser resultado de alteraciones automáticas de naturaleza pre-atentiva, representadas por la MMN. En este estudio, se realizó el registro de MMN en 11 pacientes con esquizofrenia no medicados y 11 controles pareados por edad y género. Se utilizaron dos tipos de estímulos infrecuentes por duración: uno con aumento y otro con disminución. Todos los tonos eran de 633 Hz y 80 dB, con una probabilidad de 10% para la aparición del estímulo infrecuente. Se pidió a los participantes que realizaran una tarea simple de discriminación visual durante el registro para que no prestaran atención a la estimulación auditiva. Estos autores encontraron una reducción

estadísticamente significativa de la amplitud de MMN en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos controles ante los estímulos infrecuentes que tenían mayor duración. También encontraron reducción en amplitud de MMN ante los estímulos infrecuentes de menor duración, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. A partir de este reporte, surgieron varios estudios enfocados en conocer las características de MMN en estos pacientes (Michie, 2001; Todd, 2001; Baldeweg, Klugman, Gruzelier & Hirsch, 2002; Light & Braff, 2005; Umbricht, Bates, Lieberman, Kane & Javitt, 2006), así como el efecto de antipsicóticos sobre el potencial (Korostenskaja, et al., 2005; Umbricht, et al., 1998, 1999), la especificidad de la MMN sobre la esquizofrenia en comparación con otros trastornos psicóticos como el trastorno bipolar (Umbricht, et al., 2003), la relación entre el componente y variables clínicas de la enfermedad (Light & Braff, 2005), y las características de la MMN en familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia (Jessen, et al., 2001; Bramon, et al., 2004; Michie, et al., 2002; Magno, et al., 2008), entre otros.

En estudios donde se ha que ha evaluado el efecto de los antipsicóticos sobre la MMN, no se reportan evidencias sobre cambios relacionados con el tratamiento farmacológico. Umbricht et al. (1998) evaluaron los efectos de la clozapina y el haloperidol en la MMN de pacientes con esquizofrenia crónica. Realizaron 3 evaluaciones: al comienzo del tratamiento, a las 9 y 16 semanas. Tanto el grupo con clozapina como el grupo con haloperidol, mostraron menor amplitud de la onda en comparación con el grupo control durante el primer registro. Esta disminución se mantuvo presente durante las siguientes evaluaciones en ambos grupos, sin haber diferencias entre ellos. Posteriormente, este mismo autor (Umbricht, et al., 1999) realizó otro estudio con pacientes con esquizofrenia crónica tratados con risperidona. No encontró diferencias en las características de la MMN después de la utilización del fármaco. Por su parte, Korostenskaja et al. (2005) evaluaron el efecto de la olanzapina sobre la MMN en pacientes con esquizofrenia tanto al inicio del estudio, como a las 2 y 4 semanas después de la implementación del fármaco. No encontraron diferencias en amplitud ni latencia de la onda durante las 4 semanas de tratamiento.

En cuanto a la especificidad de MMN en esquizofrenia, Umbricht et al. (2003) compararon la amplitud de MMN en 26 pacientes esquizofrénicos, 16 con trastorno bipolar y 25 controles. Encontraron menor amplitud de MMN en pacientes con esquizofrenia que en pacientes bipolares y controles, sugiriendo la presencia de alteraciones en el procesamiento temprano de estímulos

auditivos específicamente en pacientes con esquizofrenia. Los autores concluyeron que la disminución en la amplitud observada en la MMN parece ser específica de la esquizofrenia, ya que no se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes bipolares y los controles. Otros estudios que contribuyen a fortalecer la evidencia sobre la especificidad de MMN en esquizofrenia, son aquellos que sugieren que la reducción en amplitud de MMN en estos pacientes se atribuye a la falla en el sistema del receptor NMDA, el cual está involucrado en la formación de la huella de memoria (Javitt, et al., 1996; McCullumsmith, Clinton, & Meador-Woodruff, 2004; Strelnikov, 2007).

Por su parte, Light y Braff (2005) registraron a 25 pacientes con esquizofrenia mediante un paradigma clásico “oddball” de MMN y aplicaron una batería de pruebas que evaluaba habilidades de la vida cotidiana. Estos autores encontraron que los sujetos que presentaban menor amplitud de MMN, reportaron menores habilidades y mayor discapacidad en actividades de la vida cotidiana, sugiriendo que las alteraciones en MMN representan déficits específicos neurofisiológicos que están asociados con alteraciones en actividades de la vida cotidiana.

En cuanto a los estudios sobre MMN en familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia, los resultados han sido inconsistentes, Jessen et al. (2001) y Michie et al. (2002) han reportado reducciones en la amplitud de MMN, mientras que Bramon et al. (2004) y Magno et al. (2008) no encontraron diferencias en la amplitud del componente en esta población.

La mayoría de los estudios sobre MMN y esquizofrenia han utilizado como estímulos infrecuentes a aquellos que varían en duración o frecuencia. La característica del estímulo infrecuente más utilizada y que ha mostrado mayor especificidad con la esquizofrenia ha sido la duración (Michie, 2001). De hecho, en un meta-análisis sobre MMN y esquizofrenia realizado por Umbricht y Krljes (2005), se reportó que la duración parece ser más sensible que la frecuencia en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, estos autores plantearon que las alteraciones en MMN observadas ante estímulos que diferían en frecuencia, podrían estar asociadas con la cronicidad de la enfermedad, mientras que las alteraciones de MMN ante estímulos diferentes en duración, estarían presentes desde etapas tempranas de ésta.

Existen varios estudios en pacientes con esquizofrenia que utilizan la duración como característica del estímulo infrecuente, encontrando disminución estadísticamente significativa en la amplitud de

MMN (Light & Braff, 2005; Shelley, et al., 1991; Umbricht, et al., 2006; Umbricht, et al., 2003). Sin embargo, otros estudios reportan no haber encontrado disminución de MMN en esta población utilizando la duración como característica del estímulo infrecuente (Korostenskaja, Dapsys, Maciulis, & Ruksenas, 2003; Thönnessen, et al., 2008). Cabe mencionar que a diferencia de los demás estudios revisados que utilizaron la punta de la nariz como referencia durante el registro, en el estudio de Korostenskaja et al. (2003), se utilizaron los lóbulos de las orejas, y Thönnessen et al. (2008) utilizaron el electrodo Cz. Las discrepancias en los resultados reportados sobre la amplitud de MMN, pueden deberse a las posibles implicaciones técnicas derivadas de la utilización de diferentes referencias entre estudios, así como a las distintas condiciones experimentales.

En cuanto a la frecuencia como característica diferente de los estímulos infrecuentes, también existen discrepancias en los resultados reportados. Salisbury, Shenton, Griggs, Bonner-Jackson y McCarley (2002) realizaron un estudio en el que compararon 21 sujetos con un primer episodio psicótico con 16 pacientes crónicos. Ambos grupos fueron pareados por edad con sujetos sanos; utilizaron un paradigma de MMN donde el estímulo infrecuente difería en frecuencia (estándar: 1000 Hz/100 ms; infrecuente: 1200 Hz/100 ms). Los resultados mostraron diferencias significativas entre pacientes crónicos e individuos sanos, sin embargo no se encontraron diferencias en el grupo de pacientes con un primer episodio. Umbricht et al. (2003), en su estudio sobre especificidad de MMN en esquizofrenia, encontraron disminución en amplitud de MMN ante estímulos diferentes en frecuencia, pero esta diferencia no fue significativa. Posteriormente, este mismo autor realizó otro estudio (Umbricht, et al., 2006) comparando MMN en 3 grupos de pacientes con esquizofrenia: pacientes con primer episodio psicótico, con diagnóstico reciente (1.5 a 5 años) y pacientes crónicos (más de 5 años), con la finalidad de conocer si la cronicidad de la enfermedad está relacionada con disminución en la amplitud de MMN. Estos autores encontraron que tanto pacientes con diagnóstico reciente, como crónicos, mostraron menores amplitudes de MMN que los pacientes con primer episodio, tanto en estímulos que diferían en duración como en frecuencia, sugiriendo que la MMN puede ser un indicador de alteraciones en procesos cognoscitivos asociadas con la progresión de la enfermedad. Más recientemente, Todd et al. (2008) realizaron un estudio en el que registraron MMN utilizando diferentes características del estímulo infrecuente (duración, frecuencia e intensidad) en pacientes con diagnóstico reciente de la enfermedad (M = 2.6 años) y pacientes crónicos (M = 18.9 años) comparados con un grupo control pareado por edad.

Encontraron que los individuos que tenían poco tiempo con el diagnóstico mostraron disminución en amplitud de MMN ante estímulos diferentes en duración e intensidad, mientras que los pacientes crónicos mostraron menor amplitud de MMN ante estímulos que diferían en frecuencia y duración. Estos resultados sugieren que existe un patrón distinto de MMN durante el curso de la enfermedad y que las características de los estímulos infrecuentes pueden ser complementarias para conocer los cambios neuropatológicos desarrollados a lo largo de la enfermedad.

Así, es probable que la duración y la frecuencia sean características del estímulo diferente (infrecuente) que representen distintos procesos de integración del estímulo e incluso que puedan ser indicadores de deterioro cognoscitivo como parte de la progresión de la enfermedad.

De acuerdo con el significado funcional de la MMN, se ha propuesto que la menor amplitud en pacientes con esquizofrenia es indicador de una alteración en la memoria sensorial auditiva (Javitt, Grochowski, Shelley, & Ritter, 1998). Sin embargo, el hecho de que la mayoría de los estudios reporten resultados consistentes respecto a la utilización de la duración como característica del estímulo infrecuente, más que otras características, ha llevado a proponer que la alteración en memoria sensorial auditiva no es generalizada, sino que son procesos muy específicos involucrados en la percepción e integración del estímulo los que están afectados en esquizofrenia (Javitt, 2000). Más específicamente, se ha propuesto un déficit en el procesamiento de las propiedades temporales del estímulo. De acuerdo con Michie (2001), la reducción de MMN ante estímulos infrecuentes cuya característica diferente es la duración, puede ser resultado de una alteración en la Ventana de Integración Temporal (VIT) temprana. Esta autora propone que los estímulos infrecuentes que se presentan en intervalos menores a 300 ms, son aquéllos que muestran más sensibilidad en la disminución en la amplitud de MMN en pacientes con esquizofrenia, tiempo que coincide con la duración de la VIT, periodo durante el cual se realiza el proceso de integración temporal de las características del estímulo.

4.3.3. MMN en individuos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia

Poco se ha investigado sobre cambios electrofisiológicos ligados con el estado de riesgo clínico para desarrollar esquizofrenia. Los estudios sobre la MMN en esta población son escasos, sin embargo, se han abierto nuevos campos de investigación al respecto. Tal es el caso del estudio de Brockhaus-Dumke, Tendolkar y Pukrop (2005), quienes reportaron disminución en amplitud de MMN en

individuos en riesgo clínico ante estímulos infrecuentes que diferían en duración de los estándar. Esta disminución no fue significativa al compararla con sujetos normales ni pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, se reportó que las amplitudes de MMN en el grupo en riesgo clínico se encontraban en valores intermedios entre sujetos controles y pacientes.

Soon Shin et al. (2009) realizaron un estudio magnetoencefalográfico para registrar la MMNm en sujetos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia, con la finalidad de evaluar el procesamiento auditivo pre-atentivo en esta población. Se evaluaron 16 individuos identificados en riesgo clínico y 18 controles pareados por edad, género y nivel educativo. Se utilizó un paradigma “oddball” donde los estímulos infrecuentes diferían en duración de los estándar, siendo los infrecuentes de 100 ms y los estándar de 50 ms. Estos autores encontraron reducción significativa del dipolo derecho de MMNm y aumento en la latencia de MMNm en comparación con el grupo control, así como una correlación negativa entre el dipolo izquierdo y síntomas clínicos evaluados mediante una entrevista clínica. De acuerdo con estos resultados, los autores sugieren la existencia de alteraciones en el procesamiento auditivo temprano presentes antes de la aparición de la enfermedad, reflejando un declive funcional durante la fase prodrómica.

Bodatsch et al. (2010) llevaron a cabo un estudio con individuos en riesgo clínico y compararon las amplitudes de MMN entre aquéllos que desarrollaron psicosis y aquéllos que no. Además evaluaron pacientes con primer episodio psicótico y sujetos controles. Encontraron que la amplitud de MMN fue menor en el grupo de sujetos en riesgo que desarrollaron psicosis en comparación con el grupo en riesgo que no desarrolló la enfermedad y el grupo control. Asimismo reportaron que la amplitud de MMN del grupo que desarrolló psicosis no mostró diferencias con la del grupo con primer episodio psicótico.

Posteriormente Shaikh et al. (2012) realizaron un estudio similar al de Bodatsch et al. (2010), en el que compararon amplitudes de MMN entre individuos en riesgo clínico que desarrollaron psicosis y los que no. Ambos grupos fueron comparados con un grupo control. Encontraron que los sujetos que desarrollaron psicosis mostraron menor amplitud en los electrodos frontales (Fz, F3 y F4) que los otros grupos.

Atkinson, Michie y Schall (2012) evaluaron la MMN y P3a de 30 sujetos en riesgo clínico, 10 pacientes con primer episodio psicótico y 20 controles. Encontraron disminución en la amplitud de MMN tanto en los individuos en riesgo como en los pacientes con primer episodio.

Jahshan et al. (2012) registraron MMN, P3a y RON (Re-Orientation Negativity) en individuos en riesgo clínico, pacientes con diagnóstico reciente, pacientes crónicos y sujetos control. Reportaron amplitud intermedia de MMN y P3a entre los individuos en riesgo y los pacientes con el diagnóstico y el grupo control. Los autores concluyeron que existen alteraciones en el procesamiento automático de la discriminación sensorial desde fases tempranas de la enfermedad.

Los resultados de estos estudios sugieren que la MMN puede representar un predictor eficaz para el desarrollo de psicosis, por lo que su evaluación debe ser incorporada como parte de una valoración integral del individuo identificado en riesgo clínico.

I. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones cognoscitivas en individuos con esquizofrenia han sido ampliamente documentadas, no obstante, en sujetos en riesgo clínico no se han reportado hallazgos contundentes, lo cual puede deberse principalmente a la heterogeneidad en los diseños de investigación y las variables evaluadas. Por otro lado, en los estudios con PRE, se han encontrado consistentemente menores amplitudes del componente MMN en pacientes con esquizofrenia en comparación con individuos sanos y pacientes con otras enfermedades mentales como trastorno bipolar. Sin embargo, son escasos los reportes sobre las características de MMN en individuos en riesgo clínico, así como en fases muy tempranas de la enfermedad. Dado que se ha observado que tanto familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad, como sujetos con trastornos esquizofreniformes presentan alteraciones en funciones cognoscitivas y en PRE, la caracterización neuropsicológica y electrofisiológica de los individuos identificados en riesgo clínico y pacientes diagnosticados con un primer episodio psicótico supone una importante aportación a la búsqueda de indicadores eficaces de predicción del desarrollo de la enfermedad en esta población. Por otra parte, hasta el momento, no se han encontrado reportes de estudios en los que se evalúen tanto funciones cognoscitivas como PRE en la misma población de sujetos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia. Por las razones anteriormente expuestas, se considera que la evaluación neuropsicológica y electrofisiológica de estos individuos podría ser parte fundamental en la evaluación integral que contribuya a la identificación temprana de la enfermedad, lo que llevaría a un diagnóstico e intervención oportuna y por lo tanto, un mejor pronóstico para estos pacientes.

II. METODOLOGÍA

1. Pregunta de investigación

- ¿Existen diferencias en las ejecuciones neuropsicológicas, en términos de atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y cognición social entre sujetos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia, pacientes con primer episodio psicótico y sujetos control?
- ¿Existen diferencias en la amplitud y latencia del componente MMN entre sujetos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia, pacientes con primer episodio psicótico y sujetos control?

