



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

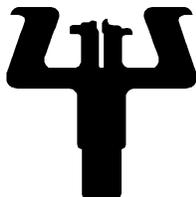
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

“EVALUACIÓN DEL FILTRADO SENSORIAL A PARTIR DE LA ONDA P50 EN PACIENTES DE PRIMER EPISODIO EN ESQUIZOFRENIA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A:
JERZEBERE COPCA GUTIÉRREZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. CÉSAR CASASOLA CASTRO
REVISOR DE TESIS: DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL



® Facultad
de Psicología

MÉXICO, D.F.

MARZO 2010.



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

A mis padres por enseñarme que cada decisión de mi vida tiene una consecuencia, por regalarme la capacidad de decidir el camino que me diera más frutos y por amarme como lo hicieron. Gracias por acompañarme cada día de mi vida en mis recuerdos. Los amo también.

A mis hermanas por toda la felicidad que me han dado y porque me han hecho sentir siempre parte de su vida. No me alcanzará la vida para agradecerles.

A mi nueva hermana y amiga "Yoyis" por prestarme su hombro y su tiempo en los momentos difíciles.

***A mis cuñados porque han sido sustento importante para nuestra familia. Y por las múltiples formas en las que me han demostrado su cariño.
A mis pequeñitas hermosas para las que no me alcanzarían estas hojas, gracias por sus sonrisas, sus abrazos y sus besos. Las amo.***

***A "Bicho" por crecer conmigo, por compartir su vida su corazón, su inteligencia y su bondad. Espero compartir muchos logros más contigo.
Te amo.***

A la familia Belmont por abrirme las puertas de su casa y por su cariño.

A mis amigos y amigas por los ánimos, la comprensión, los hombros para llorar, las sonrisas, las carcajadas y los abrazos. Las y los quiero.

Al Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente", al Dr. César Casasola Castro, Dr. Rogelio Apiquián, Dra. Josefina Ricardo, Lic. Rodolfo Solís, Mtra. Itzel Galán, Lic. Azalea Reyes, Dra. María García Anaya y a la Lic. Ana Fresán.

ÍNDICE

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	6
2. ESQUIZOFRENIA	9
2.1. Características y sintomatología de la esquizofrenia	12
2.1.1. Epidemiología.....	12
2.1.2. Síntomas de esquizofrenia.....	12
2.1.3. Subtipos de esquizofrenia.....	15
2.2. Diagnóstico y curso de la enfermedad	16
2.3. Etiología	20
2.3.1. Factores genéticos.....	20
2.3.1.1. Endofenotipos.....	22
2.3.2. Factores ambientales.....	24
2.3.3. Factores neuroanatómicos.....	25
2.3.4. Factores neuroquímicos.....	27
3. POTENCIALES RELACIONADOS A EVENTOS Y ESQUIZOFRENIA	35
3.1. Potenciales Relacionados a Eventos (PRE)	35
3.2. PRE auditivos y esquizofrenia	39
3.3. El potencial P50	41
3.4. Filtrado sensorial y el paradigma de supresión del P50	42
3.4.1. Bases neurobiológicas del filtrado sensorial.....	45
4. JUSTIFICACIÓN	46
5. OBJETIVOS	48
5.1. Objetivos específicos	48
5.2 Hipótesis	49

6. MÉTODO	49
6.1. Diseño del estudio y muestra	49
6.2. Criterios de selección	50
6.3. Instrumentos y materiales	51
6.4. Procedimiento	54
6.5. Análisis de resultados	56
6.6. Consideraciones éticas	58
7. RESULTADOS	59
7.1. Características sociodemográficas de los pacientes	59
7.2. Características clínicas de los pacientes	61
7.3. Potenciales Relacionados con Eventos	61
7.3.1 .Características de los PRE en los sujetos control.....	63
7.3.2 Características de los PRE en los pacientes.....	64
7.3.3 Comparación del P50 entre controles y pacientes.....	65
7.3.4 Análisis del índice de supresión.....	68
7.3.5 Correlaciones.....	68
8. DISCUSIÓN	69
9. CONCLUSIONES	75
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
11. ANEXO	92

RESUMEN

La esquizofrenia es un desorden cerebral crónico, severo e incapacitante. En la actualidad se sabe que el 1.0% de la población mundial padece este trastorno. La esquizofrenia comprende la alteración profunda de distintos sistemas funcionales en el individuo, incluyendo los procesos cognoscitivos. Se ha propuesto que durante la esquizofrenia se presenta un déficit en la capacidad del sujeto para filtrar la información sensorial y responder adecuadamente a ella. Sin embargo, este fenómeno ha sido poco estudiado en etapas tempranas de la enfermedad o previo al inicio de la misma.

El objetivo de la presente investigación fue analizar el proceso de filtrado sensorial, con la finalidad de responder al cuestionamiento inicial sobre la existencia de diferencias en dicho proceso entre sujetos esquizofrénicos y sujetos sanos. El estudio se realizó en 18 sujetos mexicanos con diagnóstico de primer episodio esquizofrénico, empleando para ello el registro electrofisiológico de los potenciales evocados auditivos. Específicamente, se evaluaron los cambios en el potencial evocado de latencia media P50 mediante el paradigma de supresión de la onda P50 por doble pulso. Los resultados fueron comparados con los obtenidos de un grupo control, constituido por 11 sujetos sanos, con la misma distribución por sexo y sin historial de trastorno psiquiátrico. Adicionalmente, se analizaron las características socio-demográficas de ambos grupos y la sintomatología clínica en los pacientes.

Con respecto a los resultados socio-clínicos, los pacientes esquizofrénicos obtuvieron valores más bajos en variables asociadas al desarrollo personal, escolar, laboral y un 72% de ellos presentaron una sintomatología de tipo paranoide. Los resultados electrofisiológicos mostraron que el grupo control presentó una supresión significativa de la onda P50 en respuesta al segundo estímulo con respecto al primero ($Z = -2.8, p < 0.05$), lo cual no ocurrió en el grupo de primer episodio de esquizofrenia. La amplitud del P50 en respuesta al segundo pulso, fue significativamente mayor ($Z = 2.5, p < 0.05$) en el grupo de pacientes comparado con el de los sujetos sanos.

Los resultados de esta investigación refuerzan los obtenidos por diversos autores con respecto al déficit en el filtrado sensorial observado en sujetos con esquizofrenia. Además, al haber sido realizada durante el primer episodio de esquizofrenia, permitió disminuir el sesgo en los resultados por el efecto del uso de fármacos.

1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica severa de tipo crónico e incapacitante para las personas que la padecen (National Institute of Mental Health, 2007). Según la Organización Mundial de la Salud (2010), la esquizofrenia afecta a siete de cada mil individuos con una edad entre los 15 y los 35 años, lo que se traduce, de acuerdo a la población mundial actual (2010), en 24 millones de personas, aproximadamente. Actualmente existe un consenso con respecto a los síntomas que acompañan a un diagnóstico de esquizofrenia, los cuales se han clasificado en tres tipos: positivos, negativos y cognitivos (Peralta y Cuesta, 2001; American Psychiatric Association, 2004). La esquizofrenia es un trastorno complejo, los síntomas de esta enfermedad se han asociado con diversas alteraciones neurocognitivas (percepción, atención, memoria, resolución de problemas y algunos aspectos del lenguaje) y déficits en la interacción social (Foster, 2003a), así como distintos factores de riesgo, entre los cuales se han observado aspectos genéticos, neuroquímicos, neuroanatómicos y electrofisiológicos, incluso se han referido vínculos entre un neurodesarrollo anormal y la aparición de la enfermedad o entre alteraciones obstétricas (exposición al virus de la influenza o desnutrición durante el embarazo) y el inicio del primer episodio de esquizofrenia (Lewis y Lieberman, 2000; Foster, 2003a). Uno de los aspectos en los que se ha puesto especial interés es en el estudio de los procesos cognoscitivos de los pacientes esquizofrénicos. Al respecto, se han referido importantes anormalidades en los procesos de atención y percepción, estas anormalidades se han atribuido a una capacidad deficiente en el filtrado de la información sensorial. Para el estudio de este fenómeno han sido consideradas de utilidad las medidas psicofisiológicas, las cuales no sólo han servido en el descubrimiento de estos déficits sino que permiten la obtención de parámetros o características delimitantes entre un sujeto con esquizofrenia y un sujeto sano (Heinrichs, 2004). Las medidas psicofisiológicas incluyen el registro electrofisiológico de los potenciales auditivos relacionados a eventos (PRE), estas respuestas cerebrales comprenden al potencial de latencia media P50 cuyo origen

se ha asociado con el hipocampo. Este potencial ha sido relacionado directamente al filtrado sensorial y se ha estudiado a través de un paradigma denominado supresión del potencial evocado auditivo P50 o paradigma de condicionamiento-prueba del P50 (Eccles, 1969), el cual consiste en presentar un par de estímulos auditivos; “clicks” separados por un intervalo de 500 milisegundos (ms), mientras se registra el componente P50 generado por cada estímulo. Se ha encontrado en sujetos esquizofrénicos una menor supresión en respuesta al segundo “click”, lo que se ha interpretado como un déficit en el filtrado sensorial (Boutros et al., 2004).

Se ha sugerido que los cambios en el componente P50 representan uno de los descubrimientos más confiables de las neurociencias en relación a los marcadores neurobiológicos de la esquizofrenia (Bramon et al., 2004). Es por eso que las investigaciones realizadas acerca del P50 resultan de utilidad en el diagnóstico y el conocimiento de la vulnerabilidad de cada sujeto para desarrollar la enfermedad (Lewis y Lieberman, 2000).

Uno de los aspectos importantes en la obtención del P50 en pacientes psiquiátricos es el tiempo de evolución de la enfermedad, pues se ha sugerido que el uso de neurolépticos podría influir en la latencia y la amplitud de la onda P50 (Nagamoto, 1999). Por esta razón, es importante la evaluación del P50 en pacientes que se encuentren en el primer episodio de la enfermedad y de forma previa a cualquier tratamiento farmacológico. Además de ello, los estudios en primer episodio permiten eliminar el efecto de la cronicidad y hospitalización, facilitan la evaluación del curso del padecimiento y permiten identificar factores biológicos, sociales y clínicos relacionados a la etiología y psicopatología de la enfermedad (Darrell, 1992). Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación fue estudiar el filtrado sensorial, a través del análisis de la supresión de la onda P50, en pacientes con diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia; libres de tratamiento farmacológico y comparar los resultados obtenidos con respecto a un grupo control sin antecedentes de padecimiento psiquiátrico, con la finalidad de responder a la pregunta inicial sobre la existencia de diferencias entre ambos grupos.

Los objetivos de esta investigación fueron: (i) comparar las características socio-clínicas entre un grupo de pacientes con primer episodio de esquizofrenia y un grupo de sujetos sanos y (ii) analizar el proceso de filtrado sensorial a través del índice de supresión del potencial evocado auditivo P50 durante el paradigma de condicionamiento-prueba (Eccles, 1969).

Aunque en repetidas ocasiones se han dirigido estudios acerca de la supresión de la onda P50 existen muy pocas investigaciones llevadas a cabo en sujetos que se encuentren en un primer episodio de esquizofrenia. Por lo cual, esta investigación podría considerarse pionera en la evaluación del filtrado sensorial, a partir de la supresión de la onda P50 en una muestra de pacientes esquizofrénicos mexicanos con diagnóstico de primer episodio.

2. ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un desorden cerebral crónico, severo e incapacitante que ha estado presente a lo largo de la historia humana (National Institute of Mental Health, 2007), así lo demuestran diversos registros sobre su sintomatología en civilizaciones antiguas. Inscripciones del antiguo pueblo egipcio, describieron la aparición de la enfermedad en el año 2000 a.C. Seiscientos años después (1400 a.C.), los hindúes ya habían descrito el trastorno en el *Atharva Veda* (Bloomfield, 1897).

En China se encontró un antiguo texto titulado *El clásico sensacional de medicina interna del emperador*, escrito aproximadamente en el año 1000 a.C., el cual describía síntomas correspondientes a la locura, la demencia y los ataques epilépticos (Wen, 1966). En Grecia, Hipócrates, discípulo de Alcmeón, descartó la idea de la psicosis como consecuencia de una posesión demoníaca, sugiriendo que su origen se encontraba en el cerebro (Carlsson, 2001).

En los siglos I y II d.C., se desarrollaron clasificaciones más exactas de perturbaciones psicológicas (Zilborg y Henry, 1941) y no fue hasta después del siglo XVIII que inició una descripción de este tipo de síntomas como un estado mental anormal. Philippe Pinel (1801), médico francés, fue el primero en distinguir una “demencia psicológica” deteriorante de otros estados incluyendo idiotez, manía y melancolía.

Jean Etienne Esquirol (1838), alumno de Pinel, definió una alucinación como una sensación percibida como real, para la que no hay un objeto externo capaz de estimular los sentidos. Asimismo, describió un síndrome similar a la esquizofrenia paranoide que denominó “monomanía” (Esquirol, 1845). En adición a la identificación de síntomas, a finales del siglo XIX, Benedict Augustin Morel (1890), en su *Tratado de enfermedad mental*, fue el primero en usar el término de “demencia precoz”, diferenciándola de la “idiotez”, a partir de la idea de que la primera era consecuencia de una condición que aparecía en la vida temprana, mientras que la segunda podía aparecer más tarde y ser potencialmente reversible. También postuló que algunas de estas condiciones patológicas podrían

ser hereditarias y/o el reflejo de una forma de degeneración familiar. Otros síntomas complejos incluían los estados delirantes y paranoides como los descritos por Vogel en 1764 (Miller, 1993). En 1868, Kahlbaum describió un patrón de tensión motora anormal al que llamó catatonia (Theocharis, 2005).

En 1878, Emil Kraepelin integró diversos fenómenos clínicos dentro de un sistema de clasificación. La formulación de su síntesis incluía la identificación de “demencia precoz”, para referirse a la entidad clínica que conocemos ahora como esquizofrenia (Arieti, 1959). Más adelante, describiría cuatro tipos de demencia precoz: paranoide, hebefrénica, catatónica y simple. Los pacientes paranoides exhibían delirios de persecución, los hebefrénicos comportamiento absurdo, los catatónicos, síntomas motores como incremento del tono muscular y posturas sostenidas y, finalmente, el subtipo simple, en el que observó apatía y aislamiento social (Kraepelin, 1919).

Para el siglo XX, el primero en utilizar el término “esquizofrenia” fue Eugen Bleuler (Andreasen, 1997). La esquizofrenia es la ruptura o fraccionamiento (“esquizo”) de diferentes funciones psíquicas (“frenia”). Bleuler, objetó la concepción kraepeliana de que la esquizofrenia en todos los casos debía incluir un curso degenerativo, así como un inicio temprano (Foster, 2003a) y dividió los síntomas de la esquizofrenia en dos categorías amplias: síntomas fundamentales y accesorios. Los síntomas fundamentales eran aquellos que ocurrían únicamente en la esquizofrenia y los síntomas accesorios aquellos que la esquizofrenia compartía con otros trastornos. Dentro de los síntomas fundamentales de la esquizofrenia caracterizó el afecto embotado, pérdida de asociaciones, pérdida de la volición, alteración de la atención, ambivalencia y autismo; las alucinaciones y los delirios quedaron caracterizados como síntomas accesorios (Andreasen, 1997).

Ni Kraepelin ni Bleuler utilizaron los términos de síntomas positivos y negativos. El autor más prominente en este tema fue Hughlings-Jackson en 1931 (Berrios, 1985), quien consideraba que algunos síntomas representaban una pérdida relativa de funcionamiento (síntomas negativos), mientras que los síntomas positivos, como los delirios y las alucinaciones, representaban una exageración del funcionamiento normal. Su concepción estaba influenciada por las ideas

darwinianas de la evolución y por ello, consideró los síntomas positivos como resultado de aberraciones en los sustratos cerebrales primitivos que por alguna razón no eran monitoreados por las funciones corticales más altas; mientras que los síntomas negativos, relacionados con la pérdida de funcionamiento, los asoció con una pérdida neuronal (Andreasen, 1997).

En 1959, Kurt Schneider distinguió jerárquicamente los síntomas de esquizofrenia, considerando como “síntomas de primer grado” las siguientes condiciones:

- Escuchar pensamientos en voz alta.
- Extracción e inserción de pensamientos por otras personas o medios de comunicación.
- Escuchar voces irreales comentando el comportamiento del paciente.
- Alucinaciones somáticas.
- Impresión de que los pensamientos están siendo controlados desde el exterior.

En ese momento, se consideraba suficiente para diagnosticar esquizofrenia la presencia de, por lo menos, un síntoma de primer grado, en ausencia de alguna otra enfermedad orgánica, un trastorno afectivo persistente o intoxicación por drogas (Theocharis, 2005).

Los síntomas secundarios incluían otras formas de alucinaciones, cambios de estado de ánimo depresivo o eufórico, “embotamiento emocional”, confusión e ideas delirantes repentinas. Cuando los síntomas de primer grado estaban ausentes, la esquizofrenia podía ser diagnosticada con un número considerable de síntomas de segundo grado.

Los criterios schneiderianos fueron criticados por inespecíficos, pero aun así se incorporaron como herramientas diagnósticas en sistemas clasificatorios como los *Criterios de Investigación Diagnóstica (RDC)* y el *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales* en su tercera versión DSM-III, cuya publicación tuvo lugar en 1980 (American Psychiatric Association, 2000; Carlsson, 2001). En la versión del *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV)* publicada en 1994, se clasificó a la esquizofrenia como un trastorno psiquiátrico, junto con otros trastornos como el delirante y el esquizoafectivo (APA, 1994).

2.1. Características y sintomatología de la esquizofrenia

2.1.1. Epidemiología.

Los reportes sobre la prevalencia de la esquizofrenia son variables; en algunos casos se ha sugerido que hasta el 1.0 % de la población mundial la padece (Picchioni y Murray, 2007). De acuerdo a los datos señalados en el 2008 por la Organización Mundial de Salud (WHO, por sus siglas en inglés), la esquizofrenia afecta a 7/1000 individuos de la población mundial entre los 15 y los 35 años de edad, lo que se calcula en aproximadamente 24 millones de personas alrededor del mundo en este rango de edad. Aunque la incidencia es baja (3/10,000), la prevalencia es alta debido a su cronicidad (WHO, 2008).

En un metanálisis realizado por Saha et al. (2005), en el que se analizaron un total de 1,721 estimados de prevalencia de esquizofrenia tomados de 188 estudios provenientes de 46 países, se encontró una media de prevalencia de 4.6/1000 habitantes, 7.2/1000 individuos susceptibles en algún momento de sus vidas y finalmente, 4.0/1000 individuos que viven con esquizofrenia en un momento dado.

2.1.2. Síntomas de esquizofrenia.

Actualmente, los síntomas de la esquizofrenia se agrupan en tres amplias categorías: los síntomas positivos, los síntomas negativos y los síntomas cognoscitivos (NIMH, 2007). Las características de las diferentes categorías de los síntomas de la esquizofrenia se refieren a continuación.

Síntomas positivos. Los síntomas positivos más comunes son las alucinaciones, los delirios, desorganización del pensamiento y lenguaje y desórdenes del movimiento (NIMH, 2007). Estos síntomas pueden definirse de la siguiente manera (APA, 2004):

Ideas delirantes: son creencias erróneas que habitualmente implican una mala interpretación de las percepciones o las experiencias, cuyo contenido puede incluir diversos temas (persecución, autorreferencia, somáticos, religiosos o grandiosos).

Alucinaciones: una alucinación es una percepción falsa al no corresponder a ningún estímulo físico externo, sin embargo, la persona siente esa percepción como real. Las alucinaciones pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial. Las auditivas son las más habituales y son experimentadas generalmente como voces, conocidas o desconocidas, y son percibidas como distintas de los pensamientos de la propia persona.

Pensamiento desorganizado: las inferencias acerca del pensamiento están basadas en el lenguaje del sujeto. El lenguaje de los sujetos con esquizofrenia puede presentar diversas formas de desorganización, como saltar de un tema a otro, pérdida de asociaciones o tangencialidad.

Comportamiento desorganizado: incluye conducta infantil, agitación, incapacidad de organizarse y de mantener la higiene personal.

Comportamientos motores catatónicos: incluyen inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida la flexibilidad cética) o estupor, actividad motora excesiva que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos, negativismo extremo (resistencia inmotivada a todas las ordenes o mantenimiento de una postura rígida en contra de intentos de ser movido), mutismo, adopción de posturas extrañas, movimientos estereotipados, manierismos o muecas exageradas, ecolalia y ecopraxia.

Síntomas negativos. Como opuestos a los síntomas positivos que aparecen al inicio de la enfermedad, los síntomas negativos reflejan la desaparición de ciertas habilidades, emociones y motivaciones que están normalmente presentes en individuos sanos. Los síntomas negativos de la psicosis se mencionan a continuación (APA, 2004):

Aplanamiento afectivo: se caracteriza por una disminución de la capacidad emocional unida a un empobrecimiento de la expresión de emociones y el estado afectivo. Se manifiesta en aspectos del comportamiento como expresión facial inmutable, disminución en los movimientos espontáneos y ademanes expresivos, escaso contacto visual, mirada extraviada, incongruencia afectiva (el afecto

expresado es inapropiado, risa inadecuada, ausencia de inflexiones vocales y de prosodia en el lenguaje).

Alogia: es el término acuñado para referirse al empobrecimiento del pensamiento y de la cognición. Los pacientes con alogia tienen procesos de pensamientos que parecen vacíos, rígidos o lentos. Puesto que el pensamiento no puede ser observado directamente, este rasgo se infiere del lenguaje del paciente. Las manifestaciones principales de alogia son: pobreza de contenido en el lenguaje, bloqueo o interrupción del curso del lenguaje y latencia incrementada para proporcionar una respuesta.

Abulia –Apatía: la abulia se manifiesta como una falta de energía, de interés o iniciativa. A diferencia de la falta de energía de la depresión, en la esquizofrenia es relativamente crónica y normalmente no está acompañada de una afectividad triste. Se observan problemas en el aseo, la higiene y el autocuidado; falta de persistencia en el trabajo, escuela o cualquier otra área funcional. Existe un sentimiento de cansancio y lentitud, junto con una propensión al agotamiento físico y mental.

Otros síntomas negativos, como la anhedonia, están asociados a la esquizofrenia aunque también se asocian con otros trastornos. La anhedonia (relacionada con insociabilidad) es la dificultad para experimentar interés o placer por las actividades normalmente consideradas placenteras o las actividades que anteriormente disfrutaba el sujeto.

Síntomas cognitivos. Los síntomas cognitivos incluyen el deterioro de la atención, dificultades en el procesamiento de la información, la asociación lógica y el aprendizaje en serie; pobreza ideativa (dificultad para elaborar nuevas ideas) y trastorno de las funciones ejecutivas (planificar, secuenciar, priorizar, mantener la atención en una tarea y adaptarse a los cambios) (Peralta y Cuesta, 2001). También se han encontrado déficits significativos específicos en pruebas que exploran percepción visual, memoria verbal, memoria visoespacial y recuerdo libre así como lentificación de los procesos cognitivos, alteración en la capacidad de abstracción, comprensión, cálculo y manejo de información (Servat et al., 2005).

Estudios realizados con la Escala de Inteligencia de Wechsler (WAIS) y el test de Wisconsin en sujetos esquizofrénicos, muestran una relación inversa entre el nivel de patología y el funcionamiento intelectual, es decir, a mayor gravedad de los síntomas menor rendimiento en el WAIS; la aplicación del test de Wisconsin mostró deficiencias importantes de aprendizaje lo que ha sido relacionado con una incapacidad para beneficiarse de la retroalimentación externa y de la experiencia de actividades que implican formación de conceptos (Galindo et al., 1997).

Se han descrito diversos tipos de atención afectados en esquizofrenia: el de *arousal* o alerta, el sistema de atención posterior o atención selectiva y el sistema atencional anterior, que nos proporciona la capacidad de atención deliberada o atención ejecutiva (Salgado-Pineda et al., 2003)

2.1.3. Subtipos de esquizofrenia.

La esquizofrenia se divide en 5 subtipos: paranoide, desorganizada, indiferenciada, residual y catatónica. De acuerdo al DSM-IV, los subtipos de esquizofrenia se caracterizan por diferentes síntomas, los cuales se muestran en la Tabla 1.

Subtipos de esquizofrenia y síntomas característicos

Subtipo	Características
Paranoide	<p>a. Preocupación por una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.</p> <p>b. No hay lenguaje desorganizado, ni comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada.</p>
Desorganizado	<p>a. Lenguaje desorganizado.</p> <p>b. Comportamiento desorganizado.</p> <p>c. Afectividad aplanada o inapropiada.</p>
Catatónico	<p>a. Inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida la flexibilidad cética) o estupor</p> <p>b. Actividad motora excesiva (que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos).</p> <p>c. Negativismo extremo (resistencia aparentemente inmotivada a todas las órdenes o mantenimiento de una postura rígida en contra de los intentos de ser movido) o mutismo.</p> <p>d. Peculiaridades del movimiento voluntario manifestadas por la adopción de posturas extrañas (adopción voluntaria de posturas raras o inapropiadas), movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas llamativas.</p> <p>e. Ecolalia y ecopraxia.</p>
Indiferenciada	<p>a. Tipo de esquizofrenia en la que están presentes los síntomas del criterio A del DSM-IV (ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o desorganizado y síntomas negativos), pero que no cumple los criterios para el tipo paranoide, desorganizado o catatónico.</p>
Residual	<p>a. Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.</p> <p>b. Hay manifestaciones continuas de la alteración como lo indica la presencia de síntomas negativos o de dos o más síntomas enumerados en el criterio A del DSM-IV, presentes de una forma atenuada.</p>

Tabla 1. Subtipos de esquizofrenia. (Adaptado del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales Texto Revisado, APA, 2000).

2.2. Diagnóstico y curso de la enfermedad

Actualmente, el diagnóstico de la esquizofrenia se realiza a través de cuestionarios y entrevistas llevadas a cabo por un clínico experimentado. No obstante, cualquier método clínico de este tipo es vulnerable, debido a que no hay un solo síntoma que sea característico y exclusivo de la esquizofrenia, por lo tanto, el diagnóstico de esquizofrenia deriva de la presencia y duración de un conjunto de síntomas detallados en manuales de diagnóstico clínico.

Uno de estos manuales clínicos es el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV), de acuerdo con el cual el diagnóstico de la esquizofrenia se basa en los siguientes criterios (APA, 2004):

A. Síntomas característicos: dos o más de los siguientes síntomas, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si los síntomas han sido tratados con éxito anteriormente).

1. Ideas delirantes
2. Alucinaciones
3. Lenguaje desorganizado
4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
5. Síntomas negativos

Sólo se requiere un síntoma del criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto o si dos o más voces conversan entre ellas.

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, las relaciones interpersonales o el auto cuidado, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en alcanzar el nivel esperado de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. Duración: persisten signos continuos de alteración durante al menos 6 meses. Dicho periodo debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si los síntomas se han tratado con éxito anteriormente) 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 dos o más síntomas de la lista del criterio A presentes de forma atenuada (p. Ej. creencias raras, experiencias perceptivas inhabituales).

D. Exclusión de 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 que: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor,

maniaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa y 2) los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los 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 algunas sustancias (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: si existe historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Habitualmente, el inicio de la esquizofrenia ocurre en los hombres entre la adolescencia tardía y los inicios de la segunda década de la vida; mientras que en las mujeres aparece entre la mitad de la segunda década de la vida y el comienzo de la tercera. Es poco frecuente el inicio anterior a la adolescencia o después de los 45 años y hasta ahora las investigaciones han encontrado que afecta de igual manera a hombres y mujeres (Mueser y McGurk, 2004).

En relación al curso de la enfermedad, los episodios psicóticos se caracterizan por las siguientes fases (APA, 2004; Ministerio de salud, 2005; Tonmoy y Phil, 2006):

1. Fase premórbida: abarca un periodo de funcionamiento normal, la persona puede experimentar eventos que contribuyen al desarrollo subsecuente de la enfermedad, incluyendo complicaciones en el embarazo durante el periodo pre y perinatal y/o estrés familiar durante la infancia y la adolescencia.

2. Fase prodrómica: en la fase prodrómica se desarrollan algunos cambios en el funcionamiento global premórbido de la persona mismos que se mantienen hasta el inicio de los primeros síntomas psicóticos evidentes. En promedio la fase prodrómica dura entre dos y cinco años; el paciente puede experimentar daño

funcional y síntomas no específicos de esquizofrenia como trastornos en el sueño, irritabilidad, ansiedad, depresión, pobre concentración, fatiga, alteraciones conductuales como el deterioro en la función social, aislamiento social y síntomas psicóticos como anormalidades perceptuales, ideas de referencia y suspicacia.

3. Primer episodio psicótico: puede ser precipitado o insidioso en su inicio. La fase psicótica progresa a través de una fase aguda, una fase de estabilización y una fase de recuperación.

a) Fase aguda: presencia de síntomas psicóticos floridos como delirios, alucinaciones, y pensamiento desorganizado. Los síntomas negativos llegan a ser más severos y los pacientes no son capaces de hacerse cargo de ellos mismos.

b) Fase de estabilización: ocurre entre los 6 y los 18 meses después del tratamiento de la fase aguda. Los síntomas negativos y positivos residuales pueden estar presentes, aunque menos severos que en la fase aguda; algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos, mientras que otros pueden experimentar síntomas no psicóticos como tensión, ansiedad, depresión e insomnio (Ministerio de salud, 2005)

c) Al periodo siguiente a la fase de recuperación del primer episodio y los 5 años posteriores a éste, se le conoce como “curso temprano”. Si los pacientes experimentan deterioro en síntomas y/o funcionamiento, es más probable que ocurra una recaída durante este momento. Usualmente, a la recaída le precede un periodo prodrómico en el que síntomas no psicóticos seguidos de perturbación emocional y posteriormente síntomas psicóticos, se desarrollan en un periodo de 4 semanas. El resultado a largo plazo de esquizofrenia, varía a lo largo de un continuo entre una recuperación razonable y una total incapacidad (Woods et al., 2001; McGorry et al., 2002; Zipursky et al., 2003; APA, 2004; Ministerio de salud, 2005; Tonmoy y Phil, 2006).

2.3. Etiología

La esquizofrenia es un trastorno multifactorial de complejidad extraordinaria. Gran parte del estudio etiológico de la esquizofrenia se ha centrado en los factores de riesgo, bajo la consideración de que éstos pueden aportar información sustantiva sobre las causas de la enfermedad. Los factores de riesgo genético parecen fundamentales como agentes causales de la esquizofrenia, sin embargo, no se puede omitir la participación de diversos factores de riesgo ambiental. Los factores de riesgo ambiental, tanto psicosociales como biológicos, pueden interactuar con la vulnerabilidad genética de la esquizofrenia incrementando su riesgo (Lewis y Lieberman, 2000; Foster, 2003b).

2.3.1. Factores genéticos

El estudio genético de la esquizofrenia se basa en los hallazgos derivados de estudios en gemelos y de adopción (Gottesman y Erlenmeyer-Kimling, 2001). Las tasas de concordancia para la esquizofrenia son más altas en gemelos monocigóticos que en dicigóticos. Los estudios de adopción han demostrado que los familiares en primer grado de sujetos con esquizofrenia tienen un riesgo sustancialmente elevado para desarrollar la enfermedad. La concordancia para la enfermedad en gemelos idénticos (que comparten el 100% de su material genético, contra el 50% de los gemelos dicigóticos), es 3 ó 4 veces mayor a la concordancia en gemelos dicigóticos. El gemelo idéntico que no desarrolla la enfermedad tiene el mismo riesgo de transmitirla que el gemelo que sí la desarrolla, lo cual no es cierto para los gemelos dicigóticos (Gottesman y Erlenmeyer-Kimling, 2001). A pesar de numerosos datos que sugieren la importancia de los factores genéticos en la etiología de la esquizofrenia, la existencia de una discordancia sustancial en la frecuencia en gemelos monocigóticos indica también la importancia de los factores ambientales (Gottesman y Gould, 2003).