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

El objetivo del presente estudio fue comparar las ejecuciones neuropsicológicas y características electrofisiológicas del componente MMN entre sujetos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia, pacientes con un primer episodio psicótico y sujetos control.

2.2. Objetivos específicos

- Describir las características neuropsicológicas en términos de atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y cognición social de sujetos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia y pacientes con un primer episodio psicótico.
- Describir las características electrofisiológicas en términos de latencia y amplitud del componente MMN en sujetos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia y pacientes con un primer episodio psicótico.
- Identificar correlaciones entre los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y las características (amplitud y latencia) de MMN en cada grupo.
- Identificar correlaciones entre la sintomatología clínica y los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y las características (amplitud y latencia) de MMN en el grupo en riesgo clínico.

3. Hipótesis

- Los individuos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia presentarán menor rendimiento en funciones cognoscitivas (atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y cognición social) en comparación con el grupo control. El rendimiento cognoscitivo será mayor que el de los pacientes con un primer episodio psicótico pero menor al de los sujetos control.
- Los individuos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia mostrarán menor amplitud y mayor latencia del componente MMN en comparación con el grupo control. Tales características del componente MMN se encontrarán en valores intermedios entre los pacientes con un primer episodio psicótico y los sujetos control.
- Los puntajes de las pruebas neuropsicológicas se correlacionarán con los valores de amplitud y latencia de MMN en los tres grupos evaluados.
- La sintomatología clínica se correlacionará con los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y la amplitud y latencia de MMN en el grupo en riesgo clínico.

4. Participantes

Tanto los individuos identificados en riesgo clínico como los pacientes diagnosticados con un primer episodio psicótico fueron captados en el Laboratorio de Psiquiatría Experimental y la Unidad de Neuropsiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS). El grupo control fue contactado en escuelas preparatorias y universidades, así como por medios electrónicos. En total se evaluaron 75 individuos, de los cuales se eliminaron 4 debido a que algunos abandonaron el estudio, por lo que no se pudo llevar a cabo la evaluación completa, o su registro electrofisiológico presentó gran cantidad de artefacto, dificultando su análisis. Así, la muestra final estuvo conformada por 71 participantes divididos en 3 grupos: 23 sujetos identificados en estado de riesgo clínico para desarrollar esquizofrenia (GRC) con media de edad de 20.1 ± 5.4 años (14 – 33 años); 20 pacientes con un primer episodio psicótico (GPE) vírgenes a tratamiento antipsicótico con media de edad de 26.1 ± 7.2 años (17 – 38 años) y 28 individuos sanos similares en género y edad a ambos grupos clínicos (GC), con edad de 22.6 ± 5.8 años (14 – 36 años).

El GRC estuvo conformado por los siguientes síndromes prodrómicos: 18.2% correspondió al Síndrome de Síntomas Psicóticos Breves e Intermitentes, 27.3% al Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro Global y el 54.5% al Síndrome de Síntomas Positivos Atenuados. La media de tiempo de aparición de los síntomas en el GRC fue de 14.6 (\pm 16.1) meses.

En cuanto al consumo de medicamentos, el 45% del GPE, 60.9% del GRC, y el 10.7% del GC, estaba bajo algún tratamiento médico al momento de la evaluación ($p < .001$). De los individuos que estaban medicados, la mayoría del GPE estaba bajo tratamiento ansiolítico (77.8%), el 71.4% del GRC consumía antidepresivos y todos los sujetos del GC tomaban otros medicamentos (analgésicos, antihistamínicos).

4.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para los tres grupos fueron los siguientes:

- Hombres y mujeres
- Edad mínima de 14 años
- Escolaridad mínima de 6 años
- Que aceptaran participar en el proyecto (firma de consentimiento informado)

Para el GRC un criterio adicional fue cumplir con los criterios para alguno de los síndromes prodrómicos establecidos por el SIPS (Miller, et al., 2002; Miller, et al., 1999). Para el GPE los criterios adicionales fueron cumplir con los criterios establecidos por el DSM-IV-TR (APA, 2003) para esquizofrenia y haber cursado con un solo episodio psicótico. Para el GC el criterio adicional fue la obtención de un puntaje menor a 3 en el SCL-90 (Cruz, López, Blas, González, & Chávez, 2005).

4.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para los 3 grupos fueron:

- Diagnóstico de trastorno neurológico o retraso mental
- Dependencia a alcohol y/o drogas (a excepción de tabaco)
- Problemas físicos que impidieran la evaluación (problemas auditivos o visuales severos)
- Haber sido medicado con antipsicóticos previo a la evaluación

En el caso del GRC el criterio de exclusión adicional fue la presencia de un diagnóstico de esquizofrenia u otro trastorno del Eje 1 según DSM-IV-TR (APA, 2003). Para el GPE el criterio adicional fue la presencia de un diagnóstico de otro trastorno del Eje 1 según DSM-IV-TR (APA, 2003). Para el GC el criterio de exclusión adicional fue tener algún familiar de primer grado (padres, hermanos) con diagnóstico de esquizofrenia.

4.3. Criterios de eliminación

Como se mencionó anteriormente, los criterios de eliminación para los 3 grupos fueron:

- Abandono del estudio por parte del participante
- Evaluación neuropsicológica o electrofisiológica incompleta
- Registro de EEG con presencia de artefactos que no permitieran la obtención de los PRE

De este modo, 4 participantes fueron eliminados: 3 del GPE y 1 del GC.

5. Variables

- *Variable independiente.* Estado de riesgo clínico (prodrómico) para desarrollar esquizofrenia o diagnóstico de primer episodio psicótico.
- *Variables dependientes.* Puntajes en pruebas neuropsicológicas sobre atención, memoria (verbal y visual), velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas (memoria de trabajo y razonamiento) y cognición social, así como amplitud y latencia del componente electrofisiológico MMN.

5.1. Definición conceptual

- *Estado de riesgo clínico (prodrómico) para desarrollar esquizofrenia:* Concepto utilizado para referirse a la presencia de signos y síntomas de la enfermedad que aparecen antes de que el síndrome completo se establezca, así el riesgo de desarrollar la enfermedad es derivado del estado mental del individuo (Phillips, et al., 2005). Actualmente se han identificado tres síndromes prodrómicos: El Síndrome con Síntomas Psicóticos Leves e Intermitentes, el cual es definido por la presencia de síntomas psicóticos claros de aparición reciente durante lapsos cortos de tiempo; el Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro, que se refiere a la presencia de riesgo genético o cumplimiento de los criterios para Trastorno Esquizotípico de

la Personalidad, así como la presencia de deterioro significativo en el funcionamiento global, este síndrome se caracteriza por la presencia de síntomas predominantemente negativos; Síndrome de Síntomas Positivos Atenuados, el cual se caracteriza por el desarrollo de síntomas atenuados o sutiles, que no han alcanzado un nivel psicótico (McGlashan, et al., 2001; Miller, et al., 2002).

- *Primer episodio psicótico*: Principio del síndrome psicótico que se caracteriza por alucinaciones, delirios, alteraciones conductuales y deterioro del funcionamiento global (Apiquián, Fresán & Ulloa, 1999).
- *Atención*: Conjunto de procesos cognoscitivos que permiten la reducción de la cantidad de información recibida para ser procesada, permitiendo su entrada y codificación (Cohen, 1993).
- *Memoria verbal*: Capacidad para retener información verbal y utilizarla posteriormente (Lezak, 2004).
- *Memoria visual*: Proceso de adquisición y retención de información perceptual visual, el cual puede ser desarrollado a partir de exposiciones repetidas del estímulo (Rains, 2004).
- *Velocidad de procesamiento*: La velocidad a la cual se llevan a cabo diferentes operaciones cognoscitivas (Reichenberg & Harvey, 2007)
- *Funciones ejecutivas*: Diferentes procesos cognoscitivos que incluyen la formulación de fines, la planificación y la realización de planes dirigidos a un objetivo (Lezak, 2004). Para el presente estudio, se evaluó la memoria de trabajo, la cual se define como la capacidad para procesar información mientras se mantienen en la memoria reciente los resultados de ese procesamiento (Anderson, et al., 2005); así como el razonamiento, el cual corresponde a la organización, comparación, análisis y síntesis de la información (Lezak, 2004).
- *Cognición social*: Conjunto de operaciones mentales que subyacen en las interacciones sociales, y que incluyen los procesos implicados en la percepción, interpretación y generación de respuestas ante las intenciones, disposiciones y conductas de otros (Brothers, 1990; Ruiz, et al., 2006).

- *MMN*: Potencial pre-atentivo relacionado con eventos auditivos, cuya onda es negativa y su aparición típicamente se encuentra entre los 100-250 ms; es generado por la respuesta cerebral automática a cualquier cambio en la estimulación auditiva que excede un cierto límite correspondiente al umbral de discriminación. Es una onda diferencial que se obtiene mediante la resta de los estímulos frecuentes a los infrecuentes (Näätänen, 1995).

5.2. Definición operacional

- *Estado de riesgo clínico (prodrómico) para desarrollar esquizofrenia*: Se utilizó la Entrevista Estructurada de Estados Prodrómicos o SIPS, por sus siglas en inglés (Structured Interview for Prodromal States) (Miller, et al., 2002; Miller, et al., 1999).
- *Diagnóstico de primer episodio psicótico*: Se utilizó el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales Versión VI Revisada (DSM-IV-TR) (APA, 2003).
- *Atención*: Se evaluó con el Continuous Performance Test de Pares Idénticos versión (CPT-IP) (Cornblatt, Risch, Faris, Friedman, & Erlenmeyer-Kimling, 1988).
- *Memoria verbal*: Se utilizó la Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins Versión Revisada (Hopkins Verbal Learning Test-Revised) (Brandt & Benedict, 2001).
- *Memoria visual*: Se evaluó por medio de la Prueba Breve de Memoria Visoespacial, Versión Revisada (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) (Benedict, 1997).
- *Velocidad de procesamiento*: Se evaluó utilizando la subprueba de Codificación de Símbolos de la Evaluación Breve de Procesos Cognoscitivos en la Esquizofrenia (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) (Keefe, 1999); Prueba de Fluidez Verbal; Prueba de Trazado o Trail Making Test (TMT) Versión A (Lezak, 2004).
- *Funciones ejecutivas*: La evaluación de memoria de trabajo se llevó a cabo mediante la subprueba de Span Espacial de la Escala de Memoria de Wechsler (Wechsler, 1997); Prueba de Span Letra-Número (Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg, & Weinberger, 1997); y para medir razonamiento se utilizó la subprueba de Laberintos de la Batería de Evaluación Neuropsicológica (Neuropsychological Assessment Battery: Mazes) (White & Stern, 2003).

- *Cognición social*: Se evaluó utilizando la Prueba de Inteligencia Emocional Mayer-Salovey-Caruso (Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test) (Mayer, Salovey, & Caruso, 2002).
- *MMN*: Se utilizó EEG, y se obtuvo mediante un paradigma pasivo de estimulación auditiva (Umbricht, et al., 2003).

6. Tipo de estudio

El presente estudio es transversal comparativo de casos y controles.

7. Diseño de investigación

El diseño del presente estudio es no experimental.

8. Instrumentos y materiales

A todos los participantes se les dio una hoja de datos demográficos, donde se preguntó la edad, escolaridad, género, estado civil, ocupación, residencia, antecedentes médicos y psiquiátricos, historia familiar, consumo de medicamentos, historia de uso y/o abuso de drogas. En el caso de los pacientes con primer episodio psicótico se les preguntó sobre tiempo de evolución de los síntomas, tratamiento farmacológico y número de hospitalizaciones. Esta información fue corroborada con el expediente del paciente. Los instrumentos utilizados para la identificación de los grupos a evaluar fueron:

- *Entrevista Estructurada de Síndromes Prodrómicos (SIPS)* (Miller, et al., 2002; Miller, et al., 1999). Es en una entrevista estructurada, que incluye la Escala de Síntomas Prodrómicos o SOPS, por sus siglas en inglés (Scale of Prodromal Symptoms) (McGlashan, et al., 2001; Miller, et al., 1999), la Lista de Verificación del Trastorno Esquizotípico de la Personalidad (APA, 1994), un cuestionario de historia familiar (Andreasen, et al., 1977) y la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento o GAF, por sus siglas en inglés (Global Assessment of Functioning Scale) (Hall, 1995). El SOPS es una escala diseñada para evaluar la severidad de los síntomas prodrómicos y sus cambios a través del tiempo, dividiéndose en cuatro áreas específicas: síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas desorganizados y síntomas generales. La Lista de Verificación del Trastorno Esquizotípico de la Personalidad está

incluida en el DSM-IV y consiste en una lista de los síntomas característicos del Trastorno Esquizotípico de la Personalidad. El cuestionario de historia familiar evalúa la presencia o ausencia de trastornos mentales en los familiares de primer grado del individuo, así como su duración y curso. Finalmente la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento mide el funcionamiento del paciente en diferentes áreas de su vida. La SIPS tiene una validez predictiva de 43% a los seis meses, 50% a los doce, 62% a los dieciocho y 67% a los dos años. La confiabilidad interevaluador es de .95, lo que indica una alta consistencia entre reactivos (Miller, et al., 2002). En el presente estudio se utilizó la SIPS para la identificación de sujetos en riesgo de desarrollar esquizofrenia. Esta escala fue aplicada por un neuropsiquiatra especializado en su aplicación e interpretación.

- *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR)* (APA, 2003). El diagnóstico del grupo con primer episodio psicótico fue establecido por medio de los criterios del DSM-IV-TR (APA, 2003), el cual consiste en una lista de signos y síntomas característicos del trastorno. Estas características se agrupan en 6 áreas específicas: síntomas característicos, disfunción social y laboral, duración, exclusión de trastornos esquizoafectivos y del estado del ánimo y relación con un trastorno generalizado del desarrollo. El diagnóstico de acuerdo con los criterios establecidos por este manual, se llevó a cabo por un neuropsiquiatra especializado.
- *Inventario de Síntomas SCL-90* (Cruz, et al., 2005). Consiste en un instrumento de autorreporte de 90 reactivos que deben ser respondidos por medio de una escala Lickert de 0 a 4. Estos reactivos están agrupados en 9 dimensiones: somatización, obsesivo-compulsivo, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicotismo, con los cuales se obtiene un Índice de Severidad Global que indica la probable existencia de un trastorno mental. El SCL-90 ha sido adaptado y validado en población mexicana (Cruz, et al., 2005), donde se reportó la validez de constructo mediante correlación de Spearman mayor a 0.5 en el 72% de los reactivos, 26% mostraron correlaciones moderadas (de 0.25 a 0.5) y el 2% obtuvo correlación baja (0.2). Se utilizó este instrumento con la finalidad de seleccionar a los individuos del grupo control y descartar la presencia de algún posible trastorno psiquiátrico.

8.1. Evaluación neuropsicológica

Las pruebas que se utilizaron en la evaluación neuropsicológica forman parte de la batería denominada Investigación sobre la Evaluación y Tratamiento para Mejorar la Cognición en Esquizofrenia o MATRICS, por sus siglas en inglés (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) (Nuechterlein, et al., 2008). Esta batería fue desarrollada con la finalidad de crear un consenso para la evaluación neuropsicológica de pacientes con esquizofrenia y trastornos asociados. Se escogieron diferentes pruebas que evalúan las funciones cognoscitivas que se han reportado consistentemente alteradas en esta población. Durante el proceso de selección de las pruebas neuropsicológicas, los criterios que se tomaron en cuenta fueron: confiabilidad test-retest, su utilidad como medida repetida, su relación con el estado funcional del sujeto, su variabilidad ante el tratamiento farmacológico, la practicidad para su aplicación y la tolerancia de los pacientes al ser evaluados (Nuechterlein, et al., 2008).