En el ámbito de genética molecular se ha encontrado que la esquizofrenia es una enfermedad que no sigue un patrón de herencia mendeliano (no depende de la

presencia de un único gen mutado) por ello, se han propuesto dos modelos que se ajustan a la segregación de la enfermedad en una familia: 1) un gen de efecto mayor de herencia recesiva más la participación de dos o tres genes de efecto menor y la interacción con el ambiente, o 2) muchos genes de efecto menor más la interacción con el ambiente (Raventós, 2003).

En tamizajes genómicos, las regiones más significativas se han localizado en 1q, 5p, 5q, 6q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q y 18p (Prasad et al., 2002; Cowan et al., 2002). Walss-Bass et al. (2002), realizaron un estudio en la población costarricense que apoya los resultados encontrados en el cromosoma 8p, 13q y 18p. Lewis (2003), confirmó algunos de estos resultados en los tamizajes hechos a todo el genoma. Los resultados en los cromosomas 6p, 8p y 13q, son especialmente interesantes en virtud de que dentro de la región señalada se han identificado genes que presentan polimorfismos asociados a la enfermedad (Harrison y Owen, 2003; McGuffin, 2003) como: i) *Disbindina* (DTNBP) (Straub et al., 2002; Schwab et al., 2003), ii) *Neuroregulina 1* (Stefansson, 2002, 2003; Collier y Li, 2003) y iii) *G72* (Chumakov, 2002).

Muchas de estas regiones pueden contener la variante de un gen contribuyendo a la enfermedad en poblaciones ligadas. Esto sugiere que muchos genes pueden interactuar en el trastorno, pero que no todas las variantes de los genes de ese "locus" pueden presentarse en un solo individuo. Además, el polimorfismo actual, presente en cualquier gen, puede resultar en diferencias en la expresión genética entre sujetos que pueden también ser afectados por otros genes y factores ambientales. Algunas variantes pueden manifestarse en el desarrollo temprano y algunas durante la pubertad o la post-pubertad (Leonard et al., 2002).

Los genes DISC 1 y DISC 2, se han asociado también a la esquizofrenia. Las investigaciones han mostrado que el gen DISC 1 desempeña un papel importante en el sistema nervioso, mientras que el DISC 2 funciona como regulador en la expresión del DISC 1 (Millar et al., 2004). Con base en estos hallazgos, diferentes grupos de investigación han evidenciado correlaciones entre el gen DISC1, la migración neuronal (Brandon et al., 2004) y procesos cognitivos como el aprendizaje, la memoria y el estado de ánimo (Porteous, 2006). Algunos alelos

específicos del DISC1 se han asociado con el riesgo de padecer esquizofrenia (Hodgkinson et al., 2004). Específicamente el haplotipo DISC1/TRAX con el deterioro en la memoria a corto y largo plazo, así como con la reducción de la materia gris prefrontal en los pacientes (Cannon et al., 2005).

Recientemente Walsh et al. (2008), encontraron microdelecciones y microduplicaciones que aparentemente impactan en genes involucrados con el neurodesarrollo y cuyos efectos pueden contribuir posteriormente a la aparición de esquizofrenia.

Algunos estudios genéticos han relacionado cambios en genes vinculados con el funcionamiento del sistema nervioso y las alteraciones cognitivas observadas durante la esquizofrenia. Particularmente el gen CHRNA7 (localizado en la región cromosómica 15q13-q14), que codifica para la subunidad alfa-7 (α -7) del receptor colinérgico nicotínico neuronal, ha sido identificado como un gen candidato para la esquizofrenia y para los déficits en el procesamiento sensorial auditivo observado en esta enfermedad. Estos estudios han mostrado una prevalencia estadísticamente mayor de variantes promotoras funcionales para la subunidad α -7 del receptor nicotínico neuronal en pacientes esquizofrénicos comparados con controles. La presencia de un polimorfismo en el promotor para esta subunidad fue asociada con la deficiencia en la inhibición del potencial evocado auditivo P50 en sujetos control (Leonard et al., 1998; 2000; 2002).

2.3.1.1. Endofenotipos

Se presume que las personas con esquizofrenia podrían presentar diferentes combinaciones de genes mutados e interacciones con factores ambientales; por esta razón se ha propuesto el uso de endofenotipos o fenotipos intermedios. Los endofenotipos corresponden a las alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas que están determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad, y son la expresión de la vulnerabilidad, su presencia indica un aumento en el riesgo de manifestar la enfermedad (Cannon et al., 2001).

La premisa es que la enfermedad resulta de una combinación genes-ambiente (Beckman y Franzek, 2000). Para definir una medida como endofenotipo, se deben considerar las siguientes características (Gottesman y Gould, 2003):

- a) El endofenotipo se asocia con la enfermedad.
- b) Es hereditario.
- c) Es independiente del estado (se manifiesta en un individuo aunque la enfermedad no esté activa).
- d) El endofenotipo encontrado en miembros afectados de una familia también se encuentra en miembros no afectados, en un grado más elevado que la población en general.

El grupo de Glahn (2007) (a partir de un estudio realizado en gemelos discordantes), propuso las alteraciones en codificación y almacenaje de la memoria espacial a corto plazo como un marcador endofenotípico eficaz para la esquizofrenia. Tiffany et al. (2007) llevaron a cabo una investigación en 183 familias nucleares encontrando una correlación significativa entre el grado de heredabilidad y pruebas cognitivas que evalúan abstracción y flexibilidad mental, reconocimiento de rostros, memoria espacial, procesamiento espacial, destreza sensoriomotora y reconocimiento de emociones.

Bramon (2004) condujo la recopilación de artículos relacionados con la evaluación del potencial evocado P300 en familiares de sujetos esquizofrénicos y sujetos controles sanos. La amplitud del potencial evocado P300 de los familiares de esquizofrénicos fue igual a la de los sujetos control. Sin embargo, la latencia se observó retrasada de manera significativa con respecto a los sujetos sanos. De ésta forma se ha propuesto la latencia del componente P300 como un posible endofenotipo de la esquizofrenia. Turetsky et al. (2007) propusieron un grupo de cinco endofenotipos: inhibición del prepulso de la respuesta de alerta (PPI), supresión del potencial evocado auditivo P50, disfunción de los movimientos oculares, *Mismatch Negativity* (MMN) y el potencial evocado P300. Los resultados reflejaron significancia entre cada uno de ellos y la heredabilidad con excepción del MMN.

2.3.2. Factores ambientales

Se considera que la aparición de la esquizofrenia se conduce bajo un principio de interacciones complejas entre diversos factores, entre estos los asociados al medio ambiente. Eventos como la malnutrición fetal, nacimiento prematuro, hipoxia en el periodo perinatal, condiciones maternas como hambre, anemia, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, preeclampsia, incompatibilidad del factor Rh, crecimiento intrauterino pobre y alteraciones obstétricas alteran el proceso de maduración cerebral y son asociadas con la posible aparición de la esquizofrenia. También se han sugerido como factores de riesgo, las infecciones virales y la fiebre materna durante el embarazo (Navarro y Barcia, 2000; McClure y Lieberman, 2003).

En investigaciones epidemiológicas se ha observado repetidamente una asociación entre esquizofrenia y el nacimiento durante los meses de invierno apoyándose en la idea de que en esta época, las enfermedades virales son más frecuentes. Sin embargo, algunos estudios han considerado a la hipoxia pre o perinatal como el mecanismo principal de riesgo (Cannon et al., 2002). Dalman et al. (1999) llevaron a cabo un estudio utilizando el registro nacional de nacimientos en Suecia. Una muestra de 507,516 nacimientos ocurridos entre los años 1973 y 1977, fue vinculada con el registro nacional de pacientes internados en hospitales, con el objetivo de estudiar los factores de riesgo de esquizofrenia asociados a complicaciones obstétricas. Los factores de riesgo fueron representados en 3 mecanismos etiológicos distintos: 1) hipoxia, 2) nacimiento prematuro y 3) malnutrición fetal. El estudio reportó que 238 sujetos de la muestra desarrollaron esquizofrenia entre los años 1987 y 1995. En estos casos, se reportó evidencia de un incremento leve en el riesgo de padecer esquizofrenia asociado a los 3 mecanismos etiológicos, aunque la preeclampsia fue el único factor de riesgo estadísticamente significativo.

Otra perspectiva sobre la etiología de la esquizofrenia que intenta agrupar los factores de riesgo y los datos fisiopatológicos, es la hipótesis del neurodesarrollo, cuyo supuesto es que anomalías genéticas o eventos epigenéticos conducen a la interrupción del desarrollo cerebral temprano resultando en un neurodesarrollo

anormal, posiblemente influenciado por eventos ambientales intrauterinos, perinatales y extrauterinos (Lewis y Levitt, 2002). Ésta hipótesis predice que el desarrollo de la neuropatología, la cual deriva de una diátesis genética, se presentará antes de que los síntomas de esquizofrenia aparezcan (McClure y Lieberman, 2003)

2.3.3. Factores neuroanatómicos

Se ha documentado ampliamente la presencia de anomalías anatómicas en el cerebro de individuos con esquizofrenia, las cuales incluyen el incremento en el volumen de los ventrículos laterales y tercer ventrículo, la reducción en el volumen de la materia gris cortical, cambios en el giro temporal superior, la corteza prefrontal dorsolateral (CPF) y en áreas límbicas como la formación hipocampal y la corteza cingulada anterior (Goldstein et al., 1999; McCarley et al., 1999; Lewis y Lieberman, 2000). Muchas de estas anomalías estructurales medidas a través de neuroimagen o postmortem, son evidentes en el primer episodio de esquizofrenia en pacientes no medicados y pueden encontrarse antes de la presencia franca de los síntomas clínicos de la esquizofrenia, sugiriendo que estas anomalías reflejan el proceso primario de la enfermedad y no son consecuencia secundaria de la misma o de su tratamiento. También se ha observado un decremento neuropatológico progresivo de la materia gris cortical, junto con un incremento en la cantidad del líquido cefalorraquídeo en los ventrículos laterales, tercer ventrículo y en el espacio subaracnoideo sobre el curso de la enfermedad (Lewis y Lieberman, 2000) así como una ligera reducción en el volumen de la formación hipocampal (Harrison, 1999; McCarley et al., 1999) la cual parece no responder al decremento en el número de células, sino a la disminución en el tamaño del cuerpo neuronal (Benes et al., 1991; Arnold et al., 1995; Zaidel et al., 1997; Lewis y Lieberman, 2000). Adicionalmente, la organización sináptica y citoarquitectónica del hipocampo, así como sus funciones, presentan alteraciones asociadas con la enfermedad (Pinel, 2001).

El grupo de Salokangas (2001), encontró diferencias significativas asociadas a la reducción de la cantidad de materia gris, específicamente en el lóbulo frontal

derecho, en pacientes de primer episodio de esquizofrenia, comparados con sujetos controles. Un meta-análisis realizado por Wright et al. (2000), mostró que en general los pacientes con esquizofrenia presentan una reducción asimétrica en extensión y tamaño del lóbulo frontal entre ambos hemisferios.

Otro aspecto que se ha analizado en el cerebro de pacientes con esquizofrenia es el estado de las conexiones y circuitos neuronales. Una de las vías que más se ha explorado es la que comunica a la corteza prefrontal dorsolateral (CPF_{DL}) con la formación hipocampal, en esta vía se ha encontrado una importante disminución en las conexiones neuronales en pacientes esquizofrénicos (Lewis y Lieberman, 2000). Estos descubrimientos suponen por lo tanto un decremento en el número de terminales axonales, dendritas distales y espinas dendríticas que representan los componentes principales de las sinapsis corticales. Consistente con esa interpretación, se ha reportado una disminución en los niveles de proteínas sinápticas, especialmente sinaptofisina, en la CPF de sujetos con esquizofrenia (Perrone-Bizzozero et al., 1996; Glantz y Lewis, 1997; Karson et al., 1999; Honer et al., 1999; Lewis y Lieberman, 2000).

No se conoce con exactitud la razón de la reducción en la conectividad sináptica de la CPF de pacientes esquizofrénicos, se ha sugerido que un factor que podría contribuir son las pocas proyecciones del tálamo. Parece que en pacientes esquizofrénicos, el tálamo se encuentra reducido y una prueba de ello es el alargamiento del tercer ventrículo, cuyos límites laterales están constituidos por el tálamo (Andreasen et al., 1994; Salgado-Pineda et al., 2003). Algunos estudios postmortem de pacientes esquizofrénicos han confirmado una disminución en el número total de neuronas del núcleo talámico mediodorsal (principal fuente de las proyecciones talámicas a la corteza prefrontal) y del núcleo anterior que proyecta también a la CPF y a la corteza cingulada anterior (Pakkenberg, 1990; Popken et al., 2000; Young et al., 2000). Asimismo, los cambios en el tamaño del tálamo han sido correlacionados con el volumen de la materia blanca prefrontal (Portas et al., 1998).

Otras evidencias de cambios neuroanatómicos asociados con la esquizofrenia, incluyen anomalías en la amígdala (reducción) (Aleman y Kahn, 2005), así

como cambios sutiles en el giro cingulado, cuerpo calloso, tálamo y núcleo caudado derivados del análisis con resonancia magnética funcional en sujetos con diagnóstico temprano de esquizofrenia (Sowell et al., 2000). Por último, el grupo de Reite (2003), sugirió alteraciones en la organización de la corteza sensorial primaria en sujetos esquizofrénicos.

2.3.4. Factores neuroquímicos

Los estudios de las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión asociadas a la esquizofrenia, se han enfocado en los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico, glutamatérgico y GABAérgico (Dean, 2002), los cuales se describirán brevemente a continuación:

A) Dopamina.

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia propone la existencia de una sobreactivación en las vías dopaminérgicas del sistema nervioso central (SNC) (Matthysse, 1974; Davis et al., 1991; Grace, 1993; Willner, 1997; Angrist et al., 2001). Este planteamiento se basa principalmente en 3 hallazgos (para una revisión ver: Iversen e Iversen, 2007; Pinel, 2001): 1) desde hace varias décadas se ha observado que diversas drogas que incrementan la actividad dopaminérgica (p. ej. la amfetamina) exacerbaban los síntomas de la esquizofrenia o son capaces de generar cuadros psicóticos, 2) a partir de la introducción desde los años 50 del tratamiento farmacológico para la esquizofrenia, se ha demostrado que los fármacos con la capacidad para bloquear a los receptores dopaminérgicos, especialmente antagonistas dopaminérgicos D1 y D2, tienen fuertes efectos antipsicóticos y 3) la observación de un incremento en el número de receptores dopaminérgicos en el cerebro de pacientes esquizofrénicos, no obstante a que este último dato no es consistente debido a que el aumento en los receptores es un efecto de la administración de fármacos antipsicóticos y muchos de los estudios de medición de densidad de receptores se hicieron en pacientes medicados. Sin embargo, algunos estudios han llegado a la conclusión de que posiblemente, los síntomas de esquizofrenia no sólo sean resultado de un simple

exceso de actividad dopaminérgica (Davis et al., 1991; Grace, 1991, 2000; Willner, 1997; Byne et al., 1999; West et al., 2002).

La correspondencia entre la actividad dopaminérgica y la expresión de los síntomas de esquizofrenia se ha hecho más fuerte a partir de los descubrimientos recientes en neuroimagen funcional (Thompson et al., 2004). Estos resultados han sugerido que la esquizofrenia puede estar asociada a una hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica por un lado y por otro, con una hipoactividad dopaminérgica de la vía mesocortical (Sesack y Carr, 2002). La hipoactividad dopaminérgica mesocortical se ha relacionado con la disfunción en la CPF y el deterioro cognitivo observado en los pacientes (Finlay, 2001).

Al caracterizarse la esquizofrenia por síntomas positivos, negativos y cognitivos, Abi-Dargham et al. (2000), han propuesto que la alteración en la neurotransmisión dopaminérgica se relaciona con la presencia de cada uno de los síntomas. De forma que a los síntomas positivos se les ha asociado con un exceso de dopamina subcortical, que causa la hiperestimulación de la familia de receptores tipo D₂ (que incluye a los receptores D₂, D₃ y D₄), lo cual se ha comprobado a través del uso de fármacos antipsicóticos que tienen en común propiedades antidopaminérgicas. Por otra parte, los síntomas negativos y el deterioro de las funciones cognitivas superiores se han relacionado con un déficit de dopamina en la corteza, que resulta en la hipoestimulación de la familia de receptores tipo D₁ (que incluye a los receptores D₁ y D₅). Estos datos coinciden con la propuesta de que la disfunción dopaminérgica, puede estar caracterizada por dos formas de actividad: hipo e hiperdopaminérgica (Weinberger 1987; Davis et al., 1991; Grace 1991, Thompson et al., 2004).

Los datos que asocian la alteración dopaminérgica con la esquizofrenia coinciden con la organización de las vías neuroquímicas que regulan a la transmisión dopaminérgica en el SNC. Las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral están bajo el control de un sistema excitatorio en el que participan neuronas glutamatérgicas que proyectan desde la corteza y por un sistema inhibitorio derivado de la actividad de neuronas GABAérgicas (ver Fig. 1). Si la coordinación entre la actividad excitatoria y el sistema de inhibición es deficiente

por cualquier razón (p. ej., si se presentan anomalías en las células piramidales glutamatérgicas o una hipofunción del receptor NMDA, como se ha postulado en esquizofrenia), la transmisión dopaminérgica también puede ser alterada (Abi-Dargham et al., 2002).

Diagrama de los sistemas de activación e inhibición de la transmisión dopaminérgica.

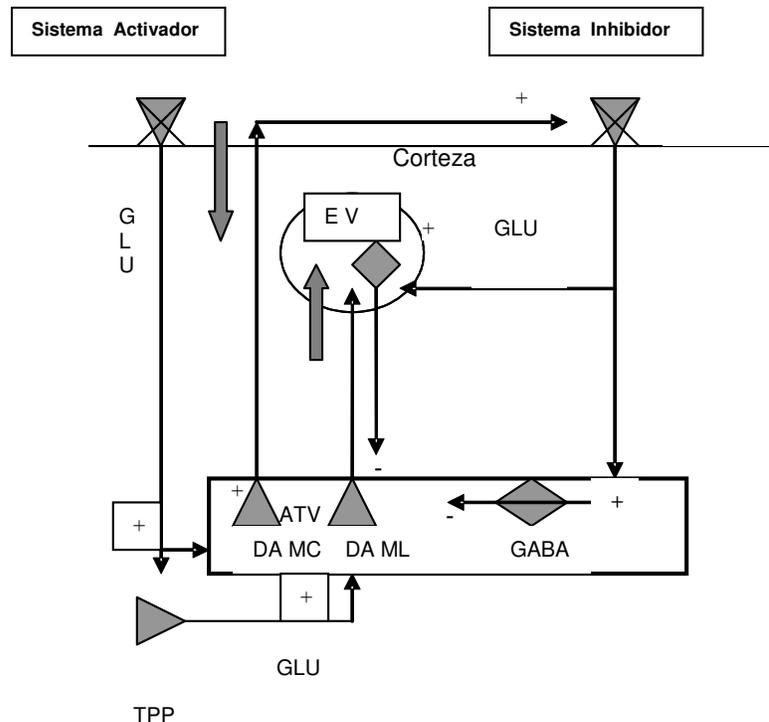


Figura 1. Esquema de los sistemas de activación e inhibición que regulan la transmisión dopaminérgica. GLU: neuronas glutamatérgicas, GABA: neuronas GABAérgicas, EV: estriado ventral, ATV: área tegmental ventral, DA MC: vía dopaminérgica mesocortical, DA ML: vía dopaminérgica mesolímbica y TPP: tálamo pedúnculo pontino (Adaptado de Abi-Dargham, 2004)

En estudios con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y técnicas unión y competencia (*binding*) en pacientes con esquizofrenia comparados con sujetos control, se ha analizado la disponibilidad *in-vivo* de los receptores tipo D₂ en condiciones basales y durante la depleción (vacío) aguda de dopamina, a través de la administración de alfa-MPT, un inhibidor de la tirosina hidroxilasa. Después de 48 horas de la administración de alfa-MPT se registró un incremento significativo en la disponibilidad de receptores tipo D₂ en los pacientes

esquizofrénicos (19% vs. 9% de los controles). El incremento en la ocupación de los receptores ocurrió tanto en pacientes de primer episodio libres de fármacos neurolépticos, como en pacientes tratados crónicamente que experimentaban un episodio de exacerbación de la enfermedad. Lo anterior permite suponer una relación entre el incremento en la estimulación de los receptores D₂ por la dopamina durante la esquizofrenia y los síntomas psicóticos (Abi-Dargham et al., 2000).

En otros trabajos en donde se ha analizado el tejido post mortem de pacientes esquizofrénicos, se ha encontrado un incremento del ARNm correspondiente a los subtipos de receptores de dopamina D₂ y D₄ en la corteza frontal. Lo cual apoya el incremento en la expresión de receptores dopaminérgicos corticales asociado a la enfermedad (Dean, 2002).

B) Serotonina.

En estudios postmortem, en los cuales se ha estudiado el tejido neuronal, específicamente de la CPF, se ha observado una disminución en la densidad de receptores serotoninérgicos en sujetos con esquizofrenia (Dean, 2000). Recientemente se ha puesto especial atención en el papel de los receptores serotoninérgicos en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Al respecto, diversos estudios *in vivo*, han demostrado que conductas dependientes de dopamina pueden ser moduladas por la activación de receptores para la serotonina. (Meloni y Davis, 2000).

Por su parte, la liberación de dopamina en la corteza prefrontal medial (CPFm), la corteza dorsal y el estriado ventral puede aumentar a partir de la activación cortical del receptor 5-HT_{2A}, mientras que la activación de los receptores 5-HT_{2C} suprime la liberación de dopamina en estas mismas zonas (Pehek, 1996; Gobert y Millan, 1999; Gobert et al., 2000; Pehek et al., 2001; De Deurwaerdere et al., 2004). La activación del receptor cortical 5-HT_{1A} parece incrementar la liberación de dopamina en la CPFm, posiblemente en armonía con el antagonismo del receptor mesolímbico 5-HT₂ (Ichikawa et al., 2001).

De acuerdo con un conjunto de evidencias revisadas por Olijslagers et al. (2006), se ha propuesto que la serotonina modula la actividad de neuronas dopaminérgicas en el Área Ventral Tegmental (ATV) y en la Sustancia Nigra (SN), particularmente el receptor serotoninérgico 5-HT₂ juega un papel diferencial en la modulación de la tasa de disparo de neuronas dopaminérgicas en ATV Y SN. Los receptores tipo D₂ se encuentran presentes como autoreceptores en neuronas dopaminérgicas del ATV y SN, y participan en la autorregulación del disparo neuronal de las células dopaminérgicas por medio de una autoinhibición, la activación de los receptores 5-HT₂ aumenta la autoinhibición dopaminérgica en estas zonas, posiblemente a través de la inhibición de corrientes de potasio, vía segundos mensajeros y del canal rectificador de la corriente entrante de potasio asociado a proteína G (GIRK). Lo anterior indica que la serotonina juega un papel importante en la actividad dopaminérgica de la SN y del AVT (Olijslagers et al., 2006).

Como éstas, otras investigaciones, también han demostrado que la serotonina facilita tanto la liberación de dopamina como la propia neurotransmisión dopaminérgica (Benloucif, et al., 1993; Kelland, et al., 1990; Olijslagers et al., 2006).

C) Acetilcolina.

Estudios *postmortem* realizados en tejido cerebral de pacientes con esquizofrenia han mostrado un decremento en los niveles del receptor colinérgico nicotínico en el hipocampo, la corteza cerebral y el núcleo caudado. A pesar del incremento de receptores nicotínicos que generalmente se observa por la autoadministración de nicotina en individuos con una historia de fumadores, lo que es habitual en la esquizofrenia (Durany et al., 2000). Adicionalmente, se ha observado una disminución en la expresión de la subunidad α -7 del receptor nicotínico en el cerebro de esquizofrénicos en comparación con sus respectivos controles, particularmente en las regiones del hipocampo y núcleo reticular del tálamo, regiones que a su vez se encuentran involucradas con el procesamiento de la información sensorial (De Luca et al., 2004). Estudios de unión (*binding*) también

han reportado una disminución en el número de receptores nicotínicos en el hipocampo (Freedman et al., 1995; Breese et al., 2000) la corteza frontal (Guan et al., 1999; Breese et al., 2000) y el estriado, particularmente la configuración del receptor constituida con las subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$ (Durany et al., 2000), mientras que en el caudado y el putamen humano se ha reportado un incremento en el nivel de unión de nicotina en receptores colinérgicos (Court et al., 2000). Por su parte, también se ha observado un decremento en el número de receptores colinérgicos muscarínicos en el núcleo caudado, putamen e hipocampo de sujetos con esquizofrenia (Crook et al., 2000).

Se ha comprobado la utilidad de fármacos antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia, especialmente sobre los síntomas negativos y cognoscitivos. Los antipsicóticos atípicos tienen afinidad por distintos receptores para varios sistemas de neurotransmisión, incluyendo al colinérgico. La clozapina y la olanzapina son fármacos antipsicóticos atípicos y ambos compuestos poseen propiedades antagónicas para por lo menos 4 de los subtipos de receptores muscarínicos. Algunos estudios han demostrado que el uso de clozapina y olanzapina mejora el filtrado sensorial en sujetos esquizofrénicos (Light et al., 2000) y se ha sugerido que este efecto puede estar relacionado con un aumento en los niveles de acetilcolina en el hipocampo (Shirazi-Southall et al., 2002). Además, la clozapina ha mostrado eficacia en la reducción de los niveles de adicción al tabaco en sujetos esquizofrénicos (George et al., 1995; McEvoy et al., 1999; Combs y Advokat, 2000).

Debido a estos y otros hallazgos derivados de investigaciones donde han sido suministrados agonistas del receptor $\alpha-7$ nicotínico, se han propuesto como excelentes opciones en el tratamiento del filtrado sensorial, el déficit cognitivo y los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia (Martin et al., 2004).

D) Glutamato.

Los receptores para el glutamato incluyen a los receptores ionotrópicos NMDA (N-metil-D-aspartato) y a los no-NMDA (AMPA/kainato), así como a los receptores metabotrópicos glutamatérgicos asociados a proteína G (Brailowsky, 1995).

La capacidad de la fenciclidina (PCP o polvo de ángel), un bloqueador de canal iónico del receptor NMDA, para inducir o exacerbar una psicosis esquizofrénica ha sido central en la hipótesis que sostiene que cambios en la función glutamatérgica pueden estar involucrados en la patología de esta enfermedad. Lo anterior ha guiado a una investigación extensa en la cual se han empleado marcadores glutamatérgicos en tejido del SNC obtenido de sujetos con esquizofrenia. Estudios postmortem han mostrado diferencias discretas en los niveles de receptores glutamatérgicos metabotrópicos del SNC de sujetos esquizofrénicos con respecto a sujetos saludables (Dean, 2002). Otros hallazgos (Gao et al., 2000) han encontrado una disminución en el número de receptores NMDA en la región CA3 en el hipocampo de sujetos esquizofrénicos comparados con tejido de la misma zona obtenido de sujetos control. Adicionalmente, se ha sugerido que en el tálamo de sujetos esquizofrénicos, el sitio de unión para la glicina del receptor NMDA se encuentra disminuido de forma independientemente al número de receptores de la región, mientras que en el putamen se ha observado un incremento de este sitio de unión (Ibrahim et al., 2000). En conclusión, estos datos sugieren que existen cambios específicos por región en la expresión de la subunidad asociada al sitio de unión para la glicina del receptor NMDA en el cerebro de esquizofrénicos. Por otro lado, los niveles del ARNm que codifica para subunidades del receptor NMDA pueden ser afectados por el tratamiento con drogas antipsicóticas y no propiamente por la enfermedad (Dean, 2002).

El grupo de Scarr et al. (2005), refiere evidencia en sujetos con esquizofrenia sobre un decremento en la densidad de los receptores para el kainato en todas las capas del área 9 de Brodmann, así como una disminución en la afinidad de las subunidades de estos receptores en relación a sus ligandos.

Existen datos en pacientes esquizofrénicos sobre una densidad normal o incluso un incremento de los receptores glutamatérgicos (Dean, et al, 2001; Noga, et al,

2001). No obstante, las alteraciones en el número o conformación del receptor modifica la capacidad de los agonistas glutamatérgicos para activar a sus receptores. Adicionalmente, algunos receptores glutamatérgicos, particularmente los receptores de kainato, afectan la inhibición GABAérgica en el hipocampo por mecanismos en los que se piensa que esta involucrada la subunidad GluR5 (Mulle et al, 2000).

Investigaciones en modelos animales han puesto en evidencia la capacidad de los antagonistas NMDA para inducir estados psicóticos con síntomas paranoides, déficits cognitivos y alteraciones emocionales, por lo que se ha sugerido que estos síntomas dependen fundamentalmente de la inducción de estados hiperglutamatérgicos y no hiperdopaminérgicos de la CPF (Moghaddam y Adams., 1998; Anand et al., 2000). De forma consistente con esta idea y debido a que los antagonistas dopaminérgicos son ineficaces para controlar las anomalías conductuales y cognitivas inducidas por antagonistas NMDA, el modelo de una hiperactividad glutamatérgica prefrontal puede significar la posibilidad de que drogas no antidopaminérgicas sean utilizadas en pacientes esquizofrénicos con síntomas psicóticos, déficits cognitivos y alteraciones emocionales (Paz, 2005).

E) Ácido gamma-amino butírico (GABA).

Varias líneas de investigación han observado cambios en el sistema GABAérgico relacionados a la esquizofrenia, en particular se ha referido evidencia de cambios en el receptor ionotrópico GABA_A en varias regiones del SNC de sujetos esquizofrénicos (Dean, 2000). EL receptor ionotrópico GABA_A es una glucoproteína heteropentamérica que da lugar a un ionóforo para el Cl⁻ y a una serie de sitios de fijación para GABA y otras moléculas que regulan su actividad. Se han identificado hasta ahora 6 clases de subunidades constitutivas del receptor, que a su vez presentan las siguientes variantes: α_{1-6} , β_{2-4} , γ_{1-4} , δ_1 , ϵ_1 ρ_{1-3} (Florez, 2003). El estudio del ARNm para algunas de estas subunidades en tejido de pacientes esquizofrénicos ha mostrado un incremento del ARNm que codifica para la subunidad $\alpha-1$ del receptor GABA_A en

las áreas corticales 9 y 10 de Brodmann de estos pacientes (Volk et al., 2001). En este estudio también se observó un decremento en la concentración de GABA y un incremento de los niveles del ARNm que codifica para el transportador 1 de GABA (GABAT1). Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que el incremento en el número de transportadores GABAérgicos resulte en cambios de los niveles del GABA extracelular que subsecuentemente modifiquen la expresión del receptor GABA_A. No obstante, Volk et al. (2001) señala que los niveles absolutos de ARNm para el transportador 1 de GABA no se encuentran alterados en las áreas corticales 9 y 10 de Brodmann de sujetos con esquizofrenia. Sin embargo, este estudio encontró un decremento en el número de neuronas que contienen el transportador 1 de GABA en la capa I a la V de este tejido en sujetos esquizofrénicos.