Las pruebas neuropsicológicas que forman parte de esta batería son las siguientes:

- *Continuous Performance Test: Versión de Pares Idénticos (CPT-IP)* (Cornblatt, et al., 1988). Consiste en una prueba administrada por computadora, en donde se le pide al sujeto que apriete un botón ante la aparición de números iguales consecutivos entre una serie de dígitos presentados al azar en el monitor. Se toma como puntaje el d-prime obtenido de los aciertos y errores cometidos. La confiabilidad test-retest a las 4 semanas de administración en pacientes con esquizofrenia fue aceptable (.84). Esta prueba fue incorporada a la batería debido a su confiabilidad y ausencia de efecto de techo.
- *Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins Versión Revisada (Hopkins Verbal Learning Test)* (Brandt & Benedict, 2001). Consiste en una tarea de aprendizaje verbal, en la cual se presentan 12 palabras divididas en 3 categorías semánticas. Se realizan 3 ensayos, en donde el evaluador presenta las 12 palabras y le pide al sujeto que mencione las palabras de la lista que recuerde. Se puntúa el número de palabras evocadas después de cada ensayo y la suma de los 3 ensayos. La confiabilidad test-retest a las 4 semanas fue aceptable (.68). Esta prueba fue incorporada a la batería debido a su practicidad.

- *Prueba Breve de Memoria Visoespacial Versión Revisada (Brief Visuospatial Memory Test)* (Benedict, 1997). Evalúa el recuerdo inmediato de 6 figuras visuales geométricas. Se pide al sujeto que reproduzca en una hoja en blanco las figuras geométricas presentadas después de haberlas observado durante 10 segundos. Se aplican 3 ensayos con las mismas instrucciones. Se puntúa el número total de elementos evocados en cada ensayo y en los 3 ensayos. La confiabilidad test-retest en pacientes con esquizofrenia a las 4 semanas es aceptable (.71). Esta prueba fue incorporada a la batería por su confiabilidad, su pequeño efecto de práctica y practicidad.
- *Evaluación Breve de los Procesos Cognoscitivos en la Esquizofrenia: Codificación de Símbolos (Brief Assessment for Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding)* (Keefe, 1999). Se pide al sujeto que escriba lo más rápidamente posible una serie de números que corresponden a símbolos específicos durante 90 segundos. Se puntúa el número de respuestas correctas. La confiabilidad test-retest de la prueba es alta (.85). Esta prueba fue incorporada a la batería porque mostró ausencia de efecto de práctica, poco tiempo de administración y alta tolerabilidad en los pacientes.
- *Prueba de Fluidez Verbal: Animales* (Lezak, 2004). Esta prueba consiste en nombrar el mayor número posible de animales en 60 segundos; se incluye como indicador verbal de la velocidad de procesamiento. Se califica con el número total de animales nombrados en el periodo establecido. La confiabilidad test-retest de esta prueba es aceptable (.74). Esta prueba fue incluida en la batería por la ausencia de efecto de práctica, su corto tiempo de administración, alta tolerabilidad en pacientes y alta sensibilidad en poblaciones clínicas.
- *Trail Making Test: Versión A* (Lezak, 2004). En esta prueba se pide al sujeto que conecte números consecutivos situados de manera irregular en una hoja de papel, mientras el evaluador toma el tiempo de la tarea. Se registra el tiempo que tarda el sujeto en realizar la tarea. La confiabilidad test-retest es aceptable (.75). Esta prueba fue incluida en la batería por su poco tiempo de administración, alta tolerabilidad en pacientes, y su contribución para predecir el estado funcional del paciente.
- *Escala de Memoria de Wechsler: Span Espacial (Wechsler Memory Test: Spatial Span)* (Wechsler, 1997). En esta subprueba se utiliza un tablero con diez cubos que llevan un

número del 1 al 10 impreso en las caras de los cubos que miran hacia el evaluador. En la condición de Span Espacial en Progresión, el evaluador toca los cubos siguiendo un orden concreto y le pide al sujeto que los toque en el mismo orden. En la condición de Span Espacial en Regresión, el evaluador toca los cubos según un orden específico y le pide al sujeto que los toque en orden inverso. Se registra la suma de los puntajes crudos de cada condición. La confiabilidad test-retest es aceptable (.74). Esta prueba fue incluida en la batería debido a su practicidad, corto tiempo de administración y ausencia de efecto de práctica.

- *Prueba de Span Letra-Número (Letter-Number Span)* (Gold, et al., 1997). El evaluador presenta oralmente una serie de números y letras entremezclados y pide al sujeto que separe mentalmente los números de las letras y los ordene de menor a mayor, nombrando primero los números y luego las letras. Se puntúa el número total de respuestas correctas. La confiabilidad test-retest de esta prueba es aceptable (.78). Esta subprueba fue integrada en la batería por su confiabilidad y su relación con el estado funcional del paciente.
- *Batería de Evaluación Neuropsicológica: Laberintos (Neuropsychological Assessment Battery: Mazes)* (White & Stern, 2003). Se presentan laberintos al sujeto y se le pide que los resuelva. La finalidad de esta prueba es evaluar la capacidad de anticipación, planificación y control de impulsos. Se registra el puntaje crudo total. La confiabilidad test-retest es aceptable (.83). La prueba se incorporó a la batería por su confiabilidad, pequeño efecto de práctica y practicidad.
- *Prueba de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso (Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test: Managing Emotions)* (Mayer, et al., 2002). Se solicita al sujeto que evalúe la eficacia de una serie de acciones alternativas para conseguir un resultado concreto en situaciones en las que la persona deba regular sus emociones y en situaciones relacionadas con otras personas. Se registra el puntaje crudo total. La prueba se incorporó a la batería por su relación con el estado funcional del paciente.

8.2. Evaluación electrofisiológica

La evaluación electrofisiológica se realizó en un cubículo aislado acústicamente. Se utilizó el software STIM 2 (Neuroscan Inc.), con el cual se aplicaron estímulos auditivos de 75 dB de forma binaural. Se llevó a cabo un registro de EEG continuo y digitalizado. Se colocaron los electrodos de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958). Se utilizó una gorra con 19 electrodos y se colocaron electrodos externos para el registro del movimiento ocular y las referencias. Se utilizó la nariz como referencia. Asimismo, se registró la actividad de ambos mastoides. La impedancia se mantuvo por debajo de 5 K Ω durante el registro. Se excluyeron del análisis aquellos segmentos del EEG con artefactos.

La MMN se obtuvo mediante el paradigma utilizado por Umbricht et al. (2003), en el que se presentaban tonos frecuentes de 100 ms de duración y 1000 Hz de frecuencia y tonos infrecuentes de 100 ms y 1500 Hz (infrecuentes por tono), y de 250 ms y 1000 Hz (infrecuentes por duración). Los estímulos fueron presentados en un orden establecido (9 estándar, 1 infrecuente por tono; 9 estándar, 1 infrecuente por duración), con un intervalo inter-estímulo de 300 ms. Se presentaron 2 bloques de 1517 estímulos (1365 frecuentes, 152 infrecuentes), obteniendo un total de 3034 estímulos (2730 frecuentes, 304 infrecuentes). Durante la presentación del estímulo, se brindó al participante material de lectura, y se le pidió que leyera lo que más le interesara. La duración aproximada del registro fue de 15 minutos. Para obtener la amplitud y latencia de MMN, se realizó un análisis fuera de línea, en donde se promedió la actividad relacionada con los estímulos presentados, se restó la actividad correspondiente al estímulo frecuente a la actividad del estímulo infrecuente; la latencia fue establecida a partir del pico máximo negativo entre los 100 ms y 250 ms post-estímulo en el electrodo Fz y se obtuvo la amplitud media del componente con una ventana de 50 ms (\pm 25 ms del pico máximo). Se verificó que el potencial obtenido correspondía a MMN mediante la observación de la inversión de polaridad de la onda en ambos mastoides (Näätänen, et al., 2007).

9. Procedimiento

La identificación del GRC y del GPE fue llevada a cabo por un médico neuropsiquiatra de la Dirección de Psiquiatría del INNNMVS, quien utilizó la escala SIPS y el DSM-IV-TR. Tras verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión, se explicó el objetivo y procedimiento del estudio a los

participantes, se les dio a firmar una carta de consentimiento informado. Cuando el participante era menor de edad, el consentimiento informado fue firmado por su padre o tutor, siempre y cuando ambos aceptaran la participación del paciente en el estudio. Posteriormente se acordó una cita para la evaluación neuropsicológica y electrofisiológica en el Departamento de Neuropsicología del INNNMVS. El registro electrofisiológico y la aplicación de pruebas neuropsicológicas se realizaron de forma contrabalanceda, y se le dio al sujeto un receso cuando éste se mostraba fatigado. La evaluación tuvo una duración aproximada de 3 horas.

El GC estuvo conformado por individuos sanos, similares en género y edad a los grupos clínicos. Se verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión para este grupo, y se les aplicó la escala SCL-90. Posteriormente, se procedió de la misma forma que con el GRC y GPE.

Después de la realización de las evaluaciones, las variables fueron capturadas en una base de datos del paquete estadístico SSPS versión 15.0, para su posterior análisis.

10. Análisis estadístico

Para datos demográficos se usó estadística descriptiva. Se utilizó ANOVA de un factor para la comparación de datos continuos y chi cuadrada en datos categóricos.

Para realizar las comparaciones de puntajes en pruebas neuropsicológicas y las latencias de MMN entre grupos, se utilizó ANCOVA y prueba *post hoc* de Bonferroni. Se incluyó la edad como covariable en el modelo estadístico, ya que fue significativamente diferente entre los grupos. Posteriormente las variables neuropsicológicas que mostraron diferencias significativas entre el GRC y los dos grupos restantes, fueron sometidas a un análisis discriminante para confirmar que tales diferencias fueran características del GRC.

Para el análisis de los PRE se utilizó ANOVA mixto. El factor inter-sujeto para las amplitudes de MMN fue el grupo. Se utilizaron dos factores intra-sujeto: Lateralidad de 5 niveles [Izquierda (F7, T3), izquierda-medio (F3, C3), línea media (Fz, Cz), derecha-medio (F4, C4), derecha (F8, T4)]; y frontocentral de 2 niveles [Frontal (F7, F3, Fz, F4, F8) y Central (T3, C3, Cz, C4, T4)], por lo que se incluyeron en el modelo estadístico un total 10 electrodos (F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4).

Se utilizó la correlación de Pearson para la identificación de asociaciones entre los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y los valores de amplitud y latencia de MMN en todos los grupos. Se incluyeron en el modelo aquellas variables neuropsicológicas cuyos puntajes fueron significativamente diferentes entre los tres grupos evaluados, los valores de amplitud de los 10 electrodos frontocentrales analizados (F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4) y la latencia en el electrodo Fz. Asimismo se utilizó este mismo análisis para conocer las asociaciones entre la sintomatología clínica obtenida mediante el SOPS y las evaluaciones neuropsicológica y electrofisiológica en el grupo en riesgo clínico. Las variables clínicas que se incluyeron en el análisis fueron: síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas desorganizados y síntomas generales.

11. Consideraciones éticas

Todos los procedimientos propuestos en esta investigación cumplen con los Principios Básicos Científicos aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en Seres Humanos de Helsinki II (CIOMS, 1993). Asimismo, este estudio cumple con los estatutos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, publicado en el Diario Oficial de la Federación (Secretaría de Gobernación, 1987) y con el Reglamento para Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” por lo que fue aceptado por el Comité de Bioética de dicha institución. Dada la naturaleza de las evaluaciones realizadas, este estudio es considerado de riesgo mínimo, ya que las técnicas utilizadas para la obtención de los datos representan pocas probabilidades de afectar, dañar o lastimar al participante (Secretaría de Gobernación, 1987).

Se tomó en cuenta en todo momento el consentimiento informado otorgado por el sujeto, por lo que su participación en el estudio fue voluntaria, pudiendo retirarla en cualquier momento que éste o sus tutores lo desearan (ANEXO 1). Se protegió la privacidad del participante, identificándolo sólo cuando los resultados lo requirieron y éste lo autorizó. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en alguna reunión científica, la información que se proporcione no revelará su identidad. Debido a las técnicas utilizadas para la evaluación de los participantes, éstos pudieron experimentar cansancio, aburrimiento o frustración, ante lo cual se les permitió descansar y retomar la evaluación cuando se sintiera en condiciones de hacerlo. Debido a que este estudio fue un proyecto de investigación, no tuvo costo alguno para los participantes.

III. RESULTADOS

3.1. Datos demográficos

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en género, escolaridad ni estado civil. Sin embargo, los análisis estadísticos mostraron diferencias en edad y ocupación. Los análisis *post hoc* revelaron diferencias entre el GPE y GRC en edad, siendo mayor el GPE (26.1 ± 7.2 años) que el GRC (20.1 ± 5.4 años). En la Tabla 1 se muestran estos resultados y se describen las medias (M) y desviaciones estándar (DE) para cada grupo en cada una de estas variables.

Tabla 1. Medias, desviaciones estándar y porcentajes en variables demográficas de cada grupo

	GPE M (DE)	GRC M (DE)	GC M (DE)	p
Edad	26.1 (7.2)	20.1 (5.4)	22.6 (5.8)	.009 ¹
Género N (%)				
Hombres	13 (65)	16 (70)	16 (57)	.647 ²
Mujeres	7 (35)	7 (30)	12 (43)	
Escolaridad	12.3 (6.8)	11.2 (2.8)	13.5 (2.8)	.170 ¹
Estado civil N (%)				
Soltero	18 (90)	22 (96)	28 (100)	.236 ²
Casado	2 (10)	1 (4)	0 (0)	
Ocupación N (%)				
Estudia	3 (15)	12 (52)	18 (64)	.003 ²
Trabaja	7 (35)	5 (22)	7 (25)	
Estudia y trabaja	0 (0)	1 (4)	2 (7)	
No estudia/trabaja	10 (50)	5 (22)	1 (4)	
Evolución de la enfermedad (meses)	19.8 (43.5)	---	---	---

GPE= Grupo de Primer Episodio, GRC= Grupo en Riesgo Clínico; GC= Grupo Control

1= ANOVA; 2= chi cuadrada

Respecto a los antecedentes psiquiátricos en familiares de los participantes, el GPE y GRC tuvieron mayor porcentaje de familiares con diagnóstico de esquizofrenia en comparación con el GC; tanto el GRC como el GC reportaron tener más familiares con diagnóstico de depresión. Acerca de antecedentes psiquiátricos personales de los participantes evaluados, hubo mayor frecuencia de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y dislexia o trastornos de aprendizaje en ambos grupos clínicos en comparación con el GC (Tabla 2).

Tabla 2. Antecedentes psiquiátricos familiares y personales de los 3 grupos

	GPE N (%)	GRC N (%)	GC N (%)	p
Familiar con esquizofrenia	4 (20.0)	8 (34.8)	0 (0)	.047
Familiar con trastorno bipolar	1 (5.0)	3 (13)	1 (3.6)	.385
Familiar con depresión	3 (15.0)	12 (52.2)	9 (32.1)	.036
Familiar con ansiedad	1 (5.0)	5 (21.7)	6 (21.4)	.246
Diagnóstico de TDAH	4 (20.0)	7 (30.4)	2 (7.1)	.099
Diagnóstico de dislexia/trastorno de aprendizaje	4 (20.0)	5 (21.7)	0 (0)	.034

GPE= Grupo de Primer Episodio; GRC= Grupo en Riesgo Clínico; GC= Grupo Control
TDAH= Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

3.2. Evaluación neuropsicológica

Como se mencionó anteriormente, para la comparación de las variables neuropsicológicas entre los grupos, se llevó a cabo un ANCOVA y se ajustó por la edad de los participantes.

En la Tabla 3 se muestra la media de los puntajes obtenidos por los tres grupos en la evaluación neuropsicológica, así como la comparación entre éstos a través del ANCOVA. Como se puede observar, hubo un efecto general de grupo en todas las pruebas aplicadas. En los análisis post hoc se observa que el GPE tuvo un peor desempeño en todos los dominios con respecto a los dos grupos restantes.