Además de las observaciones sobre la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA_A, también se han encontrado alteraciones en los niveles de ARNm para la forma corta de la subunidad $\gamma 2$ del receptor GABA_A en la CPF de esquizofrénicos, lo que sugiere - que éste receptor esta asociado con la patología (Huntsman, 1998; Dean, et al., 2001).

3. POTENCIALES RELACIONADOS A EVENTOS Y ESQUIZOFRENIA

3.1. Potenciales Relacionados a Eventos (PRE).

La electroencefalografía es una técnica a través de la cual se registra de forma superficial y no invasiva la actividad eléctrica generada en el cerebro. El registro electroencefalográfico o electroencefalograma representa la suma de los eventos eléctricos generados por la actividad neuronal en el cerebro, incluyendo los potenciales de acción y los potenciales postsinápticos, principalmente a nivel de la corteza cerebral (Pinel, 2001).

Cuando un par de electrodos son fijados a la superficie del cuero cabelludo en la cabeza de un individuo y estos son conectados a un amplificador diferencial, la respuesta de salida del amplificador revela un patrón oscilatorio de variación en el

voltaje sobre el tiempo. Esta variación de voltaje es un reflejo de la actividad cerebral conocida como electroencefalograma (EEG). En condiciones de normalidad, la amplitud de la señal del EEG puede variar aproximadamente entre los -100 y $+100$ μV y su rango de frecuencia comprende aproximadamente de los 0.5 a 40 Hz o más (Coles et al., 1990; Cacioppo et al., 2000).

En ocasiones el interés se centra en registrar cambios en la señal del EEG asociados a eventos fisiológicos, como puede ser la respuesta a un estímulo sensorial. Cuando se registra el EEG de un sujeto que al mismo tiempo está siendo estimulado sensorialmente, se puede definir un intervalo o época del EEG que está temporalmente ligada a los estímulos. Por ejemplo, una época puede empezar 100 ms. antes del estímulo y terminar 1000 ms. después de concluido el estímulo. Dentro de ésta época, puede haber cambios de voltaje que están específicamente relacionados a la respuesta cerebral provocada por el estímulo; a estos cambios de voltaje se les llama Potenciales Relacionados a Eventos (PRE) (Fabiani, et al., 2000), los cuales se registran en el orden de los microvoltios (μV).

Los PRE pueden estar asociados con fenómenos, además de sensoriales, cognitivos y motores que no se diferencian fácilmente de la actividad EEG de fondo, por esta razón es necesario emplear técnicas que permitan obtener de forma más clara dicha actividad eléctrica, una de estas técnicas es obtener el potencial promedio de varios registros (Fig. 2). Esto implica registrar un número amplio de épocas del EEG, cada una ligada temporalmente a repeticiones del mismo evento (o una clase de evento). Los valores del EEG para cada punto de tiempo en la época, son promediados para producir un simple vector de valores. El vector se caracteriza por deflexiones de voltaje, referidas como ondas o componentes, de dirección positiva o negativa que ocurren con latencias relativamente constantes relativas al estímulo que les evoca (Luck, 2005).

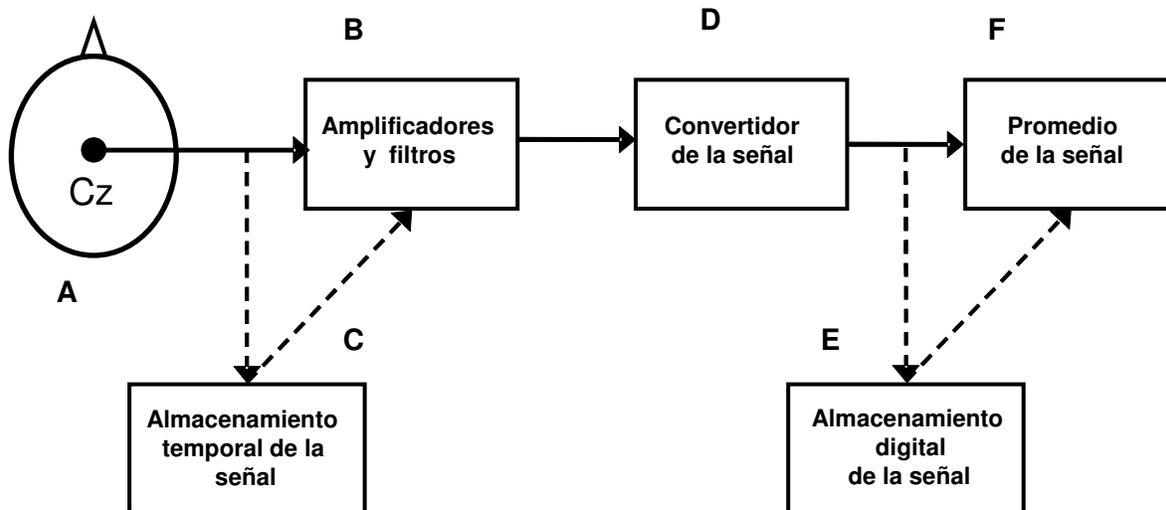


Figura 2. Esquema simplificado del procesamiento de la señal durante el registro de los PREs cerebrales. De derecha a izquierda: A) la cabeza vista desde arriba indicando la ubicación del electrodo (derivación Cz), donde normalmente se registra la señal de EEG (además de Cz otras localizaciones son registradas). B) la señal del EEG es transferida para ser amplificada y filtrada. C) La señal amplificada y filtrada, puede ser almacenada temporalmente. D) La señal analógica es convertida en una señal numérica. E) la señal digitalmente transformada puede ser almacenada. F) Finalmente, los PREs son extraídos de la señal digitalizada del EEG vía punto por punto para después ser promediados a través de una muestra amplia de ensayos (más de 20) (Modificado de Fabiani, 2000).

Los PRE han sido clasificados en exógenos y endógenos. Los componentes de los potenciales evocados exógenos están estrechamente relacionados con las características del estímulo, se obtienen en zonas muy localizadas de la corteza cerebral y muestran una serie de parámetros (latencia y amplitud) muy constantes. Los PRE exógenos son evocados mediante diferentes modalidades sensoriales: auditivas, visuales y somatosensoriales.

Los potenciales endógenos tienen latencias mayores que los exógenos, no se ven afectados por las características físicas del estímulo pero sí por factores tales como la atención, la relevancia de la tarea o el estado del sujeto durante el procesamiento de un estímulo. Aparecen incluso en ausencia de un suceso externo y varían sustancialmente en amplitud y latencia (Núñez-Peña y Corral, 2004).

Además de ésta clasificación, los PRE se agrupan de la siguiente manera de acuerdo a su latencia (ver Fig. 3):

A) Potenciales evocados de tronco cerebral (BERA) o tempranos (durante los 10 primeros milisegundos (ms.) después de la presentación del estímulo).

B) Potenciales de latencia media (entre los 10 y los 50 ms.).

C) Potenciales de latencia tardía o de corteza (de más de 50 ms.).

En el caso de los potenciales de latencia media y tardía, habitualmente cada onda es denominada por una etiqueta de acuerdo a su dirección, usualmente P o N (indicando si es negativa o positiva), seguida por un número relacionado con la posición temporal, o latencia, del pico de la onda (P50, N100 o N1, P300 o P3, etc.).

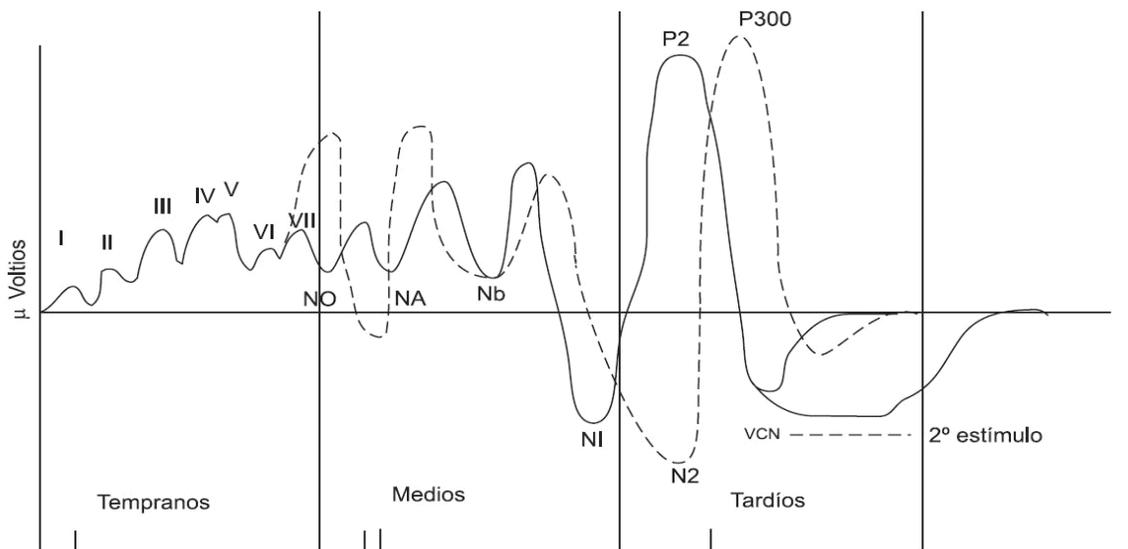


Figura 3. Esquema de los PRE auditivos en humano. De izquierda a derecha: **Onda I.-** Corresponde al potencial de acción del nervio auditivo, su latencia es de 1.56 milisegundos (ms.). **Onda II.-** Generada por la zona proximal del nervio auditivo, su latencia normal es de 2.5 ms. **Onda III.-** Corresponde al núcleo coclear, su latencia es de 3.7 ms. **Onda IV.-** Generada por el complejo olivar superior, su latencia es de 4.5 ms. **Onda V.-** Generada por el lemnisco lateral, su latencia promedio es de 5.7 ms. Ondas **VI** y **VII.-** Corresponden al colículo inferior (Mason, 1988). **Ondas NO, Na y Nb.-** Proporcionan información desde el tronco del encéfalo hasta las vías auditivas tálamo-corticales. **VCN.-** Variación Contingente Negativa. **N1, N2, P2 y P300.-** Se refieren a los potenciales evocados corticales (tomado de Martínez, 2002).

3.2. PRE auditivos y esquizofrenia

Los pacientes con esquizofrenia se han caracterizado por presentar múltiples deficiencias en el área cognitiva, incluyendo anormalidades en los procesos auditivos primarios, atención, memoria de trabajo y lenguaje entre otras. A través de la psicofisiología y del empleo de herramientas específicas como los PRE (Cacioppo et al., 2007), no sólo se han hecho evidentes estas alteraciones, sino que también se han observado diferencias significativas en pacientes esquizofrénicos con respecto a sujetos saludables (Heinrichs, 2004).

Investigaciones hechas en pacientes esquizofrénicos y registro de los PRE, han mostrado un decremento en la amplitud de la respuesta de N100 en individuos con diagnóstico de la enfermedad (Boutros et al., 2004). Sin embargo, Winterer et al. (2000) concluyó que éste decremento comúnmente observado en esquizofrenia, es el resultado del incremento en la cantidad de ruido producido en el EEG. En un estudio relacionado Gilmore, Clementz y Bucley (2004) examinaron la capacidad de los pacientes para incrementar la amplitud de la onda N100 presentando interrupciones con estímulos de estado estable (estímulos acústicos repetitivos) con frecuencias mayores a 40 Hz. Se sabe que éste método normalmente incrementa la amplitud de la onda N100, sin embargo, los sujetos esquizofrénicos fueron incapaces de incrementarla concluyendo que tienen una capacidad limitada para procesar información auditiva de alta frecuencia (mayor a 40 Hz).

Dentro del grupo de los componentes P300 encontramos el componente P3a que también se ha estudiado en esquizofrenia. Su función es la de valorar la respuesta ante estímulos novedosos que son inesperados o que aportan información nueva para el sujeto (Lemos et al., 2006).

Se ha observado en los pacientes con esquizofrenia respuestas de la onda P3a disminuidas ante estímulos novedosos y se cree que esto es un reflejo del deterioro de los recursos de procesamiento de los estímulos relevantes, y de la distribución anormal de los recursos atencionales dirigidos a estímulos irrelevantes (Lemos et al., 2006). Diversos estudios han replicado estos hallazgos y han sugerido que estas alteraciones son independientes del uso de antipsicóticos y se

asocian directamente a la enfermedad como un marcador premórbido de riesgo (Bramon et al., 2004). Sin embargo, una investigación realizada recientemente mostró que no existen diferencias significativas entre la onda P300 de hermanos de sujetos con esquizofrenia y sujetos control sanos (De Wild et al., 2008).

Por otro lado, la amplitud de la onda P3b se ha encontrado reducida en sujetos esquizofrénicos y se ha asociado a un posible déficit en la atención (Olbrich et al., 2005). En un estudio longitudinal llevado a cabo por el grupo de Devrim (2008) en pacientes de primer episodio y fase aguda de esquizofrenia, se encontraron amplitudes de la P3b reducidas. Los resultados mostraron que esta reducción está presente en ambos grupos lo que significa que la alteración de la P3b no depende del progreso de la enfermedad.

Los componentes P3a y P3b también se han asociado con algunos de los síntomas de esquizofrenia como abulia y delirios (Turetsky et al., 2009).

Otro de los paradigmas que se ha investigado es el registro del potencial de disparidad (*Mismatch negativity* MMN), como un índice de distribución de la atención a sucesos relativamente novedosos y de baja probabilidad. El componente MMN es un componente negativo del EEG que se desencadena al presentar al sujeto una secuencia de estímulos auditivos en la que se intercala un estímulo único o desviado (*oddball*); de modo que refleja el sistema de procesamiento atencional automático (Lemos et al., 2006). En sujetos esquizofrénicos, se ha encontrado que el MMN presenta un decremento en la amplitud a través de un amplio rango de condiciones de estímulos (Javitt et al., 1998). Se ha considerado que las alteraciones del MMN posiblemente sean más una consecuencia de la enfermedad que un endofenotipo debido a que en un estudio realizado por Magno et al. (2008) no se encontraron alteraciones en los familiares de primer grado de pacientes crónicos y en primer episodio de esquizofrenia.

3.3. El Potencial P50

El P50 es un potencial evocado con respuesta de latencia media. Se denomina P50 porque presenta una polaridad positiva y aparece en el registro electroencefalográfico aproximadamente a los 50 milisegundos después de que el estímulo o evento que le evoca se ha presentado (Adler et al., 1982; Freedman et al., 1983; Erwin y Buchwald, 1986; Cardenas et al., 1997; Lu et al., 2007).

Se ha propuesto que el origen del P50 está principalmente en el hipocampo (Goff et al., 1980; Freedman et al., 1987; Arnfred, 2006). Otras investigaciones, empleando electrocorticografía y magnetoencefalografía (MEG), han propuesto a la corteza auditiva primaria como la fuente principal del componente P50 (Edgar et al., 2003; Lu et al., 2007). Adicionalmente, en un estudio donde fueron registrados potenciales evocados usando electrodos hipocampales de profundidad y subdurales se encontraron evidencias de la participación de la corteza prefrontal y temporo-parietal además del hipocampo (Grunwald et al., 2003).

Para obtener el potencial P50, se considera el registro de EEG en la zona del vértex correspondiente a la derivación Cz, de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958) puesto que es menos propensa a la contaminación por actividad muscular (García et al., 2006) y habitualmente son promediados entre 30 y 180 registros (épocas) de la señal (Cardenas et al., 1993). La onda P50 es el pico positivo más prominente que aparece entre los 40 y los 80 milisegundos posteriores al estímulo condicionante (Kathmann y Engel, 1990; Clementz et al., 1998; Jin et al., 1998; Freedman et al., 2000; Light et al., 2000; Louchart-de la Chapelle et al., 2005). Aunque hay otros autores como Judd et al. (1992) y Nagamoto et al. (1989) quienes consideran que el parámetro de aparición para el P50 va de los 25 a los 90 ms. Para calcular la amplitud del P50 se considera el valor de voltaje del intervalo entre el punto de mayor negatividad al valle precedente y el pico de la deflexión positiva; generalmente la onda de la P50 tiene una amplitud no mayor a 50 μ V ni menor a 0.5 μ V.

3.4. Filtrado sensorial y el paradigma de supresión del P50.

El SNC posee la capacidad para inhibir o suprimir una respuesta ante la entrada de información sensorial que carezca de trascendencia o relevancia adaptativa, esta capacidad es un mecanismo de protección fundamental que previene a los centros corticales superiores de saturarse con información irrelevante. A esta propiedad del SNC se denomina filtrado sensorial y es un proceso fisiológico importante de selección de información en sistemas complejos (Cromwell et al., 2008). El filtrado sensorial se define como la habilidad para discriminar los estímulos relevantes de los no relevantes en relación a la ejecución de tareas, particularmente tareas relacionadas con atención y concentración (McGhie et al., 1961; Braff et al., 1990; Braff y Freedman, 2002). Esta habilidad del SNC se presenta en varias especies, desde roedores hasta el ser humano, observándose una disminución en la reacción del organismo ante un estímulo cuando éste ha sido precedido por un primer estímulo de naturaleza similar, o bien, cuando ambos estímulos son presentados con un intervalo de tiempo interestímulo breve (del orden de los milisegundos).

El estímulo habitualmente empleado para observar esta respuesta es de naturaleza auditiva, pero puede también ser táctil, visual, etc. (Braff et al., 2001). Para el grupo de Braff, las funciones cognitivas de procesamiento de la información que están asociadas con niveles de atención, representan un espectro que va desde procesos preatentivos automáticos e involuntarios hasta procesos dependientes de atención que son voluntarios y controlados (Braff y Light, 2004). Dentro de este espectro, las medidas que habitualmente se emplean para evaluar los procesos a niveles preatentivos son el registro de el registro de la MMN, el paradigma de inhibición por prepulso relacionado con el reflejo de sobresalto y la supresión de la P50, mientras que para evaluar los procesos voluntarios dependientes de atención son el registro del componente P300, las tareas de ejecución continua (CTP), el registro de movimientos oculares antisacádicos y las pruebas neuropsicológicas (Braff y Light, 2004) (Fig. 4).

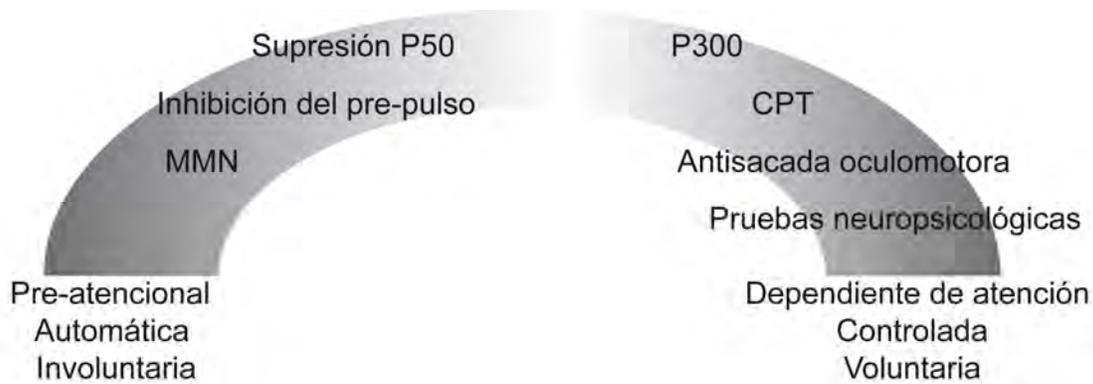


Fig. 4. Esquema del procesamiento de información asociado con la atención y algunas de las medidas empleadas para su evaluación (Braff y Light, 2004).

Los diferentes tipos de medidas empleadas para estudiar los procesos atencivos son procedimientos útiles en la investigación del procesamiento neural de la información. Para el caso del filtrado sensorial, éste constantemente se evalúa a través de la presentación repetida de estímulos, mientras se mide el grado de inhibición neuronal que ocurre ante ello (Cromwell et al., 2008).

Uno de estos procedimientos para evaluar el filtrado sensoriomotor se conoce como inhibición por prepulso (PPI). En este procedimiento, se presenta un primer estímulo débil denominado pre-estímulo o E1, seguido de la presentación de un segundo estímulo fuerte o E2, en este caso la inhibición se mide en términos de la reducción en la amplitud de la respuesta al segundo estímulo, este efecto se observa en varias especies. En este procedimiento comúnmente se mide la respuesta electromiográfica de sobresalto auditivo en el músculo *orbicularis oculi* o bien el parpadeo ocular, en este caso el procedimiento se denomina Inhibición del sobresalto por prepulso (Turetsky et al., 2007). En sujetos esquizofrénicos, se ha observado dificultad en la capacidad para inhibir la amplitud de la respuesta ante el segundo estímulo en comparación con sujetos sanos (Bender et al., 1999; Oranje et al., 2006; Kumari et al., 2008).

Un segundo tipo de procedimiento ampliamente utilizado en el estudio del filtrado sensorial es la supresión del P50. Este paradigma consiste en la presentación de pares de estímulos, habitualmente auditivos (sonidos de “click”) y separados por un intervalo interestímulo breve. El primer estímulo puede ser denominado

estímulo condicionante o E_1 y el segundo estímulo de prueba o E_2 (Eccles, 1969), para ambos estímulos se registra la onda P50 evocada y cada par de estímulos constituye un ensayo; varios ensayos son promediados. Los principales parámetros empleados para la presentación de los estímulos durante el paradigma de supresión del P50 pueden ser variables, no obstante, en los estudios asociados con la esquizofrenia normalmente son considerados los siguientes parámetros:

- 1) Duración del estímulo de 0.04 ms. (Nagamoto et al., 1989) a 0.05 ms. (Cardenas et al., 1993).
- 2) Intensidad del estímulo de 70 dB (Adler et al., 1993), 90 dB ó 110 dB (Nagamoto et al., 1989).
- 3) Intervalo interestímulo de 500 a 1000 ms.eg.
- 4) Intervalo interensayo de 6-11 segundos.

En el procedimiento normal de supresión del P50, la amplitud del potencial en respuesta al E_2 presenta una menor amplitud en relación con el potencial en respuesta al E_1 . En el caso contrario, mayor amplitud de la respuesta al E_2 , el efecto se denomina facilitación del P50 (Bramon et al., 2004). Se ha propuesto que la variación en los parámetros de los estímulos puede derivar en una respuesta facilitada o suprimida del P50 al segundo estímulo (García et al., 2006; Nagamoto et al., 1989).

Los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit en el filtrado sensorial de la información que puede ser demostrado analizando los potenciales evocados auditivos y los niveles de supresión del P50. En sujetos normales, la respuesta neuronal que aparece ante el segundo estímulo es de menor amplitud que en el primero, sin embargo, en sujetos esquizofrénicos no se observa el mismo grado de supresión de la amplitud (Adler et al., 1982; Freedman et al., 1983; Freedman et al., 1987; Braff y Freedman, 2002). Incluso en familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos, se ha encontrado también una supresión anormal de la P50 (Siegel et al., 1984; Myles-Worsley, 2002). Al déficit en la supresión de la respuesta neuronal observada durante la esquizofrenia se le ha atribuido las alteraciones en la atención y la percepción que se observan en esta enfermedad, frecuentemente estos pacientes muestran un estado de hiperalertamiento y

dificultades para discriminar la información relevante de la que no lo es (McGhie y Chapman, 1961; Braff y Light, 2004). A nivel neurobiológico, los mecanismos inhibitorios de los pacientes con esquizofrenia no son capaces de ajustarse y responder adecuadamente a las entradas repetitivas de información sensorial que ocurren durante la vida cotidiana (McGhie y Chapman, 1961; Braff y Freedman, 2002), lo que se refleja claramente en la incapacidad que muestra este tipo de pacientes para suprimir la P50.

3.4.1 Bases neurobiológicas del filtrado sensorial

Los sustratos neurobiológicos responsables de las deficiencias en el filtrado de información sensorial y en la supresión de onda P50 durante la esquizofrenia no se conocen hasta el momento, sin embargo, algunos estudios han relacionado estos sustratos con las alteraciones neuroanatómicas y neuroquímicas que caracterizan a este trastorno.

Se ha sugerido que la falta de modulación inhibitoria GABAérgica, mediada por la activación de interneuronas inhibitorias hipocampales, se relaciona directamente al déficit en el filtrado sensorial que muestran los pacientes con esquizofrenia (Benes y Berreta, 2001). El análisis con resonancia magnética funcional ha permitido observar una mayor activación hemodinámica en el hipocampo, tálamo y CPFDL que es consistente con la disminución en la respuesta de filtrado sensorial de un grupo de sujetos esquizofrénicos, en contraste con sujetos control sanos (Tregellas et al., 2007).

El estudio de la participación del sistema colinérgico en las alteraciones del filtrado sensorial durante la esquizofrenia muestra evidencia de una relación entre las anomalías en la supresión del componente P50 y la funcionalidad del receptor neuronal colinérgico nicotínico constituido por la subunidad α -7 (De Luca et al., 2004), la cual se vincula con el cromosoma 15 (Freedman et al., 1987). Investigaciones en ratas han demostrado alteraciones en la supresión del potencial P20-N40 (análogo al P50 en humanos) cuando se suministra alfa-bungarotoxina, un bloqueador con afinidad para el receptor nicotínico constituido por subunidad α -7 (Luntz-Leybman et al., 1992; Martin et al., 2004). A partir de

estos hallazgos se ha considerando a los cambios del P50 y filtrado sensorial como un endofenotipo de la esquizofrenia (Braff et al., 2005).

También existe evidencia de la participación de otros sistemas neuroquímicos, tal es el caso del sistema dopaminérgico hipocampal y la sincronización neuronal asociada a la entrada sensorial (Moxon et al., 2003), o del sistema glutamatérgico, a partir del déficit en el filtrado sensorial que se observa en sujetos sanos posterior a la inactivación del receptor NMDA por el antagonista ketamina (Boeijinga et al., 2007), el cual es similar al presentado por pacientes esquizofrénicos. Finalmente, la participación de mecanismos serotoninérgicos en las alteraciones del filtrado sensorial es controversial, algunos estudios involucran la participación particular del receptor 5HT₇ localizado en el tálamo (Galici et al., 2008), mientras que otros estudios no encontraron relación entre una mayor actividad serotoninérgica y cambios en el filtrado sensorial (Jensen, 2008), o bien, sólo encontraron una relación parcial (Mann et al., 2008).

4. JUSTIFICACIÓN

La investigación epidemiológica y clínica ha proporcionado nuevas perspectivas en torno a la posibilidad de un mejor tratamiento y pronóstico para la esquizofrenia. Por su parte, la investigación neurobiológica ha mostrado que los pacientes con esquizofrenia sufren importantes alteraciones cerebrales, tanto funcionales como estructurales, las cuales se presentan durante el curso de la enfermedad y correlacionan con la sintomatología psiquiátrica. Sin embargo, en relación con estas alteraciones, son pocos los estudios que se han evocado a la detección de marcadores neurofisiológicos de vulnerabilidad psiquiátrica como definición del fenotipo clínico en etapas tempranas o incluso previas al inicio de la enfermedad. La detección de indicadores precisos de predisposición, posibilitarían la integración de nuevos parámetros para un diagnóstico oportuno y por lo tanto, un tratamiento adecuado que tenga como consecuencia mejores pronósticos.

La evidencia neurobiológica sugiere que en el caso de la esquizofrenia pueden existir marcadores neurofisiológicos específicos que podrían detectarse en etapas

de inicio de la enfermedad. Este es el caso de deficiencias en el procesamiento cognoscitivo temprano de la información sensorial, incluyendo las anormalidades en el filtrado sensorial, en el cual se han observado diferencias en pacientes esquizofrénicos con respecto a sujetos sanos (Heinrichs, 2004).

En el caso particular del análisis de los cambios del P50 como marcador neurofisiológico en pacientes de primer episodio de esquizofrenia, no existen antecedentes en la literatura científica de estudios en poblaciones latinas. Por lo que el objetivo de esta investigación fue analizar el proceso de filtrado sensorial, a través de la supresión del P50 en pacientes mexicanos con primer episodio de esquizofrenia, con la finalidad de responder al cuestionamiento inicial sobre la existencia de diferencias en dicho proceso entre sujetos esquizofrénicos y sujetos sanos. Los resultados contribuyen al conocimiento de las bases neurobiológicas de la esquizofrenia, así como a la posible determinación de un endofenotipo propio de la enfermedad.

5. OBJETIVOS

1. Analizar el proceso de filtrado sensorial, a través de la supresión del potencial evocado auditivo P50, en un grupo de pacientes mexicanos con primer episodio de esquizofrenia comparados con un grupo de sujetos control sanos.

5.1. Objetivos específicos

1. Comparar las características socio-clínicas de un grupo de pacientes mexicanos en primer episodio de esquizofrenia con un grupo control constituido por sujetos sanos.
2. Analizar si existen diferencias significativas en amplitud y tiempo de aparición (latencia) de la onda P50 entre la respuesta al estímulo E1 y al estímulo E2, en un grupo de 11 sujetos sanos y en un grupo de 18 pacientes mexicanos con diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia.
3. Determinar si existen diferencias significativas entre las latencias de la onda P50 en respuesta al estímulo E1 y al estímulo E2 entre un grupo de 18 pacientes mexicanos con diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia y un grupo de sujetos sanos.
4. Determinar si existen diferencias significativas entre las amplitudes de la onda P50 en respuesta al estímulo E1 y al estímulo E2 en un grupo de 18 pacientes mexicanos con diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia y un grupo de sujetos sanos.
5. Discutir los cambios en el potencial evocado auditivo P50 durante el paradigma de supresión por doble pulso como un posible marcador neurofisiológico en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia.

5.2. Hipótesis

H0. Los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia no mostrarán diferencias estadísticas significativas en la supresión de la onda P50 en comparación con el grupo de sujetos control. No se encontrará deficiente el proceso de filtrado sensorial.

H1. Los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia mostrarán diferencias estadísticas significativas en la supresión de la onda P50 en comparación con el grupo de sujetos control. Se encontrará deficiente el proceso de filtrado sensorial.

6. METODO

6.1. Diseño del estudio y muestra.

Se trata de un estudio descriptivo, comparativo (Sampieri et al., 2006) y transversal de dos grupos independientes. El primer grupo de análisis estuvo conformado por 18 pacientes mexicanos con diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia. El segundo grupo estuvo conformado por 11 sujetos control sanos. Para la selección de los sujetos que conformaron la muestra del presente estudio se emplearon los criterios de selección descritos en el siguiente apartado 6.2. En la muestra se incluyeron 18 pacientes mexicanos de entre 15 y 45 años de edad con diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia y sin tratamiento psicofarmacológico previo o al momento del estudio; los pacientes fueron obtenidos del servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente”, para quienes este estudio representó la primera admisión en su vida a un servicio de atención psiquiátrica por la presencia de síntomas psicóticos. El diagnóstico de cada paciente del grupo con esquizofrenia fue realizado por un psiquiatra especializado en psicosis.

El grupo control estuvo conformado por 11 sujetos controles sanos de entre 15 y 45 años de edad que no mostraron trastornos del Eje I de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV (ver apartado 6.2).

6.2. Criterios de selección.

A) Grupo de pacientes:

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia de acuerdo a los criterios del DSM-IV.
2. Cualquier sexo.
3. Edad entre 15 y 45 años.
4. Escolaridad mínima de primaria.
5. Haber sido ésta su primera admisión en la vida a un servicio de atención psiquiátrica para recibir tratamiento específico por la presencia de síntomas psicóticos compatibles con los criterios de esquizofrenia.
6. Cooperación para el estudio con potenciales evocados.
7. Aceptación de su participación en el estudio por medio de un consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con antecedentes previos de hospitalización o tratamiento psiquiátrico por problemas similares al actual.
2. Pacientes que recibieron anteriormente cualquier tratamiento psicofarmacológico específico para el manejo de cuadro psicótico en un período mayor a un mes.
3. Pacientes que en la semana previa al estudio recibieron tratamiento con neurolépticos atípicos.
4. Pacientes con problemas auditivos, retraso mental, epilepsia, demencia o delirium.
5. Intoxicación con drogas de abuso o diagnóstico de adicción a las drogas, excepto a nicotina.