En la prueba de atención (CPT), los puntajes obtenidos por el GPE fueron significativamente menores que el GRC y el GC en todos los ensayos aplicados (2, 3 y 4 dígitos). Sin embargo, cuando se obtuvo la media de la suma de los 3 ensayos, las diferencias significativas correspondieron a

cada uno de los 3 grupos, mostrando un desempeño escalonado entre éstos, en el que el GPE tuvo el puntaje más bajo y el GC el más alto.

En las pruebas de memoria, tanto verbal como visual, el desempeño del GRC fue ligeramente menor que el GC, pero las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron la significación estadística.

En cuanto a las medidas de velocidad de procesamiento, se obtuvieron diferencias importantes en el desempeño de los 3 grupos en las distintas pruebas. En la prueba BACS-SC hubo diferencias en la ejecución de los 3 grupos, de tal modo que el GC tuvo puntajes mayores que el GRC y GPE; a su vez, el GRC tuvo un desempeño significativamente mejor que el GPE. Por su parte, en la prueba FV se observó que el GC tuvo un mejor desempeño que los dos grupos clínicos, alcanzando la significación estadística. Finalmente en el TMT-A se obtuvieron diferencias significativas entre el GPE y el GC, el GRC tuvo puntajes intermedios entre ambos grupos.

En las pruebas relacionadas con funciones ejecutivas, se observó lo siguiente: en el dominio de memoria de trabajo, en la prueba WMS-SS se registró un desempeño ligeramente mejor en el GRC que en el GC en la condición de “progresión”, pero esta diferencia no fue significativa; en la condición de “regresión”, el GRC tuvo un desempeño más pobre que el GC, sin alcanzar la significación estadística. Cuando se sumaron las 2 condiciones, se observó diferencia significativa entre el GPE y los otros dos grupos. En la prueba de NLS las diferencias se observaron en todos los grupos, ya que el desempeño fue escalonado. En el dominio de razonamiento, se observó que el GPE realizó una ejecución significativamente más pobre que el GRC y el GC en la prueba NAB-M.

Finalmente, en la prueba de cognición social se observó que el GRC tuvo un desempeño similar al GPE, por lo que ambos grupos clínicos difirieron significativamente del GC. La Figura 1 muestra los puntajes Z del desempeño neuropsicológico de los 3 grupos.

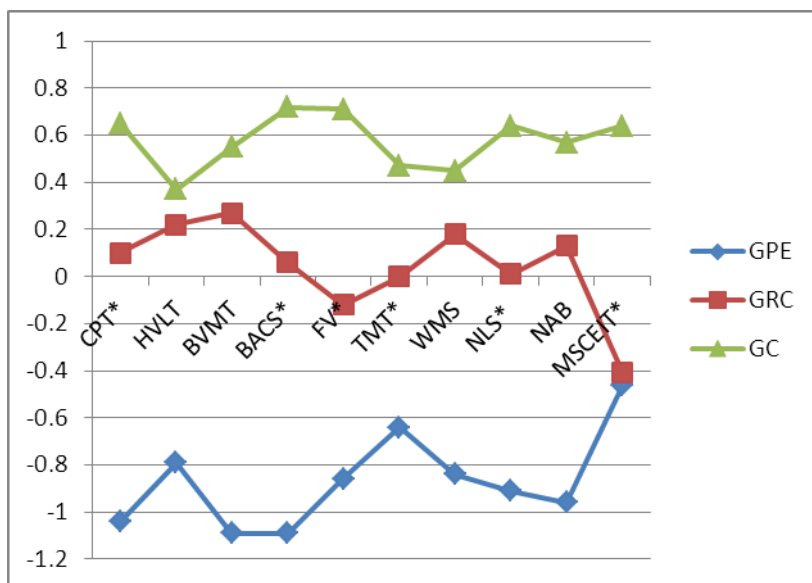
Tabla 3. ANCOVA, post hoc, medias y desviaciones estándar de los tres grupos obtenidas a partir de los puntajes crudos de la evaluación neuropsicológica

	GPE M (DE)	GRC M (DE)	GC M (DE)	F	p	Post hoc
Atención						
CPT 2 dígitos	1.6 (1.3)	3.0 (0.9)	3.7 (0.5)	20.1	.000	GPE<GRC,GC
CPT 3 dígitos	1.0 (0.8)	2.4 (0.9)	2.9 (0.6)	21.6	.000	GPE<GRC,GC
CPT 4 dígitos	0.6 (0.6)	1.0 (0.6)	1.6 (0.8)	8.6	.000	GPE<GRC,GC
CPT media	1.1 (0.8)	2.1 (0.7)	2.7 (0.5)	22.1	.000	GPE<GRC<GC
Memoria verbal						
HVLT ensayo 1	5.3 (2.3)	6.4 (1.4)	6.4 (1.2)	2.3	.082	---
HVLT ensayo 2	6.5 (2.1)	8.3 (1.9)	8.6 (1.6)	5.7	.001	GPE<GRC,GC
HVLT ensayo 3	6.7 (2.5)	9.5 (1.7)	9.8 (1.6)	12.2	.000	GPE<GRC,GC
HVLT suma	18.5 (5.8)	24.1 (4.1)	25.1 (5.2)	8.1	.000	GPE<GRC,GC
Memoria visual						
BVMT ensayo 1	3.3 (2.1)	6.5 (2.3)	6.7 (2.1)	12.4	.000	GPE<GRC,GC
BVMT ensayo 2	4.8 (2.8)	9.5 (2.4)	10.5 (1.7)	27.1	.000	GPE<GRC,GC
BVMT ensayo 3	6.4 (3.1)	10.5 (2.7)	11.5 (0.7)	25.5	.000	GPE<GRC,GC
BVMT suma	15.4 (7.6)	26.5 (6.8)	28.8 (3.9)	22.7	.000	GPE<GRC,GC
Velocidad de procesamiento						
BACS-SC	31.8 (10.8)	51.5 (13.7)	62.8 (10.7)	27.6	.000	GPE<GRC<GC
FV	16.4 (3.8)	19.9 (4.6)	24.6 (3.8)	16.5	.000	GRC,GPE<GC
TMT-A	77.0 (25.2)	51.5 (36.2)	32.6 (12.1)	5.5	.002	GC<GPE
Funciones ejecutivas						
<i>Memoria de trabajo</i>						
WMS-SS progresión	6.2 (2.0)	8.8 (1.7)	8.6 (1.9)	6.5	.001	GPE<GRC,GC
WMS-SS regresión	5.4 (1.8)	7.1 (1.5)	8.1 (1.8)	9.1	.000	GPE<GRC,GC
WMS-SS total	11.7 (3.6)	16.0 (2.6)	16.8 (3.1)	9.5	.000	GPE<GRC,GC
NLS	8.7 (2.7)	12.1 (3.3)	14.3 (2.5)	15.4	.000	GPE<GRC<GC
<i>Razonamiento</i>						
NAB-M	10.5 (6.8)	19.0 (5.9)	21.8 (4.3)	15.3	.000	GPE<GRC,GC
Cognición social						
MSCEIT	83.0 (9.6)	83.8 (8.8)	94.8 (8.7)	8.7	.000	GRC,GPE<GC

GPE= Grupo de Primer Episodio; GRC= Grupo en Riesgo Clínico; GC= Grupo Control

CPT= Continuous Performance Test; HVLT= Hopkins Verbal Learning Test; BVMT= Brief Visual Memory Test; BACS= Brief Assessment for Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding; FV= Fluidez Verbal; TMT-A= Trail Making Test-A; WMS-SS= Wechsler Memory Scale: Spatial Span; NLS= Number Letter Span; NAB-M= Neuropsychological Assessment Battery: Mazes; MSCEIT= Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test.

Figura 1. Puntajes Z del desempeño neuropsicológico de los 3 grupos



GPE= Grupo de Primer Episodio; GRC= Grupo en Riesgo Clínico; GC= Grupo Control
 CPT= Continuous Performance Test; HVLT= Hopkins Verbal Learning Test; BVMT= Brief Visual Memory Test; BACS= Brief Assessment for Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding; FV= Fluidez Verbal; TMT-A= Trail Making Test-A; WMS-SS= Wechsler Memory Scale: Spatial Span; NLS= Number Letter Span; NAB-M= Neuropsychological Assessment Battery: Mazes; MSCEIT= Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test.

*p<.01

Para confirmar las diferencias encontradas en el GRC con respecto al GPE y el GC, se llevó a cabo un análisis discriminante. Las variables incluidas en el modelo fueron: CPT (media), BACS-SC, FV, TMT-A, NLS y MSCEIT. La Tabla 4 muestra los valores de la correlación canónica y Lambda de Wilks. En la Tabla 5 se muestran la matriz de estructura y los coeficientes estandarizados de las funciones discriminantes canónicas. Los resultados indican que los puntajes de BACS-SC, CPT y MSCEIT discriminan mejor entre los 3 grupos. Las funciones de los centroides de cada grupo fueron -.132 (GRC), -1.887 (GPE) y 1.323 (GC). Finalmente la Tabla 6 muestra que el 73.9% de los casos fueron clasificados correctamente.

Tabla 4. Correlación canónica y Lambda de Wilks de análisis discriminante

Función	Autovalor	Correlación canónica	Lambda de Wilks	Chi cuadrada
1	1.721	.795	.328	72.552*
2	.122	.330	.891	7.496*

*p < .01

Tabla 5. Matriz de estructura y coeficientes estandarizados de las funciones discriminantes canónicas

Variables	Función ^a		Función ^b	
	1	2	1	2
BACS-SC	.795	-.285	.643	-.159
CPT	.699	-.368	.464	-.365
MSCEIT	.417	.896	.395	.915

^aMatriz de estructura, variables ordenadas por el tamaño de la correlación con la función

^bCoefficientes estandarizados de las funciones discriminantes canónicas

Tabla 6. Porcentajes de casos clasificados correctamente

	Grupo	Grupo de pertenencia pronosticado			Total
		GPE	GRC	GC	
Original	GPE	72.2	22.2	5.6	100
	GRC	13.0	60.9	26.1	100
	GC	0	14.3	85.7	100

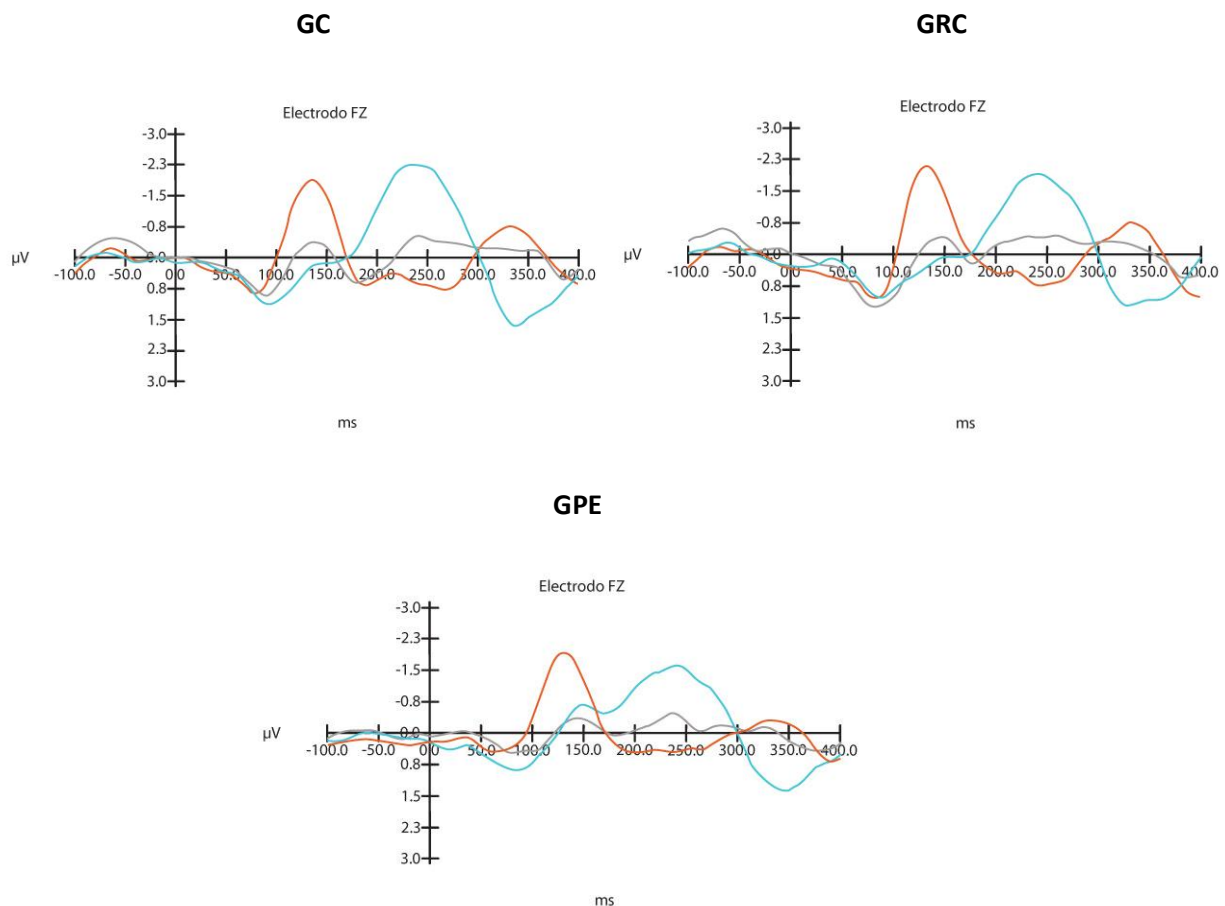
GPE= Grupo de Primer Episodio; GRC= Grupo en Riesgo Clínico; GC= Grupo Control

Clasificados correctamente el 73.9% de los casos agrupados originalmente

3.3. Evaluación electrofisiológica

La Figura 2 muestra los grandes promedios de MMN por tono y duración, así como la actividad correspondiente a los tonos frecuentes en el electrodo Fz.

Figura 2. Grandes promedios de MMN de tono y duración para estímulos frecuentes e infrecuentes en Fz de los 3 grupos



GC= Grupo Control; GRC= Grupo en Riesgo Clínico; GPE= Grupo de Primer Episodio

*La línea naranja corresponde a estímulos infrecuentes por tono; la azul a los estímulos infrecuentes por duración y la gris a los estímulos frecuentes.

En la Tabla 7 se muestran las amplitudes y latencias de la MMN obtenida por diferencia de tono y duración. En el análisis estadístico no se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos en la latencia del componente.