6. Pacientes que presentaron estados de agitación, resistencia al registro electroencefalográfico para la extracción del potencial evocado o a la toma de muestra en el laboratorio.
7. Pacientes con más de 5 años de evolución.

B) Grupo control de sujetos sanos:

Criterios de Inclusión:

1. Cualquier sexo.
2. Edad entre 15 y 45 años.
3. Escolaridad mínima de primaria.
4. Cooperación para el estudio.
5. Aceptación de su participación en el estudio por medio de un consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Sujetos con cualquier diagnóstico del Eje I de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV o una puntuación ≥ 2 puntos en cualquier subescala del SCL-90 (American Psychiatric Association, 1994).
2. Sujetos con problemas auditivos, retraso mental, epilepsia, demencia o delirium.
3. Intoxicación con drogas de abuso o diagnóstico de adicción a las drogas, excepto a nicotina.

6.3. Instrumentos y materiales

A) Formato de Datos Clínico-Demográficos (FDCCD).

El Formato de Datos Clínico-Demográficos (FDCCD), diseñado previamente por Apiquién et al. (1997), es un cuestionario compuesto por 2 áreas: *datos generales y diagnóstico y características del padecimiento*, las cuales se constituyen de diversos reactivos en los cuales se registra y concentra la información sobre las

principales características demográficas y clínicas de cada uno de los pacientes evaluados. Para la aplicación de este formato es necesario realizar un interrogatorio dirigido al paciente y al familiar o familiares que tengan contacto directo con él y conocimiento sobre la evolución de su enfermedad.

La sección de "Datos Generales" contiene la ficha de identificación del paciente, en donde se incluye la edad del paciente al momento del estudio, el género, estado civil, escolaridad completada en años, nivel socioeconómico y ocupación en la actualidad. En esta sección se encuentra un reactivo correspondiente al "familiar de referencia", en donde se registran los datos completos de por lo menos uno de los familiares, con la finalidad de poder localizar al paciente.

La sección denominada "Diagnóstico y Características del Padecimiento" se compone de algunos datos arrojados en la entrevista diagnóstica, tales como el tipo de esquizofrenia, la cronicidad del padecimiento y una serie de preguntas sobre las principales características clínicas del padecimiento como son: la edad de inicio del padecimiento, la duración de la psicosis no tratada (si es el caso), esta última definida como el intervalo de tiempo comprendido entre el inicio de los síntomas psicóticos y el inicio del tratamiento específico con antipsicóticos (equivalencia a 5mg/día de haloperidol durante 4 semanas) (Larsen et al., 1996) La DPNT se evaluó de acuerdo a los criterios propuestos por Larsen en donde el inicio de los síntomas se definió como la presencia de alucinaciones, delirios, suspicacia y trastornos del pensamiento de intensidad moderada. Esta información se obtuvo mediante una evaluación retrospectiva teniendo como fuentes de información al paciente y a sus familiares.

B) Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID-I).

La SCID-I, es una entrevista semiestructurada cuya aplicación debe hacerse por un clínico especializado, útil para pacientes psiquiátricos y sujetos de la población en general que están siendo evaluados en busca de psicopatología. Fue desarrollada para cubrir ampliamente los diagnósticos psiquiátricos en base al DSM-IV de forma más eficiente y simple que otros instrumentos (American Psychiatric Association, 1994). El instrumento incluye información demográfica,

historia laboral, motivo de la consulta, historia del presente y de períodos pasados de enfermedad psiquiátrica, historia del tratamiento, evaluación de funcionamiento actual y preguntas abiertas. Incluye 9 módulos diagnósticos: episodios afectivos, síntomas psicóticos, diferencial para síntomas psicóticos, diferencial para trastornos afectivos, uso de sustancias, ansiedad, trastornos somatomorfos, trastornos de la alimentación y trastornos de adaptación (First et al., 1996).

Este instrumento toma aproximadamente 1 hora en ser administrado a sujetos con poca o sin patología, pero de 2 a 3 horas en aquellos que tienen varios trastornos psiquiátricos. Tiene una adecuada confiabilidad para la mayoría de los trastornos del DSM-IV excepto para agorafobia sin pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno somatomorfo. Sin embargo la confiabilidad interobservador y prueba re-prueba ha sido adecuada.

C) Escala de Síntomas Positivos y Negativos de Esquizofrenia (PANSS)

Con el fin de conocer las características clínicas de los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia se aplicó la escala PANSS, el objetivo principal fue determinar el tipo de esquizofrenia que presentaron los pacientes durante su primer episodio.

La PANSS fue diseñada con el propósito de mejorar algunos aspectos de otras escalas de medición psiquiátrica, como la evaluación de la severidad de los síntomas, la falta de equilibrio de los reactivos para evaluar síntomas positivos y negativos, la falta de sensibilidad para evaluar los cambios producidos por el tratamiento farmacológico y la falta de medición de la psicopatología general y su influencia en la gravedad de los síndromes positivo y negativo (Kay et al., 1988).

La PANSS consta de 30 reactivos, de los cuales 7 constituyen la Escala Positiva formada por reactivos que califican síntomas tales como delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia, persecución y hostilidad; 7 de la Escala Negativa que evalúan el afecto adormecido o embotado, la retirada emocional, empatía limitada, retirada social apática/pasiva, dificultad para pensar de manera abstracta, dificultad para la conversación fluida y pensamiento estereotipado y 16 reactivos que componen la

Escala de Psicopatología General que valora síntomas variados como ansiedad, desorientación, preocupación, etcétera.

Cada apartado es calificado en grados de severidad que van del 1 (ausente) al 7 (extremadamente severo) y se ha establecido el punto de corte en 60 puntos, a partir del cual indica la presencia de síntomas psicóticos importantes. La PANSS incluye un manual de aplicación que contiene preguntas sugeridas para explorar cada síntoma y sus respectivos grados de severidad.

Se han examinado las propiedades de esta escala encontrándose correlaciones interobservadores positivas para las tres escalas del PANSS y correlaciones positivas con coeficientes del total de la escala que van de 0.83 a 0.87, con alto grado de significancia ($p < 0.0001$) (Kay et al., 1988). En México se realizó un análisis factorial de la escala, el cual mostró cinco componentes principales de sintomatología (positivo, negativo, cognitivo, excitabilidad, ansiedad/depresión) y que explicaron el 53.4% de la varianza total con una confiabilidad superior a 0.80. Estos resultados hacen que la escala PANSS sea un instrumento confiable y válido para su uso en pacientes con esquizofrenia en México (Fresán et al., 2005).

D) Registro electroencefalográfico y de PRE.

El equipo empleado para el registro electrofisiológico, los PRE y la evaluación del filtrado sensorial del potencial evocado P50 para todos los pacientes y sujetos control fue un SCAN 4.2 de 40 canales (Neuroscan, Compumedics Co., USA), una gorra para registro de EEG con base en el Sistema Internacional 10-20 (Neuroscan, Compumedics Co., USA) y materiales diversos.

El software de estimulación auditiva para la evocación de los PRE fue el STIM en su versión 1.0 (Neuroscan, Compumedics Co., USA). Los estímulos fueron escuchados por el sujeto a través de audífonos binaurales Neuroscan (10 Ω).

6.4. Procedimiento.

El reclutamiento de pacientes se realizó de forma consecutiva en el servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente"

(INPRF), se incluyeron pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia que cumplieran con los criterios de selección descritos en el apartado 6.2. A los candidatos que pasaron la etapa de escrutinio se les explicó el estudio y se les pidió firmar un consentimiento informado (anexo 1). Una vez que el paciente brindó su consentimiento informado y fue confirmado el diagnóstico a través de la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID-I), se completó el Formato de Datos Clínicos Demográficos (FDCD), la recolección de los datos se hizo por un psiquiatra calificado, mediante un interrogatorio directo con el paciente y su(s) familiar(es) con un contacto estrecho y pleno conocimiento de la evolución del padecimiento. Posteriormente se aplicaron las escalas de severidad sintomática (PANSS). Las fuentes de información para el correcto llenado de cada uno de los instrumentos fueron los pacientes y sus familiares.

Los sujetos control fueron voluntarios sanos que aceptaron participar en el estudio y cumplieron con los criterios de selección (apartado 6.2.). Una vez que se les explicaron los procedimientos del estudio y dieron su consentimiento informado, se completó el FDCD y se confirmó que para este grupo, los sujetos incluidos en el estudio no presentaran psicopatología o cualquiera de los demás criterios de exclusión.

Una vez finalizada la evaluación clínica y recabados los datos, se realizó el registro electrofisiológico y la evaluación del filtrado sensorial del potencial evocado P50 para todos los pacientes e individuos control. La evaluación electrofisiológica fue realizada por las mañanas (entre las 08:00 y las 11:00 hrs) por investigadores ciegos al diagnóstico y estado clínico de los sujetos.

Durante el registro electroencefalográfico, los sujetos fueron sentados en un sillón cómodo ubicado en un cuarto con luz y sonido atenuado y eléctricamente hermético. El registro de EEG fue realizado de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958) mediante electrodos con superficie de plata. La referencia consistió en el promedio de la actividad registrada en mastoides y un electrodo más se colocó en la frente del sujeto como tierra, la impedancia de los electrodos se mantuvo menor a 5K Ω . La actividad electroencefalográfica fue amplificada a 20,000 tiempos con un filtro en línea de 1 a 30 Hz, se establecieron épocas del

EEG de 1000 ms. y la tasa de muestreo se estableció a 500 Hz. Los movimientos oculares fueron registrados por dos electrodos colocados en el canto externo y sub-orbital del ojo derecho. Se excluyeron del análisis aquellos segmentos del EEG que mostraran artefactos de más de 50 μ V.

Una vez colocados los electrodos para el registro de EEG, se procedió a obtener los PRE, para lo cual se presentó inicialmente una serie de estímulos auditivos “clicks” de diferente intensidad con el fin de determinar el umbral auditivo de cada individuo y verificar que los estímulos fueran claramente escuchados por el sujeto. Para el resto del estudio, los estímulos auditivos fueron en todos los casos pulsos de 0.04 ms de duración, amplificadas en una banda de 20 a 12,000 Hz (Nagamoto, et al., 1989) y fueron presentados a través de audífonos binaurales con una intensidad de 110 dB.

Para cada uno de los sujetos se promediaron los PRE obtenidos de todas las series y se procedió a medir tanto la latencia como la amplitud de cada una de las ondas P50 en cada condición. Para medir la amplitud del P50, en primer lugar se identificó la cresta (o deflexión positiva) más prominente que apareció entre los 25 y 90 ms. (P50) posteriores al estímulo condicionante y a continuación se obtuvo la diferencia de voltaje del punto máximo de esta cresta con respecto al punto máximo del valle (o deflexión negativa) inmediato anterior (Nagamoto et al., 1989; Kathmann y Engel, 1990; Judd et al., 1992; Clementz et al., 1998; Jin et al., 1998; Freedman et al., 2000; Light et al., 2000; Louchart-de la Chapelle et al., 2005). Para medir la latencia del potencial se registró el intervalo de tiempo desde el inicio del estímulo condicionante al pico máximo de la cresta.

Para obtener el índice de supresión del P50, se calculó la proporción aritmética de la amplitud del P50 en respuesta al E2 con respecto a la amplitud del P50 en respuesta al E1 ($P50-E2/P50-E1$).

6.5. Análisis de resultados.

Con respecto a las características sociodemográficas como género, estado civil, nivel socioeconómico y actividad laboral, se obtuvieron las frecuencias y

posteriormente los porcentajes respectivos para el grupo de pacientes y el grupo de sujetos control. Adicionalmente, y para efectos de una comparación estadística de la distribución de estas variables entre los grupos, a cada una de estas variables se les asignó valores numéricos arbitrariamente (Ejemplo: varón=1 y mujer=2) y se comparó la distribución entre ambos grupos a través de la prueba χ^2 .

Para comparar la edad y el nivel de escolaridad entre ambos grupos, se utilizó la prueba de U de Mann Whitney.

Para la evaluación del filtrado sensorial se registró la onda P50 en la derivación del vertex (Cz) y se llevó a cabo el procedimiento de supresión del P50 (ver apartado 3.4). Para cada sujeto se realizaron cinco series de registros, cada una de ellas con 30 pares idénticos de “clicks”, cada par de “clicks” se denominó ensayo. El intervalo interestímulos entre el primer (E1) y el segundo (E2) “click” fue de 500 ms y el tiempo entre cada ensayo (pares de “clicks”) fue de 10 s. Finalmente, se aplicó un filtro fuera de línea de 1-20 Hz y los PRE para ambos estímulos fueron promediados y almacenados digitalmente para su análisis posterior. Para analizar los PRE y el filtrado sensorial en ambos grupos se midió la latencia y amplitud. Para examinar las diferencias en la latencia y amplitud de los potenciales P50 (tanto para la respuesta al estímulo E1 y el E2) entre los pacientes y los sujetos control, se utilizó U de Mann Whitney para dos muestras independientes. En el caso del análisis intra grupos para la amplitud y la latencia de los P50 en respuesta al E1 y E2, se usó la prueba de Wilcoxon.

Para comprobar si existían relaciones estadísticas entre las características de los P50 de los pacientes y las puntuaciones totales de las subescalas de la PANSS, se utilizó el coeficiente de correlación de los rasgos de Spearman, debido a que la muestra tiene una n discreta, y se realizaron las pruebas hipótesis de r.

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS versión 12.0 (SPSS, Inc.).

Para las comparaciones estadísticas, el nivel de significancia se consideró con una $p \leq 0.05$.

Los resultados se presentan en medias, desviación estándar de la media, porcentajes y rangos.

6.6. Consideraciones éticas.

El estudio se adapta a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 2000) y fue previamente aprobado por parte del comité médico del INPRF.

A todos los sujetos se les informó verbalmente de los procedimientos a realizar y se solicitó su consentimiento por escrito para su participación en el estudio, guardando su confidencialidad y aprobación para reportar los resultados. Los apartados que constituyen el consentimiento informado (ver anexo 1) son: a) la justificación y objetivos de la investigación, b) los procedimientos o consignas a seguir durante la investigación, c) la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgo, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del paciente, así como la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento médico.

7. RESULTADOS

7.1. Características sociodemográficas de los pacientes.

La muestra original estuvo conformada por 23 pacientes y 16 sujetos control, de la cual se eliminaron 5 integrantes de cada grupo debido a que el registro electrofisiológico de estos sujetos presentó contaminación con artefactos de registro (ruido electrofisiológico). Se incluyeron un total de 18 pacientes en su primer episodio de esquizofrenia y 11 sujetos control cuyas características generales se describen a continuación.

A partir de la información obtenida a través del Formato de Datos Clínicos Demográficos (FDCCD), se puede observar (Tabla 2) que del total de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, el 67% pertenecen al sexo masculino, esta distribución es similar para el grupo control, ya que de estos el 73% fueron varones ($p=.073$).

En relación a la edad de ambos grupos, el grupo de pacientes presenta una edad promedio de 24.0 ± 5.4 , con un rango de 15 a 37 años, por su parte el grupo control tiene en promedio de 30.6 ± 6.5 años de edad con un rango de de 19 a 40 ($p=0.01$). En lo relativo al nivel de escolaridad, el grupo control presenta mayor nivel, con un promedio de 15.0 ± 4.4 años de estudio mientras que el grupo de pacientes tienen en promedio 9.4 ± 3.7 ($p=0.002$). Con respecto al estado civil, nivel socioeconómico y actividad laboral, el grupo de pacientes esquizofrénicos fueron mayormente solteros, desempleados y con nivel socioeconómico más bajo comparado con los sujetos del grupo control, aunque sólo la diferencia para el aspecto empleo entre el grupo control y el de esquizofrénicos fue significativa (Tabla 2).