Tabla 7. Medias y desviaciones estándar de amplitud en los electrodos Fz y Cz y la latencia en Fz para MMN por cada grupo

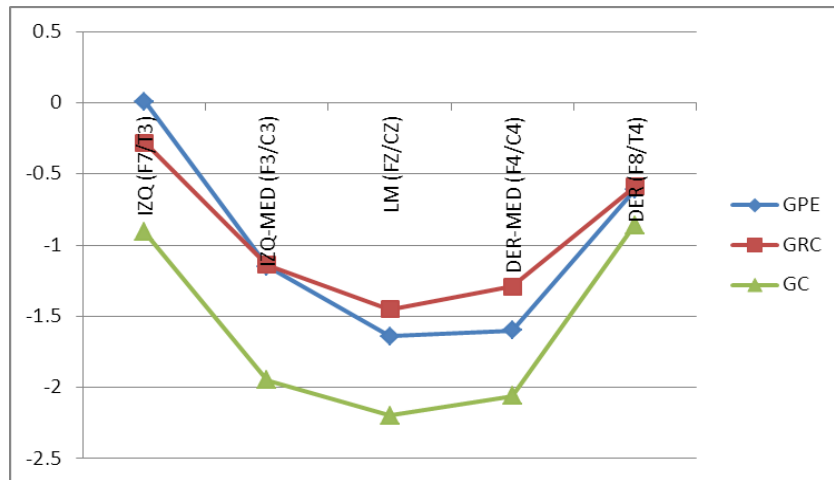
		GPE M (DE)	GRC M (DE)	GC M (DE)
MMN tono	Amplitud (μ V)			
	Fz	-1.49 (1.07)	-1.81 (1.14)	-1.51 (1.13)
	Cz	-1.24 (0.96)	-1.51 (1.19)	-1.17 (1.51)
Latencia (ms)		125.3 (15.9)	137.2 (25.2)	134.4 (24.7)
MMN duración	Amplitud (μ V)			
	Fz	-1.45 (0.71)	-1.64 (0.98)	-2.30 (0.91)
	Cz	-1.44 (0.75)	-1.63 (1.06)	-2.09 (0.99)
Latencia (ms)		233.7 (37.2)	239.0 (37.1)	246.5 (34.1)

GPE= Grupo de Primer Episodio; GRC= Grupo en Riesgo Clínico; GC= Grupo Control

En las Figuras 3 y 4 se muestran los grandes promedios de MMN de tono y duración respectivamente en electrodos frontales y centrales de los 3 grupos registrados. Tanto la MMN de tono como la de duración aparecieron en zonas frontocentrales ($F(1,70) = 24.488, p < 0.01$; $F(1,70) = 9.896, p < 0.01$, respectivamente) y los grupos no presentaron diferencias significativas en esta distribución. En MMN de tono no se observaron interacciones entre el grupo y el factor frontocentral ($F(2,70) = .76, p = .472$), ni entre el grupo y el factor lateralidad ($F(4.678, 149.708) = .965, p = .438$). En MMN de duración, no se encontró interacción entre el grupo y el factor frontocentral ($F(2,70) = .76, p = .471$). Sin embargo, se observó una tendencia a la significación estadística en la interacción grupo y factor lateralidad ($F(4.607, 147.422) = 2.217, p = .061$). La Figura 5 muestra las medias marginales de las amplitudes de MMN de duración en los 3 grupos de acuerdo con el factor de lateralidad. Como se puede observar, la amplitud de MMN es menor en los electrodos izquierdos de ambos grupos clínicos en comparación con el GC.

En el ANOVA de medidas repetidas no se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos en la amplitud media de MMN de tono de los electrodos analizados ($F(2,70) = .780, p = .463$). Sin embargo, cuando se llevó a cabo el análisis de amplitud media de MMN de duración, se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos ($F(2,70) = 6.089, p < 0.01$). El análisis *post hoc* reveló que tanto el GPE como el GRC presentaron amplitudes medias significativamente menores que el GC ($DM = .64, p < .01$; $DM = -.58, p < .05$, respectivamente).

Figura 5. Medias marginales de la amplitud de MMN de duración en función al factor de lateralidad entre los 3 grupos



GPE= Grupo de Primer Episodio; GRC= Grupo en Riesgo Clínico; GC= Grupo Control. IZQ (F7/T3)= IZQUIERDO (PROMEDIO F7-T3); IZQ-MED (F3/C3)= IZQUIERDO MEDIO (PROMEDIO F3-C3); LM (FZ/CZ)= LÍNEA MEDIA (PROMEDIO FZ-CZ); DER-MED (F4/C4)= DERECHO MEDIO (PROMEDIO F4-C4); DER (F8/T4)= DERECHO (PROMEDIO F8-T4).

3.4. Correlaciones

No se encontraron correlaciones entre las variables neuropsicológicas y electrofisiológicas en los grupos evaluados. En el análisis sobre la sintomatología clínica del GRC y los puntajes de la evaluación neuropsicológica, se encontraron algunas asociaciones. Como se puede observar en la Tabla 8, los síntomas positivos se correlacionaron con el puntaje total del BVMT; los negativos con el BVMT, TMT-A y NAB-M y los desorganizados con BVMT, FV y NAB-M. Todas las correlaciones fueron inversas, a excepción de la asociación entre el TMT-A y sintomatología negativa. El análisis no arrojó valores significativos entre la amplitud y latencia de MMN y los diferentes tipos de síntomas.

Tabla 8. Correlaciones entre los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y la sintomatología clínica en el GRC

Pruebas neuropsicológicas		Síntomas Positivos	Síntomas Negativos	Síntomas Desorganizados	Síntomas Generales
CPT	Pearson	-.058	-.047	-.076	.088
	p	.792	.832	.731	.689
HVLT	Pearson	.042	-.166	.044	-.014
	p	.850	.449	.843	.951
BVMT	Pearson	-.463*	-.461*	-.451*	-.356
	p	.026	.027	.031	.095
BACS-SC	Pearson	.071	-.369	-.352	-.124
	P	.748	.083	.099	.573
FV	Pearson	.026	-.302	-.417*	-.365
	P	.908	.161	.048	.087
TMT-A	Pearson	-.200	.423*	.398	.194
	P	.360	.044	.060	.374
WMS-SS	Pearson	-.252	-.163	-.242	-.240
	P	.247	.457	.265	.271
NLS	Pearson	.073	-.160	-.093	-.040
	P	.742	.465	.672	.857
NAB-M	Pearson	.049	-.496*	-.422*	-.198
	P	.823	.016	.045	.364
MSCEIT	Pearson	-.406	-.343	-.274	-.141
	P	.055	.109	.206	.521

CPT= Continuous Performance Test; HVLT= Hopkins Verbal Learning Test; BVMT= Brief Visual Memory Test; BACS-SC= Brief Assessment for Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding; TMT-A= Trail Making Test-A; WMS-SS= Wechsler Memory Scale: Spatial Span; NLS= Number Letter Span; NAB-M= Neuropsychological Assessment Battery: Mazes; MSCEIT= Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test.

*p<.05

IV. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo realizar comparaciones sobre el desempeño neuropsicológico y las características del componente electrofisiológico MMN entre un grupo en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia, un grupo de pacientes con primer episodio psicótico y sujetos controles. Tal comparación permitió la descripción de las características neuropsicológicas y electrofisiológicas de los sujetos en riesgo clínico de desarrollar la enfermedad. Los resultados principales de este estudio muestran que los individuos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia presentan alteraciones en funciones cognoscitivas, principalmente atención, velocidad de procesamiento y cognición social, así como menor amplitud del componente MMN de duración en comparación con el grupo control. A continuación se discutirán los resultados obtenidos al respecto.

Los sujetos evaluados mostraron cierta heterogeneidad en algunas características demográficas. Tanto el GPE como el GRC fueron en su mayoría hombres. Existe cierto debate en cuanto a la presencia de la enfermedad en hombres y mujeres, ya que de acuerdo con la APA (2003), estudios realizados en hospitales psiquiátricos sugieren una mayor tasa de esquizofrenia en varones, mientras que estudios en población general han reportado igual prevalencia en ambos géneros. La mayor presencia de hombres en este estudio pudo deberse al medio hospitalario en el que éste se llevó a cabo. Hay reportes en los que se describen diferencias de género en las características clínicas de la enfermedad (Atalay & Atalay, 2006; Ochoa et al., 2012). Tales estudios refieren que los hombres presentan mayor sintomatología negativa y desorganizada, así como mayor frecuencia de abuso de sustancias, en comparación con las mujeres. Probablemente estas características resulten en conductas disruptivas del paciente, las cuales promueven la búsqueda de servicios médicos institucionales.

La edad de los participantes difirió significativamente entre los grupos. Los pacientes con primer episodio psicótico eran mayores que los individuos en riesgo clínico, lo cual es consistente con el desarrollo de la enfermedad en términos temporales, ya que existen estudios en donde se ha reportado la identificación del estado de riesgo clínico en individuos de 11 o 12 años (Cornblatt, Lencz, & Smith, 2003; Lencz, Smith, Auther, Correll, & Cornblatt, 2003), mientras que el primer

episodio psicótico por esquizofrenia generalmente se presenta entre la adolescencia y los primeros años de la edad adulta (APA, 2003).

Otra variable en la que se observaron diferencias significativas entre los grupos fue la ocupación de los participantes. De acuerdo con los datos obtenidos, la mitad del GPE no realizaba ninguna actividad, lo cual concuerda con las características de la enfermedad, ya que se ha reportado un marcado deterioro psicosocial y laboral en esta población (APA, 2003). Cabe mencionar que casi una cuarta parte del GRC reportó no realizar ninguna actividad. Este dato es relevante, ya que se ha observado que los individuos en riesgo clínico presentan retraimiento social, bajo rendimiento escolar o laboral, así como abandono de actividades cotidianas que realizaban anteriormente (Cadenhead, 2002; Häfner & Maurer, 2006).

En la evaluación neuropsicológica los pacientes con primer episodio psicótico mostraron claro deterioro en atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y cognición social. Los resultados concuerdan con distintos reportes sobre alteraciones en esta población en atención (Bozikas, et al., 2005; Harris, et al., 2007), memoria (Aleman, et al., 1999; Hill, et al., 2004; Wang, et al., 2008), velocidad de procesamiento (Milev, et al., 2005; Rund, et al., 2004; Schretlen, et al., 2007), funciones ejecutivas (Morris, Granholm, Sarkin, & Jeste, 1997; Salo, et al., 2002; Torres, et al., 2001; Zanello, et al., 2009) y cognición social (Couture, et al., 2006; Green & Leitman, 2008). Los resultados del presente estudio muestran que el deterioro en las funciones cognitivas está presente desde el primer episodio psicótico de la enfermedad, lo cual es consistente con otros estudios (Bilder, et al., 2000; Heaton, et al., 2001; Milev, et al., 2005; Ojeda, et al., 2007; Rund, et al., 2004; Sponheim, et al., 2010; Zanello, et al., 2009).

Por su parte, el GRC obtuvo puntajes intermedios entre el GPE y el GC en todas las pruebas aplicadas, aunque no todos alcanzaron la significación estadística. Las diferencias significativas observadas entre el GRC y el GC correspondieron a los dominios de atención (CPT total), velocidad de procesamiento (puntajes totales de BACS-SC, TMT-A y FV), memoria de trabajo (NLS) y cognición social (MSCEIT).

El análisis discriminante mostró que las pruebas más sensibles para diferenciar entre los tres grupos fueron: BACS-SC, MSCEIT y CPT. Esto indica que el desempeño en los dominios de velocidad de procesamiento, cognición social y atención fue diferente en los 3 grupos, permitiendo así

discriminar entre estos. El BACS-SC fue la prueba que presentó mayor peso en el análisis discriminante, lo que muestra que la velocidad de procesamiento es una variable importante de clasificación de grupos. Al parecer, existe un efecto escalonado en el BACS-SC, ya que los pacientes con primer episodio presentaron un franco enlentecimiento en el procesamiento de información, en comparación con el grupo en riesgo clínico, quienes a su vez mostraron enlentecimiento significativamente mayor que los sujetos controles. Aunque las pruebas TMT-A y FV fueron descartadas por el modelo discriminante, los resultados de éstas apoyan el hallazgo sobre enlentecimiento en el procesamiento de la información observado en el GRC, lo cual concuerda con los estudios de Bartok et al. (2005), Sorensen et al. (2006), Simon et al. (2007), Niendam et al. (2007), Eastvold et al. (2007) y Riecher-Rössler et al. (2009). Cabe mencionar que en estos reportes se utilizaron una o dos pruebas relacionadas con velocidad de procesamiento, mientras que en el presente estudio se aplicaron 3 pruebas, las cuales de acuerdo con el MATRICS (Nuechterlein, et al., 2008), son sensibles a este dominio neuropsicológico. La consistencia de los resultados entre las 3 pruebas muestra que el enlentecimiento en el procesamiento de la información podría ser un indicador neuropsicológico de vulnerabilidad al desarrollo de esquizofrenia.

La segunda variable que discriminó correctamente entre los grupos fue el puntaje total del MSCEIT, el cual evalúa cognición social. El desempeño de los individuos en riesgo fue similar al de los pacientes con primer episodio y se diferenció significativamente de los controles. Este hallazgo es una valiosa aportación sobre las características de la población en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia, ya que hay pocos reportes al respecto. Los resultados coinciden con los trabajos de Kim et al. (2011) y Fusar-Poli et al. (2012), donde se reportan alteraciones importantes en cognición social en la población en riesgo. Sin embargo, dado que la cognición social es un constructo complejo conformado por diferentes componentes relacionados con las habilidades sociales y el manejo emocional, los instrumentos utilizados para evaluarla son sumamente variados. De acuerdo con Nuechterlein et al. (2008), la prueba de MSCEIT, utilizada para medir cognición social en la batería MATRICS, tiene una fuerte asociación con el estado funcional del paciente, el cual ha sido explorado en la población en riesgo clínico (Addington, Penn, Woods, Addington, & Perkins, 2008). Estos autores describieron la presencia de déficits en el funcionamiento social premórbido de jóvenes identificados en riesgo clínico, alteraciones que eran equivalentes a las observadas en pacientes psicóticos. Asimismo, plantearon la posibilidad de que la aparición de síntomas

prodrómicos tiene un impacto importante en la respuesta de estos individuos a las demandas de la vida diaria. Se ha sugerido que el constructo de cognición social, principalmente aquello relacionado con la percepción social, representa un “puente” entre las funciones cognoscitivas y el estado funcional del paciente, por lo que podría convertirse en un indicador integral del estado prodrómico. En cuanto a los pacientes con primer episodio, los resultados concuerdan con diferentes estudios que reportan alteraciones importantes en cognición social (Bentall, et al., 2001; Brüne, 2003; Kinderman & Bentall, 1996; Kohler, et al., 2000; Kohler, et al., 2003; Mandal, et al., 1998).

La tercera variable neuropsicológica que diferenció adecuadamente a los 3 grupos evaluados fue el puntaje total del CPT, el cual evalúa atención. Este resultado es consistente con los trabajos de Pflueger et al. (2007) y Kim et al. (2010) quienes utilizaron el CPT como medida del dominio en la evaluación de individuos en riesgo clínico. Dado que el CPT es una prueba que evalúa principalmente atención sostenida, los resultados del presente estudio indican que el mantenimiento de la respuesta a lo largo del tiempo está afectado en esta población, probablemente debido a un decremento en el nivel de activación general, ya que esta función se encuentra estrechamente relacionada con el nivel de alerta (Portellano, 2005).

En la evaluación neuropsicológica se observa que los individuos en riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia presentan cambios en sus funciones cognoscitivas. Aunque estas alteraciones son menores a las observadas en pacientes con el diagnóstico de la enfermedad, su magnitud es apreciable cuando se le compara con sujetos control. Estudios recientes han reportado cambios funcionales y estructurales en estos individuos. Wood et al. (2008) llevó a cabo una revisión sobre cambios cerebrales progresivos en individuos en riesgo de desarrollar esquizofrenia. En términos generales, estos autores plantean que existe reducción en la densidad de materia gris e hipofunción en corteza prefrontal, la cual está relacionada con la velocidad de procesamiento de la información, así como con la regulación de procesos atencionales. Fusar-Poli et al. (2011) encontraron reducción de volumen en corteza frontal y temporal, específicamente en regiones bilaterales del cíngulo anterior y en el hipocampo. El cíngulo anterior se relaciona con el procesamiento emocional y funciones ejecutivas, mientras que el hipocampo está estrechamente relacionado con procesos de memoria. Probablemente los resultados neuropsicológicos del presente estudio que muestran alteraciones en velocidad de procesamiento, atención y cognición social en los individuos en riesgo

clínico están relacionados con los cambios neuroanatómicos funcionales descritos por estos autores. Aunque no se encontraron diferencias significativas en las pruebas de memoria y funciones ejecutivas entre el GRC y el GC, el desempeño de los individuos en riesgo fue ligeramente peor que el de los controles. Los cambios anatómicos que presenta esta población no son tan marcados como los observados en pacientes con primer episodio psicótico. Posiblemente, las alteraciones en memoria y funciones ejecutivas son menos evidentes debido a la progresión en los cambios neuroanatómicos.

En términos generales, los resultados de la evaluación neuropsicológica observados en los individuos en riesgo clínico del presente estudio, son consistentes con trabajos anteriores sobre alteraciones cognoscitivas en esta población (Kim, et al., 2011; Riecher-Rössler, et al., 2009; Simon, et al., 2007). Asimismo, el meta-análisis realizado por Fusar-Poli et al. (2012) en el que se reportan las funciones cognoscitivas afectadas en aquellos sujetos que hacen transición a psicosis, concuerda con los resultados del presente estudio, ya que se observaron déficits en atención, velocidad de procesamiento y cognición social. Aunque los datos hasta el momento presentados son consistentes con la literatura, es necesaria la evaluación neuropsicológica de seguimiento para confirmar tales hallazgos.

En la evaluación electrofisiológica no se encontraron diferencias entre los 3 grupos en las latencias de los componentes analizados. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la amplitud de MMN de tono, aunque se observó que el GPE tuvo amplitudes ligeramente menores que los dos grupos restantes. Estos datos concuerdan con varios estudios en los que se ha utilizado la diferencia en el tono como característica del estímulo infrecuente y no se ha observado reducción en la amplitud de MMN en sujetos con primer episodio psicótico de la enfermedad (Hermens, et al., 2010; Salisbury, et al., 2002; Todd, et al., 2008; Umbricht, et al., 2006; Umbricht, et al., 2003). De hecho, se ha sugerido que la MMN de tono parece ser indicador de progresión de la enfermedad, más que de estado patológico, ya que se han observado decrementos en la amplitud en pacientes crónicos (Umbricht, et al., 2006; Umbricht & Krljes, 2005; Van der Stelt & Belger, 2007). En cuanto a la amplitud de MMN de duración, se encontraron amplitudes significativamente menores del componente en el GPE en comparación con el GC. Este resultado es consistente con los trabajos de Umbricht et al. (2006), Todd et al. (2008) y Hermens et al. (2010) entre otros, en donde se ha planteado que la característica de duración en los tonos infrecuentes es

sensible al estado patológico de la enfermedad. Un hallazgo interesante fue que el GRC presentó amplitudes intermedias entre el GC y el GPE. Los resultados del presente estudio concuerdan con los trabajos que se han realizado hasta el momento en esta población, en donde se ha propuesto a la MMN como marcador fisiológico de vulnerabilidad para el desarrollo de la enfermedad (Atkinson, et al., 2012; Bodatsch, et al., 2010; Brockhaus-Dumke, et al., 2005; Jahshan, et al., 2012; Shaikh, et al., 2012). Además, en el presente estudio se observó que la menor amplitud de MMN de duración fue más evidente en regiones izquierdas en ambas poblaciones clínicas, aunque no alcanzó la significación estadística. La lateralización observada ha sido reportada en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Hirayasu, et al., 1998; Javitt, Doneshka, Zylberman, Ritter, & Vaughan, 1993; Kreitschmann-Andermahr, Rosburg, Meier, Nowak, & Sauer, 1999; Youn, Park, Kim, Kim, & Kwon, 2003), y a la fecha no hay reportes en los individuos en riesgo. Como se mencionó anteriormente, la MMN está relacionada con el sistema glutamatérgico, el cual está alterado en esquizofrenia (Goff & Coyle, 2001; Javitt, 2000; Tost, et al., 2010), por lo que la reducción en la amplitud de MMN típicamente observada en estos pacientes se ha asociado con el desbalance bioquímico observado en esta población. En cuanto a la población en riesgo, De la Fuente et al. (2011) reportó niveles más altos de glutamato en el núcleo caudado dorsal en individuos con síntomas prodrómicos y pacientes con primer episodio psicótico en comparación con controles, mostrando que las alteraciones del sistema glutamatérgico están presentes desde estadios prodrómicos de la enfermedad, lo que podría estar relacionado con la menor amplitud de MMN observada en esta población.

En el análisis de correlación que se llevó a cabo no se observó relación entre las variables neuropsicológicas y electrofisiológicas evaluadas. Aunque en otros estudios se han encontrado asociaciones entre la amplitud de MMN y el estado funcional de pacientes con esquizofrenia (Light & Braff, 2005), no se ha reportado relación entre desempeño neuropsicológico y las características de MMN. Probablemente las diferentes técnicas de medición que se utilizan dificultan el establecimiento de relaciones lineales entre estas variables. Por otro lado, el análisis de correlación entre la sintomatología clínica del GRC y su desempeño neuropsicológico, arrojó resultados interesantes. Los síntomas positivos se correlacionaron con la prueba BVMT (memoria visual); los negativos con el BVMT (memoria visual), TMT-A (velocidad de procesamiento) y NAB-M (razonamiento); los desorganizados se asociaron con BVMT (memoria visual), FV (velocidad de

procesamiento) y NAB-M (razonamiento). Todas las correlaciones fueron inversas, es decir, a mayor intensidad del síntoma, menor desempeño. La única asociación que resultó positiva fue la del TMT-A, debido a que su calificación es el tiempo en el que tarda el participante en realizar la tarea. En los estudios sobre asociaciones entre la sintomatología y el desempeño neuropsicológico en pacientes con esquizofrenia, se han reportado correlaciones inversas entre los síntomas negativos y puntajes neuropsicológicos (Barrera, 2006; Milev et al., 2005; O'Carroll, 2000). En cuanto a la población en riesgo clínico, algunos estudios han encontrado algunas relaciones entre estas variables. Trotman, McMillan y Walker (2006), en un trabajo con adolescentes con trastorno esquizotípico de la personalidad, encontraron que los síntomas positivos estaban relacionados con medidas de razonamiento y cálculo, los negativos con los dominios de razonamiento y cálculo, habilidades visoespaciales, memoria y velocidad de procesamiento y los desorganizados con razonamiento y cálculo, así como velocidad de procesamiento. El desempeño más pobre en estos dominios neuropsicológicos se correlacionaron con mayor severidad de los síntomas. Tales resultados son consistentes con los reportados en el presente estudio, en donde se observó que las áreas de memoria, velocidad de procesamiento y razonamiento estuvieron relacionadas con la severidad de los síntomas. Dado que los síntomas negativos y desorganizados se asociaron con un mayor número de pruebas neuropsicológicas, se ha sugerido que tales características sintomáticas de la enfermedad reflejan un fenómeno persistente y continuo, que está relacionado con el funcionamiento premórbido (incluyendo la cognición), mientras que la sintomatología positiva es episódica y depende de la aparición y curso de la enfermedad.

Es importante señalar que este trabajo brinda aportaciones valiosas relacionadas con las características de la población en riesgo clínico de esquizofrenia por varias razones. Este estudio es el primero en evaluar neuropsicológicamente a individuos en riesgo clínico con una batería específica para esquizofrenia y trastornos relacionados, la cual mostró amplia sensibilidad en esta población. Asimismo, el registro de MMN de tono en individuos en riesgo no se había llevado a cabo, y mostró resultados consistentes con los antecedentes reportados en pacientes con primer episodio psicótico. Además, la obtención de datos tanto neuropsicológicos como electrofisiológicos en una misma población permite conocer más ampliamente sus características neurocognitivas, aportando información valiosa en la búsqueda de marcadores objetivos de vulnerabilidad para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, también este estudio tuvo limitaciones: se estudió a una

muestra pequeña, se debe ampliar el número de individuos evaluados para observar si se mantienen las diferencias y tendencias aquí reportadas; el estudio fue transversal y es necesaria la evaluación longitudinal de estos individuos, ya que se sabe que un amplio porcentaje de estos no hace transición a psicosis, por lo que la caracterización neuropsicológica y electrofisiológica del estado prodrómico verdadero es indispensable.

Esta línea de investigación es relativamente reciente, por lo que todavía existe mucho por estudiar. Las evaluaciones neuropsicológica y electrofisiológica, han mostrado ser herramientas sensibles para la identificación de cambios cognoscitivos, tanto en los pacientes con diagnóstico establecido, como en la población en riesgo clínico de desarrollar la enfermedad. El presente estudio representa un acercamiento a la evaluación integral de estos pacientes, permitiéndonos conocer más profundamente los cambios cognoscitivos que podrían ser indicadores del desarrollo de la enfermedad.

V. CONCLUSIONES

De manera general este trabajo presenta los siguientes hallazgos:

1. Los pacientes con primer episodio psicótico muestran un claro deterioro de las funciones cognoscitivas en todos los dominios evaluados (atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y cognición social).
2. Los individuos en riesgo clínico para desarrollar esquizofrenia tuvieron un desempeño neuropsicológico intermedio entre pacientes con primer episodio psicótico y sujetos sanos. Las funciones cognoscitivas que estuvieron alteradas en esta población con respecto a los controles fueron: atención, velocidad de procesamiento y cognición social.
3. Los pacientes con primer episodio psicótico no mostraron diferencias significativas en latencia y amplitud de MMN de tono en comparación con el grupo control. Asimismo, no se encontraron diferencias en latencia de MMN de duración. Sin embargo, se observaron amplitudes significativamente menores de MMN de duración en comparación con el grupo control.
4. Los sujetos en riesgo clínico no mostraron diferencias en latencia y amplitud de MMN de tono. Tampoco se observaron diferencias significativas en latencia MMN de duración. Sin embargo, la amplitud de MMN de duración de los individuos en riesgo clínico fue intermedia entre los pacientes con primer episodio y los controles, presentando significación estadística. La menor amplitud de MMN fue más evidente en regiones izquierdas en el grupo en riesgo clínico.
5. De acuerdo con los resultados aquí presentados, los individuos en riesgo clínico presentan cambios neuropsicológicos y electrofisiológicos que pueden ser identificados y utilizados como marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de esquizofrenia. Tales cambios corresponden a las funciones de atención sostenida, velocidad de procesamiento y cognición social, así como a la amplitud de MMN de duración.

VI. REFERENCIAS

- Achim, A., & Lepage, M. (2005). Episodic memory-related activation in schizophrenia. Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *187*, 500-509.
- Addington, J., Penn, D., Woods, S., Addington, D., & Perkins, D. (2008). Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *99*(1-3), 119-124.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E., & Kahn, R. (1999). Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *156*(9), 1358-1366.
- Alho, K. (1995). Cerebral generators of Mismatch Negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear and Hearing*, *16*, 38-51.
- Amminger, G., Edwards, J., Brewer, W., Harrigan, S., & McGorry, P. (2002). Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *54*(3), 223-230.
- Anderson, V., Northam, E., Hendy, J., & Wrennall, J. (2005). *Developmental neuropsychology: A clinical approach*. Nueva York.
- Andreasen, N., Endicott, J., Spitzer, R., & Winokur, G. (1977). The family history method using diagnostic criteria: Reliability and validity. *Archives of General Psychiatry*, *34*, 1229-1235.
- APA (1994). *Diagnostic and statistical manual for mental disorders*. New York: APA.
- APA (2003). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR)*. Madrid.
- Apiquían, R., Fresán, A., & Ulloa, R. (1999). Diagnóstico y tratamiento de los pacientes con primer episodio psicótico. *Salud Mental*, *22*, 79-87.
- Ardila, A., & Rosselli, M. (2007). *Neuropsicología Clínica*. México.
- Atalay, F., & Atalay, H. (2006). Gender differences in patients with schizophrenia in terms of sociodemographic and clinical characteristics. *German Journal of Psychiatry*, *9*, 41-47.
- Atkinson, R., Michie, P., & Schall, U. (2012). Duration Mismatch Negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biological Psychiatry*, *71*, 98-104.
- Baldeweg, T., Klugman, A., Gruzelier, J., & Hirsch, S. (2002). Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, *43*, 111-122.
- Barrera, A. (2006). Los trastornos cognitivos en la esquizofrenia. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, *44*(3), 215-221.
- Bartok, E., Berecz, R., Glaub, T., & Degrell, I. (2005). Cognitive functions in prepsychotic patients. *Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *29*(4), 621-625.
- Becker, H., Nieman, D., Dingemans, P., van der Fliert, J., De Haan, L., & Linszen, D. (2010). Verbal fluency as a possible predictor for psychosis. *European Psychiatry*, *25*, 105-110.
- Benedict, R. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test-Revised: Professional Manual*. Odessa: Psychological Assessment Inc.
- Benes, F., Sorensen, I., Vincent, S., Bird, E., & Sathi, M. (1992). Increased density of glutamate-immunoreactive vertical processes in superficial laminae in cingulate cortex of schizophrenic brain. *Cerebral Cortex*, *2*, 503-512.
- Bentall, R., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: A review and theoretical integration. *Clinical Psychology Review*, *21*, 1143-1192.
- Bilder, R., Goldman, R., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J., Pappadopulos, E., et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, *157*(4), 549-559.

- Blanchard, J., & Neale, J. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: Generalized or differential deficit? *American Journal of Psychiatry*, *151*(1), 40-48.
- Bloom, F. (1993). Advancing a neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *50*, 224-227.
- Blyer, C., & Gold, J. (1999). Cognitive effects of conventional antipsychotics: another look. In O. U. Press (Ed.), *Cognitive Functioning in Schizophrenia* Oxford.
- Bodatsch, M., Ruhrmann, S., Wagner, M., Müller, R., Schultze-Lutter, F., Frommann, I., Brinkmeyer, J., et al. (2010). Prediction of psychosis by Mismatch Negativity. *Biological Psychiatry*, *69*(10), 959-966.
- Bozikas, V., Andreou, C., Giannakou, M., Tonia, T., Anezoulaki, D., Karavatos, A., Fokas, K., et al. (2005). Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, *78*, 225-233.
- Brailowsky, S. (1995). *Las sustancias de los sueños: Neuropsicofarmacología*. México.
- Bramon, E., Croft, R., McDonald, C., Viridi, G., Gruzelier, J., Baldeweg, T., Sham, P., et al. (2004). Mismatch negativity in schizophrenia: a family study. *Schizophrenia Research*, *67*, 1-10.
- Brandt, J., & Benedict, R. (2001). *The Hopkins Verbal Learning Test-Revised: Professional Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources Inc.
- Brewer, W., Francey, S., Wood, S., Jackson, H., Pantlis, C., & Phillips, L. (2005). Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *162*(1), 71-78.
- Brewer, W., Wood, S., McGorry, P., Francey, S., Phillips, L., Yung, A., Anderson, V., et al. (2003). Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *160*(10), 1790-1794.
- Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., & Pukrop, F. (2005). Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *73*, 297-310.
- Brothers, L. (1990). The social brain: A project for integrating primate behaviour and neurophysiology in new domain. *Concepts in Neuroscience*, *1*, 27-61.
- Brüne, M. (2003). Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Psychiatry Research*, *60*, 57-64.
- Cadenhead, K. (2002). Vulnerability markers in the schizophrenia spectrum: Implications for phenomenology, genetics, and the identification of the schizophrenia prodrome. *Psychiatric Clinics of North America*, *25*, 837-853.
- Cannon, T., van Erp, T., Bearden, C., Loewy, R., Thompson, P., Toga, A., Huttunen, M., et al. (2003). Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: Contributions of genes, environment and their interactions. *Schizophrenia Bulletin*, *29*(4).
- Caraveo-Anduaga, J., Medina-Mora, M., Rascón, M., Villatoro, J., Martínez-Vélez, A., & Gómez, M. (1996). La prevalencia de los trastornos psiquiátricos en la población urbana adulta en México. *Salud Mental*, *19*(3), 14-21.
- Cascella, N., Testa, S., Meyer, S., Rao, V., Diaz-Asper, C., Pearlson, G., & Schretlen, D. (2008). Neuropsychological impairment in deficit vs. non-deficit schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *42*, 930-937.
- CIOMS. (1993). Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. Ginebra.
- Cohen, R. (1993). *The neuropsychology of attention*. New York: Plenum Press.

- Cornblatt, B. (2002). The New York High Risk Project to the Hillside Recognition and Prevention (RAP) Program. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 956-966.
- Cornblatt, B., Lencz, T., & Correll, C. (2002). Treating the prodrome: Naturalistic findings from RAP Program. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106, 44.
- Cornblatt, B., Lencz, T., & Smith, C. (2003). The schizophrenia prodrome revisited: A neurodevelopmental perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 633-651.
- Cornblatt, B., Risch, N., Faris, G., Friedman, D., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). The Continuous Performance Test, Identical Pairs version (CPT-IP), I: new findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*, 26, 223-238.
- Cosway, R., Byrne, M., Hodges, A., Grant, E., & Abukmeil, S. (2000). Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: Results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburg High Risk Study. *Psychological Medicine*, 30(5), 1111-1121.
- Couture, S., Penn, D., & Roberts, D. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, 32(S1), S44-S63.
- Cruz, C., López, L., Blas, C., González, L., & Chávez, R. (2005). Datos sobre validez y confiabilidad de la Symptom Checklist 90 (SCL-90) en una muestra de sujetos mexicanos. *Salud Mental*, 28(1), 72-81.
- Davis, K., Kahn, R., Ko, G., & Davison, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1474-1478.
- De la Fuente-Sandoval, C., León-Ortiz, P., Favila, R., Stephano, S., Mamo, D., Ramírez-Bermúdez, J., & Graff-Guerrero, A. (2011). Higher levels of glutamate in the associative-striatum of subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1781-1791.
- Delawalla, Z., Barch, D., Fisher Eastep, J., Thomason, E., Hanewinkel, M., Thompson, P., & Csernansky, J. (2006). Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 525-537.
- Deouell, L., Bentin, S., & Giard, M. (1998). Mismatch negativity in dichotic listening: Evidence for interhemispheric differences and multiple generators. *Psychophysiology*, 35, 355-365.
- Duncan, C., Barry, R., Connolly, J., Fischer, C., Mitchie, P., Näätänen, R., Polich, J., et al. (2009). Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*, 120, 1883-1908.
- Eastvold, A., Heaton, R., & Cadenhead, K. (2007). Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 93, 266-277.
- Egan, M., Goldberg, T., Gscheidle, T., Bigelow, L., & Weinberger, D. (2000). Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1309-1316.
- Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). Early neurobehavioral deficits as phenotypic indicators of the schizophrenia genotype and predictors of later psychosis. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 23-24.
- Escera, C., Alho, K., Schröger, E., & Winkler, I. (2000). Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiology and Neurootology*, 5, 151-166.
- Fava, G., Grandi, S., & Canestrari, R. (1990). Prodromal symptoms in primary major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 19, 149-152.
- Foster, M., Kern, R., Braff, D., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119-136.

- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Crescini, A., Deste, G., Kempton, M., & Lawrie, S. (2011). Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: A voxel-based meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*, 1175-1185.
- Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A., Howes, O., Stieglitz, R., et al. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis. *Archives of General Psychiatry*, *69*(6), 562-571.
- García-Anaya, M., Apiquián, R., & Fresán, A. (2001). Los antipsicóticos atípicos: Una revisión. *Salud Mental*, *24*(5), 37-43.
- García, I., Fresán, A., Medina-Mora, M., & Ruiz, G. (2008). Impacto de la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en el curso y pronóstico de la esquizofrenia. *Salud Mental*, *31*, 479-485.
- Garrido, M., Kilner, J., Stephan, K., & Friston, K. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, *120*, 453-463.
- Giard, M., Perrin, F., Pernier, J., & Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in processing of auditory stimulus deviance: A topographic event-related potential study. *Psychophysiology*, *27*, 627-640.
- Glahn, D., Ragland, J., & Abramoff, A. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, *25*, 60-69.
- Goff, D., & Coyle, J. (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*(9), 1367-1377.
- Gold, J., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T., & Weinberger, D. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 159-165.
- Gopal, Y., & Variend, H. (2005). First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation. *Advances in Psychiatric Treatment*, *11*, 38-44.
- Gottesman, I. (1991). *Schizophrenia Genesis*. Nueva York: W.H. Freeman.
- Gottesman, I., & Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpected genotypes for schizophrenia. Risk in the offspring of Fisher's Danish identical and fraternal twins. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 867-872.
- Gottesman, I., & Gould, T. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 636-645.
- Grace, A., Moore, H., & O'Donnell, P. (1998). The modulation of corticoaccumbens transmission by limbic afferents and dopamine: A model of pathophysiology of schizophrenia. *Advances in Pharmacology*, *42*, 721-724.
- Graff-Guerrero, A., Apiquián, R., Fresán, A., & García-Anaya, M. (2001). Perspectiva neurobiológica de la esquizofrenia. *Salud Mental*, *24*(6), 36-42.
- Gray, J., Rawlins, J., & Hemsley, D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, *14*(1), 1-84.
- Green, M., & Leitman, D. (2008). Social cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(4), 670-672.
- Gross, G. (1997). The onset of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *28*, 187-198.
- Häfner, H., & Maurer, K. (2006). Detección temprana de la esquizofrenia: datos actuales y perspectivas futuras. *World Psychiatry*, *4*(3), 130-138.
- Häfner, H., Maurer, K., & Löffler, W. (1994). The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *British Journal of Psychiatry*, *164*(23), 23-38.

- Hall, R. (1995). Global Assessment of Functioning: A modified scale. *Psychosomatics*, *36*, 267-275.
- Haroun, N., Dunn, L., Haroun, A., & Cadenhead, K. (2006). Risk and protection in prodromal schizophrenia: Ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(1), 166-178.
- Harris, J., Minassian, A., & Perry, W. (2007). Stability of attention deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *91*, 107-111.
- Hawkins, K., Addington, J., Keefe, R., Christensen, B., Perkins, D., & Zipursky, R. (2004). Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, *67*(2-3), 115-122.
- Hawkins, K., Keefe, R., Christensen, B., Addington, J., Woods, S., Callahan, J., Zipursky, R., et al. (2008). Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: Findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophrenia Research*, *105*, 1-9.
- Heaton, R., Glasdjo, J., Palmer, B., Kuck, J., Marcotte, T., & Jeste, D. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 24-32.
- Heinrichs, R., & Zakanis, K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426-445.
- Hermens, D., Ward, P., Hodge, M., Kaur, M., Naismith, S., & Hickie, I. (2010). Impaired MMN/P3a complex in first-episode psychosis: Cognitive and psychosocial associations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *34*(6).
- Hill, S., Beers, S., Kmiec, J., Keshavan, M., & Sweeney, J. (2004). Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *68*, 127-136.
- Hillyard, S., & Picton, T. (1987). Electrophysiology of cognition. In A. P. Society (Ed.), *Handbook of Physiology: the Nervous System*. Washington, DC.
- Hirayasu, Y., Potts, G., O'Donnell, B., Kwon, J., Arakaki, H., Akdag, S., Levitt, J., et al. (1998). Auditory mismatch negativity in schizophrenia: Topographic evaluation with a high-density recording montage. *American Journal of Psychiatry*, *155*(9), 1281-1284.
- Huber, G., Gross, G., Schüttler, R., & Linz, M. (1980). Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, *6*, 592-605.
- Jahshan, C., Cadenhead, K., Rissling, A., Kirihaara, K., Braff, D., & Light, G. (2012). Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia. *Psychological Medicine*, *42*, 85-97.
- Jasper, H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *10*, 371-375.
- Javitt, D. (2000). Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiology and Neurootology*, *5*, 177-194.
- Javitt, D., Doneshka, P., Zylberman, I., Ritter, W., & Vaughan, H. (1993). Impairment of early cortical processing in schizophrenia: An event-related potential confirmation study. *Biological Psychiatry*, *33*, 513-519.
- Javitt, D., Grochowski, S., Shelley, A., & Ritter, W. (1998). Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability and interstimulus/interdeviant interval. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *108*, 142-153.

- Javitt, D., Steinschneider, M., Schroeder, C., & Arezzo, J. (1996). Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: Implications for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(21), 11962-11967.
- Jessen, F., Fries, T., Kucharski, C., Nishimura, T., Hoening, K., Maier, W., Falkai, P., et al. (2001). Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, *309*, 185-188.
- Jones, P., Bebbington, P., Foerster, A., Lewis, S., Murray, R., Russell, A., Sham, P., et al. (1993). Premorbid social underachievement in schizophrenia: Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry*, *162*, 65-71.
- Kasai, K., Iwanami, A., Yamasue, H., Kuroki, N., Nakagome, K., & Fukuda, M. (2002). Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neuroscience Research*, *43*, 93-110.
- Kasper, S., & Resinger, E. (2003). Cognitive effects and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology*, *28*, 27-38.
- Kasper, S., Tauscher, J., Willeit, M., Stamenkovic, M., Neumeister, A., Küfferle, B., Barnas, C., et al. (2002). Receptor and transporter imaging-studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder. Implications for psychopharmacology. *World Journal of Biological Psychiatry*, *3*, 133-146.
- Keefe, R. (1999). *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) Manual-A: Version 2.1*. Durham: Duke University Medical Center.
- Keefe, R., Perkins, D., Gu, H., Zipursky, R., Christensen, B., & Lieberman, J. (2006). A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *88*(1-3), 26-35.
- Kim, H., Shin, N., Jang, J., Kim, E., Shim, G., Park, H., Hong, K., et al. (2011). Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high. *Schizophrenia Research*, *130*, 170-175.
- Kim, K., Park, J., Song, D., Koo, H., & An, S. (2010). Neurocognitive performance in subjects at ultrahigh risk for schizophrenia: a comparison with first-episode schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, *52*(1), 33-40.
- Kinderman, P., & Bentall, R. (1996). A new measure of causal focus: The internal, personal and situational questionnaire. *Personality and individual differences*, *20*, 261-264.
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 158-164.
- Kohler, C., Bilker, W., Hagendoorn, M., Gur, R., & Gur, R. (2000). Emotion recognition deficit in schizophrenia: Association with symptomatology and cognition. *Biological Psychiatry*, *48*, 127-136.
- Kohler, C., Turner, T., Bilker, W., Brensinger, C., Siegel, S., Kanes, S., & Gur, R. (2003). Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 1168-1174.
- Kohn, R., Levav, I., Caldas de Almeida, J., Vicente, B., Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J., Saxena, S., et al. (2005). Los trastornos mentales en América Latina y el Caribe: asunto prioritario de salud pública. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *18*(4-5), 229-240.
- Korostenskaja, M., Dapsys, K., Maciulis, V., & Ruksenas, O. (2003). Evaluation of new MMN parameters in schizophrenia. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *63*, 383-388.

- Korostenskaja, M., Dapsys, K., Siurkute, A., Maciulis, V., Ruksenas, O., & Kähkönen, S. (2005). Effects of olanzapine on auditory P300 and mismatch negativity (MMN) in schizophrenia spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 543-548.
- Kreitschmann-Andermahr, I., Rosburg, T., Meier, T., Nowak, H., & Sauer, H. (1999). Impaired sensory processing in male patients with schizophrenia - a magnetoencephalographic study of auditory mismatch detection. *Schizophrenia Research*, 35(2), 121-129.
- Lappin, J., Morgan, K., Morgan, C., Dazzan, P., & Reichenberg, A. (2007). Duration of untreated psychosis and neuropsychological function in first episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 95(1-3), 103-110.
- Lawrie, S., McIntosh, A., Hall, J., Owens, D., & Johnstones, E. (2008). Brain structure and function changes during development of schizophrenia: The evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 330-340.
- Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., Jouvent, R., Pauls, D., & Mallet, J. (1998). Psychiatric genetics: Search for phenotypes. *Trends of Neuroscience*, 21, 102-105.
- Lencz, T., Smith, C., Auther, A., Correll, C., & Cornblatt, B. (2003). The assessment of "prodromal schizophrenia": unresolved issues and future directions. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 717-728.
- Lencz, T., Smith, C., McLaughlin, D., Auther, A., Nakayama, E., Hovey, L., & Cornblatt, B. (2006). Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59, 863-871.
- Lezak, M. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Nueva York: Oxford University Press.
- Lichtermann, D., Karbe, E., & Maier, W. (2000). The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(6), 304-310.
- Light, G., & Braff, D. (2005). Mismatch deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Archives of General Psychiatry*, 62, 127-136.
- Magno, E., Yeap, S., Thakore, J., Garavan, H., De Sanctis, P., & Foxe, J. (2008). Are auditory-evoked frequency and duration mismatch negativity deficits endophenotypic for schizophrenia? High-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives and first-episode and chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64, 386-391.
- Mandal, M., Pandey, R., & Prasad, A. (1998). Facial expressions of emotions and schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 399-412.
- Martínez, J., & Derrick, B. (1996). Long-term potentiation and learning. *Annual Review of Psychology*, 47, 173-203.
- Martínez, P., Lemos, S., & Bobes, J. (1999). *Indicadores cognitivos en los trastornos del espectro esquizofrénico: en busca de nuevos marcadores*. Barcelona.
- Mayer, J. D., Salovey, P., & Caruso, D. R. (2002). *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test: User's Manual*. New York: Multi-Health Systems Inc. .
- McCullumsmith, R., Clinton, S., & Meador-Woodruff, J. (2004). Schizophrenia as a disorder of neuroplasticity. *International Review of Neurobiology*, 59, 19-45.
- McDonald, C., Marshall, N., Sham, P., Bullmore, E., Schulze, K., Chapple, B., & Bramon, E. (2006). Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 478-487.
- McGaugh, J. (2000). Memory - A century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251.

- McGlashan, T., Miller, T., Woods, S., Hoffman, R., & Davidson, L. (2001). A scale for the assessment of prodromal symptoms states. In T. Miller, S. Mednick, T. McGlashan, J. Libeiger & J. Johannessen (Eds.), *Early interventions in psychotic disorders* (pp. 135-149). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Milev, P., Ho, B., Arndt, S., & Andreasen, N. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: A longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 495-506.
- Miller, T., McGlashan, T., Rosen, J., Somjee, L., Marcovich, P., & Stein, K. (2002). Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: Preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 863-865.
- Miller, T., McGlashan, T., Woods, S., Stein, K., Driesen, N., & Corcoran, C. (1999). Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatric Quarterly*, *70*, 273-287.
- Miller, T., Rosen, J., Andrea, J., Woods, S., & McGlashan, T. (2004). Outcome of prodromal syndromes: SIPS predictive validity. *Schizophrenia Research*, *70*, 44.
- Mishara, A., & Goldberg, T. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biological Psychiatry*, *55*, 1013-1022.
- Mitchell, R., Elliot, R., & Woodruff, P. (2001). fMRI and cognitive dysfunction in schizophrenia. *TRENDS in Cognitive Neuroscience*, *5*(2), 71-81.
- Michie, P. (2001). What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? *International Journal of Psychophysiology*, *42*, 177-194.
- Michie, P., Innes-Brown, H., Todd, J., & Jablensky, A. (2002). Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, *52*, 749-758.
- Moller, P., & Husby, R. (2000). The initial prodrome in schizophrenia: Searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia Bulletin*, *26*, 217-232.
- Montoya, A., Lepage, M., & Malla, A. (2005). Disfunción estructural del lóbulo temporal en pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia. *Salud Mental*, *28*(2), 33-39.
- Morris, S., Granholm, E., Sarkin, A., & Jeste, D. (1997). Effects of schizophrenia and aging on pupillographic measures of working memory. *Schizophrenia Research*, *27*, 119-128.
- Mueser, K., & McGurk, S. (2004). Schizophrenia. *The Lancet*, *363*, 2063-2072.
- Näätänen, R. (1990). The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive functions. *Behavioral and Brain Sciences*, *13*, 201-288.
- Näätänen, R. (1995). The mismatch negativity- a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear and Hear*, *16*, 6-18.
- Näätänen, R. (2001). The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm. *Psychophysiology*, *38*, 1-21.
- Näätänen, R., Gaillard, A., & Mäntysalo, S. (1978). Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, *42*, 313-329.
- Näätänen, R., Kujala, T., Escera, C., Baldeweg, T., Kreegipuu, K., Carlson, S., & Ponton, C. (2012). The mismatch negativity (MMN) - A unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions. *Clinical Neurophysiology*, *123*, 424-458.

- Näätänen, R., & Michie, P. (1979). Early selective attention effects on the evoked potential. A critical review and reinterpretation. *Biological Psychology*, 8, 81-136.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, 118, 2544-2590.
- Näätänen, R., & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of component structure. *Psychophysiology*, 24, 375-325.
- Näätänen, R., & Winkler, I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in neuroscience. *Psychological Bulletin*, 125, 826-859.
- Niendam, T., Bearden, C., Zinberg, J., Johnson, J., O'Brien, M., & Cannon, T. (2007). The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 772-781.
- Nuechterlein, K., & Dawson, M. (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 160-203.
- Nuechterlein, K., Green, M., Kern, R., Baade, L., Barch, D., Cohen, J., Essock, S., et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: test selection, reliability and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203-213.
- O'Carroll, R. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment*, 6, 161-168.
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: A comprehensive literature review. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, 1-9.
- Ojeda, N., Sánchez, P., Elizagárate, E., Yöller, A., Ezcurra, J., & Ramírez, I. (2007). Evolución de los síntomas cognitivos en esquizofrenia: Una revisión de la literatura. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35(4), 263-270.
- Olney, J., & Farber, N. (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52, 998-1007.
- Ortuño, F., Soutullo, C., Pla, J., Molero, P., Landecho, I., & Rapado, M. (2005). Avances de la investigación biológica en la esquizofrenia: aportaciones de neuroimagen funcional. *Revista Médica de la Universidad de Navarra*, 49(2), 16-23.
- Pfefferbaum, A., & Marsh, L. (1995). Structural brain imaging in schizophrenia. *Clinical Neuroscience*, 3(2), 105-111.
- Pflueger, M., Gschwandtner, U., Stieglitz, R., & Riecher-Rössler, A. (2007). Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis - Working memory as a potential trait marker. *Schizophrenia Research*, 97, 14-24.
- Phillips, L., McGorry, P., Yung, A., McGlashan, T., Cornblatt, B., & Klosterkötter, J. (2005). Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: Recent progress and future opportunities. *British Journal of Psychiatry*, 187(48), s33-s44.
- Phillips, M., & David, A. (1998). Abnormal visual scan paths: A psychophysiological marker of delusions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 235-245.
- Portellano, J. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. Madrid: McGraw Hill.
- Pukrop, R., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Bechdolf, A., Brockhaus-Dumke, A., & Klosterkötter, J. (2007). Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: Comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophrenia Research*, 92, 116-125.

- Quintero, F., Baca, E., Correas, J., Pérez, M., & González de Rivera, J. (2004). Genética y esquizofrenia. *Psiquis*, 25(5), 196-202.
- Rains, G. (2004). *Principios de neuropsicología humana*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Randolph, C., Goldberg, T., & Weinberger, D. (1993). Neuropsychology of schizophrenia. In K. Heilman & E. Valenstein (Eds.), *Clinical Neuropsychology*. Nueva York: Oxford University Press.
- Raz, S., & Raz, N. (1990). Structural brain abnormalities in the major psychoses: A quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychological Bulletin*, 108, 93-108.
- Reichenberg, A., & Harvey, P. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin*, 133, 833-858.
- Riecher-Rössler, A., Pflueger, M., Aston, J., Borgwardt, S., Brewer, W., Gschwandtner, U., & Stieglitz, R. (2009). Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis: A 7-year follow-up. *Biological Psychiatry*, 66, 1023-1030.
- Rinne, T., Alho, K., Ilmoniemi, R., Virtanen, J., & Näätänen, R. (2000). Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage*, 12, 14-19.
- Royo, L., Rubio, T., & Livianos, L. (2003). Pródromos de la esquizofrenia. *Psiquiatría y Atención Primaria*, 4(3), 9-11.
- Rosen, J., Woods, S., Miller, T., & McGlashan, T. (2002). Prospective observations of emerging psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 190, 133-141.
- Ruiz, J., García, S., & Fuentes, I. (2006). La relevancia de la cognición social en la esquizofrenia. *Apuntes de Psicología*, 24(1-3), 137-155.
- Rund, B., & Borg, N. (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100, 85-95.
- Rund, B., Melle, I., Friis, S., Larsen, T., Midboe, L., & Opjordsmoen, S. (2004). Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: Correlates with symptoms, premorbid adjustment and duration of untreated psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 466-472.
- Salisbury, D., Shenton, M., Griggs, C., Bonner-Jackson, A., & McCarley, R. (2002). Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59, 686-694.
- Salo, R., Henik, A., Nordahl, T., & Robertson, L. (2002). Immediate versus sustained processing in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 794-803.
- Sams, M., Hari, R., Rif, J., & Knuutila, J. (1993). The human auditory sensory memory trace persists about 10 s: Neuromagnetic evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5, 363-370.
- Saperstein, A., Fuller, R., Avila, M., Adami, H., McMahon, R., Thaker, G., & Gold, J. (2006). Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: Assessing risk for pathophysiological dysfunction. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 498-506.
- Schretlen, D., Cascella, N., Meyer, S., Kingery, L., Testa, S., Munro, C., Pulver, A., et al. (2007). Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 62, 179-186.
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Hoyer, C., Klosterkötter, J., & Leweke, F. (2007). The initial prodrome of schizophrenia: Different duration, different underlying deficits? *Comprehensive Psychiatry*, 48, 479-488.
- Secretaría de Gobernación. (1987). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación. Diario Oficial de la Federación. México.

- Seidman, L., Giuliano, A., Smith, C., Stone, W., Glatt, S., Meyer, E., Faraone, S., et al. (2006). Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: Results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 507-524.
- Shaikh, M., Valmaggia, L., Broome, M., Dutt, A., Lappin, J., Day, F., Woolley, J., et al. (2012). Reduced mismatch negativity predates the onset of psychosis. *Schizophrenia Research*, 134, 42-48.
- Shelley, A., Ward, B., Catts, V., Michie, P., Andrews, S., & McConaghy, S. (1991). Mismatch negativity: an index of preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 30, 1059-1062.
- Simon, A., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., Arbach, D., Gruber, K., Dvorsky, D., Roth, B., et al. (2007). Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 761-771.
- Sinkkonen, J., & Tervaniemi, M. (2000). Towards optimal recording and analysis of the Mismatch Negativity. *Audiology and Neurootology*, 5, 235-246.
- Snitz, B., MacDonald, A., & Carter, C. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 179-194.
- Soon Shin, K., Sic Kim, J., Kang, D., Koh, Y., Choi, J., O'Donnell, B., Kee Chung, C., et al. (2009). Pre-attentive auditory processing in ultra-high-risk for schizophrenia with magnetoencephalography. *Biological Psychiatry*, 65(12), 1071-1078.
- Sorensen, H., Mortensen, E., Parnas, J., & Mednick, S. (2006). Premorbid neurocognitive functioning in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 578-583.
- Sponheim, S., Jung, R., Seidman, L., Mesholam-Gately, R., Manoach, D., O'Leary, D., Ho, B., et al. (2010). Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 421-428.
- Staal, W., Hulshoff Pol, H., Schnack, H., Hoogendoorn, M., Jellema, K., & Kahn, R. (2000). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *American Journal of Psychiatry*, 157(3), 416-421.
- Stip, E. (2001). Antipsicóticos nuevos: temas y controversias. Tipicidad de los antipsicóticos atípicos. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 65(1), 70-91.
- Strelnikov, K. (2007). Can mismatch negativity be linked to synaptic processes? A glutamatergic approach to deviance detection. *Brain and Cognition*, 65, 244-251.
- Thönnessen, H., Zvyagintsev, M., Harke, K., Boers, F., Dammers, J., & Norra, C. (2008). Optimized mismatch negativity paradigm reflects deficits in schizophrenia patients: A combined EEG and MEG study. *Biological Psychology*, 77, 205-216.
- Todd, J. (2001). Do loudness cues contribute to duration mismatch negativity reduction in schizophrenia? *Neuroreport*, 12, 4069-4073.
- Todd, J., Michie, P., Schall, U., Karayanidis, F., Yabe, H., & Näätänen, R. (2008). Deviant matters: Duration, frequency and intensity deviants reveal different patterns of Mismatch Negativity reduction in early and late schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 63, 58-64.
- Torres, A., Méndez, L., Olivares, J., & Vaamonde, A. (2001). Déficit cognitivo y esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 29(1), 1-9.

- Tost, H., Alam, T., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Dopamine and psychosis: Theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34, 689-700.
- Trotman, H., McMillan, A., & Walker, E. (2006). Cognitive function and symptoms in adolescents with schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 489-497.
- Trejo-Contreras, A., & Velásquez-Pérez, L. (2007). Prevalencia y tendencia de trastornos mentales en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 15(2-3).
- Tsai, G., Passani, L., Slusher, B., Carter, R., Baer, L., Kleinman, J., & Coyle, J. (1995). Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Archives of General Psychiatry*, 52, 829-836.
- Turetsky, B., Bilker, W., Siegel, S., Kohler, C., & Gur, R. (2009). Profile of auditory information-processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 165, 27-37.
- Umbricht, D., Bates, J., Lieberman, J., Kane, J., & Javitt, D. (2006). Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59, 762-772.
- Umbricht, D., Javitt, D., Novak, G., Bates, J., Pollack, S., Lieberman, J., & Kane, J. (1998). Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44, 716-725.
- Umbricht, D., Javitt, D., Novak, G., Bates, J., Pollack, S., Lieberman, J., & Kane, J. (1999). Effects of risperidone on auditory event-related potentials in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2, 299-304.
- Umbricht, D., Koller, R., Schmid, L., Skrabo, A., Grübel, C., Huber, T., & Stassen, H. (2003). How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 53, 1120-1131.
- Umbricht, D., & Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 76, 1-23.
- Van der Stelt, O., & Belger, A. (2007). Application of electroencephalography to the study of cognitive brain functions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 955-970.
- Van Horn, J., & McManus, I. (1992). Ventricular enlargement in schizophrenia: A meta-analysis of studies of the ventricle-brain ratio (VBR). *British Journal of Psychiatry*, 160, 687-697.
- Walker, E., & Bollini, A. (2002). Pubertal neurodevelopment and the emerge of psychotic symptoms. *Schizophrenia Research*, 54(1-2), 17-53.
- Wang, Y., Chan, R., Yu, X., Shi, C., Cui, J., & Deng, Y. (2008). Prospective memory deficits in subjects with schizophrenia spectrum disorders: A comparison study with schizophrenic subjects, psychometrically defined schizotypal subjects, and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 106, 70-80.
- Wechsler, D. (1997). *The Wechsler Memory Scale, 3rd edition*. San Antonio: Psychological Corporation.
- White, T., & Stern, R. (2003). *Neuropsychological Assessment Battery: Psychometric and Technical Manual*. Lutz: Psychological Assessment Resources Inc.
- Whyte, M., Brett, C., Harrison, L., Byrne, M., Miller, P., Lawrie, S., & Johnstone, E. (2006). Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biological Psychiatry*, 59, 730-739.

- Winterer, G., Egan, M., Raedler, T., Sánchez, C., Jones, J., Coppola, R., & Weinberger, D. (2003). P300 and genetic risk for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 1158-1167.
- Wood, S., Pantelis, C., Velakoulis, D., Yücel, M., Fornito, A., & McGorry, P. (2008). Progressive changes in the development toward schizophrenia: Studies in subjects at increased symptomatic risk. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(2), 322-329.
- Woodberry, K., Giuliano, A., & Seidman, L. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: A meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, *165*(5), 579-587.
- Youn, T., Park, H., Kim, J., Kim, M., & Kwon, J. (2003). Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: Equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. *Schizophrenia Research*, *59*(2-3), 253-260.
- Yung, A., & McGorry, P. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, *22*, 353-370.
- Yung, A., McGorry, P., McFarlane, C., Jackson, H., Patton, G., & Rakkar, A. (1996). Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *22*, 283-303.
- Yung, A., Phillips, L., & McGorry, P. (1998). Prediction of psychosis, a step towards indicated prevention of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *172*(33), 14-20.
- Yung, A., Phillips, L., McGorry, P., Ward, J., Donovan, K., & Thompson, K. (2002). *Comprehensive assessment of at risk mental states (CAARMS)*. Melbourne.
- Yung, A., Phillips, L., Yuen, H., Francey, S., McFarlane, C., Hallaren, M., & McGorry, P. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high risk (prodromal) group. *Schizophrenia Research*, *60*, 21-32.
- Yung, A., Phillips, L., Yuen, H., & McGorry, P. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra-risk group: Psychopathology and clinical features. *Schizophrenia Research*, *67*, 131-142.
- Zanillo, A., Curtis, L., Badan Ba, M., & Merlo, M. (2009). Working memory impairments in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, *169*, 10-18.

VII. ANEXOS

1. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA "MVS"
LABORATORIO DE PSICOLOGIA EXPERIMENTAL

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

"ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS Y ELECTROFISIOLÓGICAS EN SUJETOS EN RIESGO CLÍNICO DE DESARROLLAR ESQUIZOFRENIA"

INVESTIGADORES RESPONSABLES: M. en C. Yaneth Rodríguez, Dr. Camilo de la Fuente. Departamento de Neuropsicología y Grupos de Apoyo y Laboratorio de Psiquiatría Experimental del INNNMVS.

Se le ha pedido que participe en este estudio porque usted ha presentado un primer episodio de esquizofrenia, o se encuentra en riesgo de desarrollarla, de acuerdo con un médico especialista del Instituto.

Su participación es **completamente voluntaria**. Lea la siguiente información y pregunte todo lo que no entienda o lo que le genere alguna duda.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito de este estudio es conocer si las personas en riesgo de desarrollar esquizofrenia muestran alteraciones en las funciones mentales. Para lograrlo se le aplicarán una serie de pruebas neuropsicológicas y un estudio electrofisiológico.

PROCEDIMIENTO

Si su participación en este estudio es voluntaria y usted firma el consentimiento, le pediremos lo siguiente.

Evaluación neuropsicológica

Usted se someterá a varias pruebas psicológicas en las que tendrá que contestar usando lápiz y papel. Estas pruebas pueden durar hasta 75 minutos. Usted podrá tener oportunidad de descansar si es necesario durante este periodo.

Evaluación electrofisiológica

Usted realizará una prueba de atención mientras se registra la actividad eléctrica de su cerebro a través de electrodos colocados en su cabeza. Este estudio no representa ningún riesgo para su salud y tardará alrededor de 40 minutos.

POSIBLES RIESGOS O MALESTARES

Es posible que durante la aplicación de los procedimientos usted se canse, se aburra o se sienta frustrado. En ese caso podrá descansar para continuar más tarde con el estudio.

PRIVACÍA Y CONFIDENCIALIDAD

Su identidad en el estudio y los resultados no serán informados a nadie sin su consentimiento previo. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en alguna reunión científica, la información que se proporcione no revelará su identidad.

PARTICIPACIÓN Y ABANDONO

Su participación en este estudio es voluntaria. Si en algún momento decide ya no continuar en el estudio tiene derecho de abandonarlo.

COSTOS

Debido a que este estudio es un proyecto de investigación, no tendrá costo alguno, ni se le proporcionará ayuda económica.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Si usted tiene alguna duda o comentario acerca de este estudio, puede contactar a la Dra. Yaneth Rodríguez al teléfono 5606 3822 ext. 2016. En su defecto, acudir al Departamento de Neuropsicología y Grupos de Apoyo, ubicado en el primer piso del Edificio de Sociomedicina del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", el cual se encuentra en Insurgentes Sur 3877 Col. La Fama, Tlalpan, C.P. 14269.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

He leído la información arriba proporcionada. Me han brindado la oportunidad de hacer preguntas, las cuales han sido contestadas satisfactoriamente, y me han dado una copia de esta forma.

AL FIRMAR ESTA FORMA, ACEPTO PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN EL ESTUDIO DESCRITO

Firma del Investigador Principal: _____

Nombre y Firma del Sujeto: _____

Testigo

Testigo

Nombre y firma

Nombre y firma

Fecha _____