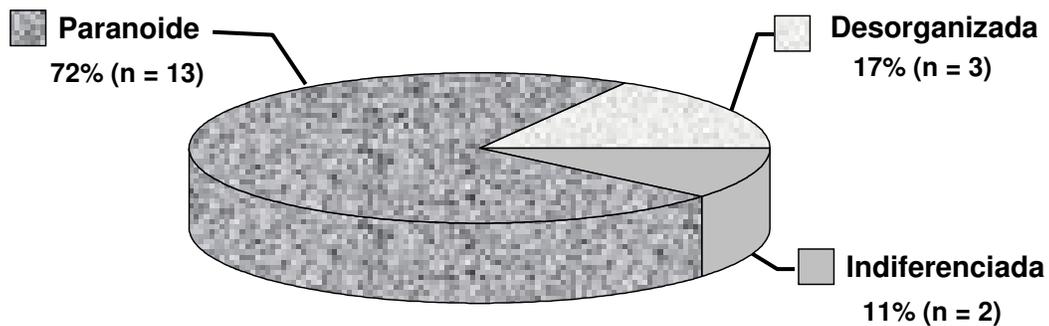
Características generales de los pacientes con primer episodio de esquizofrenia y sujetos sanos.

	Controles <i>n (%)</i>	Esquizofrenia <i>n (%)</i>	<i>Prueba χ^2</i>
Género			
Masculino	8 (73)	12 (67)	$\chi^2(0.1)$ <i>p</i> = 0.73
Femenino	3 (27)	6 (33)	
Estado civil			
Sin pareja	5 (24)	16 (76)	$\chi^2(6.4)$ <i>p</i> = 0.11
Con pareja	6 (75)	2 (25)	
Nivel socioeconómico			
Bajo	1 (9)	9 (50)	$\chi^2(5.0)$ <i>p</i> = 0.25
Medio	10 (91)	9 (50)	
Actividad Laboral			
Desempleados	1 (9)	18 (100)	$\chi^2(29.0)$ <i>p</i> < 0.001
Empleados	10 (91)	0 (0)	
	Controles <i>años</i>	Esquizofrenia <i>años</i>	<i>U de Mann-Whitney</i>
Edad			
Media ± D.E.	30.6 ± 6.5	24.0 ± 5.4	$Z(-2.4)$ <i>p</i> = 0.015
Rango	(19-40)	(15-40)	
Escolaridad			
Media ± D.E.	15.0 ± 4.7	9.4 ± 3.7	$Z(-3.0)$ <i>p</i> = 0.002
Rango	(8-21)	(1-18)	

Tabla 2. Características sociodemográficas generales de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y de los sujetos control.

7.2. Características clínicas de los pacientes.

En la gráfica 1 se muestra la distribución diagnóstica de los pacientes incluidos en el estudio. Del total de los pacientes, el 72% presenta una sintomatología que corresponde con el diagnóstico de esquizofrenia paranoide, el 17% coincide con el diagnóstico de esquizofrenia desorganizada y finalmente, el 11% presenta síntomas asociados con esquizofrenia indiferenciada. No se encontraron correlaciones entre los síntomas explorados de los pacientes con la escala PANSS y las amplitudes de la onda P50 en los registros de estos pacientes.



Gráfica 1. Distribución diagnóstica de los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia

7.3. Potenciales Relacionados con Eventos

En la figura 5 se muestran tres ejemplos de registros de los PRE obtenidos en tres pacientes y tres sujetos control. Cada uno de los registros representa el promedio de las cinco series para el E1 (línea punteada) y el E2 (línea continua). El componente P50 fue identificado por la deflexión positiva más prominente que apareció entre los 25 y 90 ms. (ver apartado 6.5.). En estos registros individuales se puede observar una disminución de la amplitud del P50 en respuesta al E2 de los sujetos control, mientras que en los pacientes esquizofrénicos se advierten amplitudes del P50 similares o mayores a la respuesta de E1. El análisis cuantitativo para cada grupo se presenta en los siguientes apartados.

7.3.1 Características de los PRE en los sujetos control

En lo que respecta al grupo control, en la tabla 3 se muestran los valores promedio, tanto para la respuesta al E1 como para la correspondiente al E2. En este grupo, la onda P50 en respuesta al primer estímulo se presentó con una latencia de 48.09 ± 12.7 ms y con una amplitud de 2.29 ± 0.96 μ V. Para el P50 en respuesta al segundo estímulo, este se presentó a los 47.18 ± 12.78 ms de latencia con una amplitud de 1.05 ± 0.92 μ V. La diferencia entre la amplitud del segundo P50 con respecto al primero resultó estadísticamente significativa ($Z = -2.8$, $p = 0.005$), con lo cual se puede observar un claro filtrado sensorial en los sujetos sanos a través de la supresión de la onda P50. Los valores de latencia no presentaron diferencias significativas.

CONTROLES (n= 11)			
	Estímulo 1 MEDIA \pm DE	Estímulo 2 MEDIA \pm DE	Prueba de rangos de Wilcoxon
Latencia (ms.)	48.09 \pm 12.78	47.18 \pm 12.75	$Z(-1.1)$; $p = 0.262$
Amplitud (μ V)	2.29 \pm 0.96	1.05 \pm 0.92	$Z(-2.8)$; $p = 0.005$

Tabla 3. Comparación intra-grupo de las latencias y amplitudes para los estímulos E1 y E2 en los sujetos control.

En la figura 6 se muestran los registros promedio generales correspondientes al grupo control, se puede observar la diferencia de amplitud entre el P50 (flecha) en respuesta al E1 y el E2.

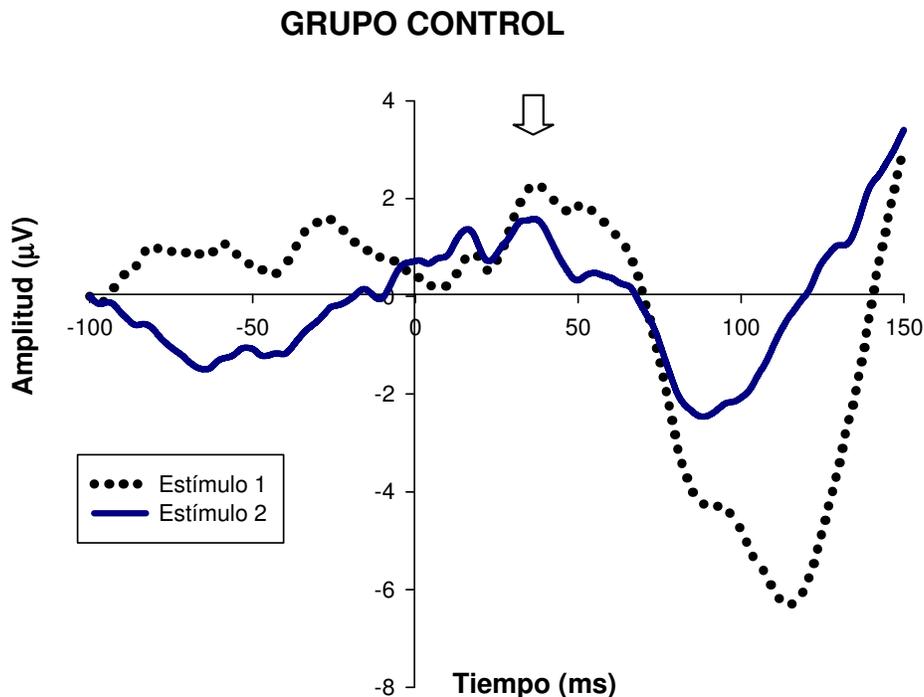


Figura 6. Registros promedio de los PRE en los sujetos control. Se puede observar la supresión de la amplitud del P50 en respuesta al segundo estímulo (línea discontinua). La flecha indica el P50.

7.3.2 Características de los PRE en los pacientes

En el grupo de pacientes, la diferencia entre la amplitud del segundo P50 con respecto al primero, no resultó estadísticamente significativa ($Z = -0.6$, $p = 0.50$). En el caso de la latencia, la diferencia entre ambos grupos tampoco fue significativa ($Z = 0.2$, $p = 0.83$)

PACIENTES (n= 18)			
	Estímulo 1 MEDIA \pm DE	Estímulo 2 MEDIA \pm DE	Prueba de rangos de Wilcoxon
Latencia (ms)	55.6 \pm 15.23	57.4 \pm 13.64	$Z(0.2)$; $p = 0.83$
Amplitud (μV)	2.44 \pm 1.58	1.97 \pm 1.17	$Z(-0.6)$; $p = 0.50$

Tabla 4. Comparación intra-grupo de las latencias y amplitudes para E1 y E2 en los sujetos esquizofrénicos.

Los registros electrofisiológicos de los potenciales evocados del grupo de pacientes fueron promediados con el fin de obtener el potencial promedio general, o gran promedio, el cual se muestra en la figura 7. Aparentemente, hay una diferencia entre el E1 y el E2 (flecha), sin embargo esta diferencia muestra un incremento y no una disminución en E2, sin embargo dicha diferencia no tiene significancia estadística.

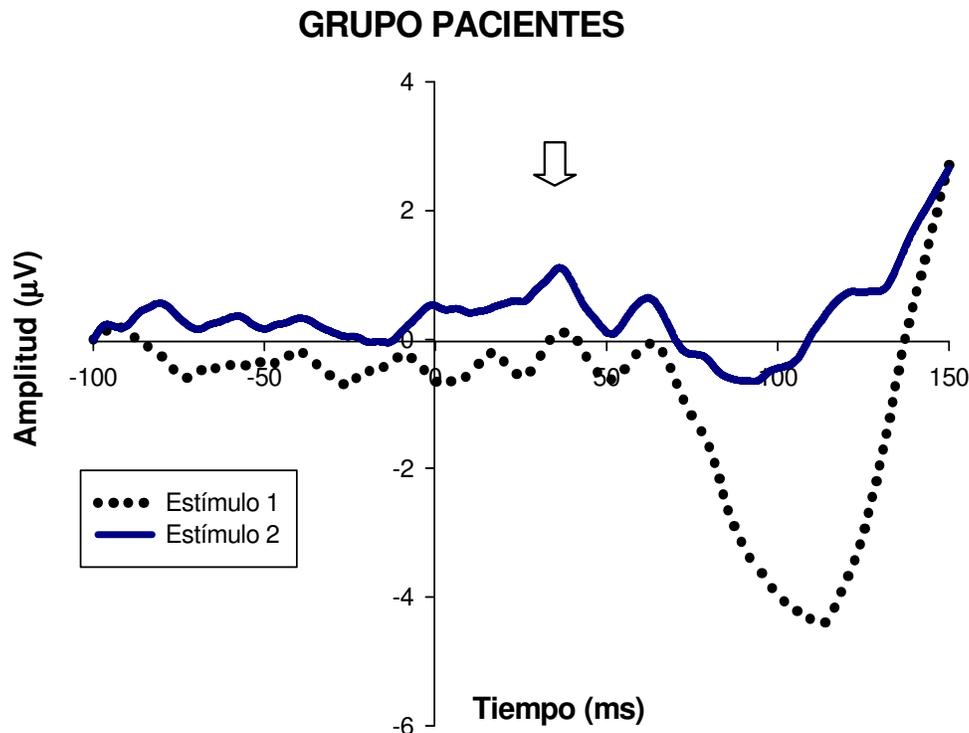


Figura 7. Registros promedio de los PRE del grupo de pacientes. Se puede observar una amplitud similar del P50 en respuesta al E1 (línea continua) y al E2 (línea discontinua). La flecha indica el P50.

7.3.3 Comparación del P50 entre controles y pacientes

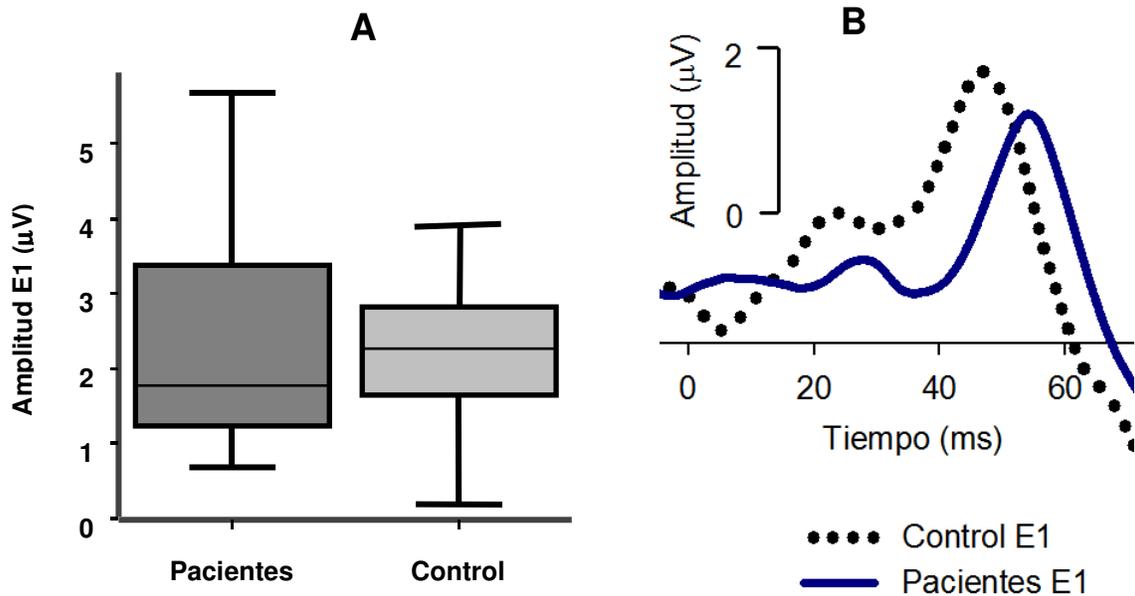
Los valores promedio de latencia tanto para el P50 en respuesta al E1, como para el correspondiente al E2, no presentaron diferencias estadísticas entre ambos grupos (Tablas). No obstante, en el grupo de pacientes se observa una tendencia de demora de entre 7 y 10 ms en este potencial para ambos estímulos (E1 y E2) con respecto al grupo control. En cuanto a la amplitud del P50, no se observaron diferencias estadísticas significativas en la amplitud del P50 para el E1. Sin embargo, para el P50 en respuesta al E2, sí se observaron diferencias

significativas ($Z= 2.5$, $p=0.009$) entre el grupo control y el grupo de pacientes (Tabla 5).

	Controles (n= 11) MEDIA \pm DE	Esquizofrénicos (n= 18) MEDIA \pm DE	U de Mann-Whitney
E1 Latencia (ms)	48.09 \pm 12.78	55.66 \pm 15.23	$Z(1.3)$; $p=0.188$
E2 Latencia (ms)	47.18 \pm 12.75	57.44 \pm 13.64	$Z(1.9)$; $p=0.055$
E1 Amplitud (μ V)	2.29 \pm 0.96	2.44 \pm 1.58	$Z(0.3)$; $p=0.740$
E2 Amplitud (μ V)	1.05 \pm 0.92	1.97 \pm 1.17	$Z(2.5)$; $p=0.009$

Tabla 5. Comparación inter-grupos de las latencias y amplitudes del P50 para los estímulos E1 y E2 en los sujetos controles y esquizofrénicos.

En la figura 8A se muestran los valores de distribución (box plot) de los datos correspondientes a la amplitud del P50 en respuesta al E1, tanto del grupo control como del grupo de pacientes esquizofrénicos. Así mismo, en la figura 8B se muestra la sobreposición de los P50 promedio de cada grupo, ambos normalizados a la latencia promedio del potencial. Se puede observar una amplitud similar del P50 en respuesta al E1 en ambos grupos.



En la figura A se muestran los box plot con los valores de mediana, percentil 25, 50, 10 y 90 de la amplitud del P50-E1 para cada grupo. En la figura B: sobreposición de los registros promedio de los P50-E1 para ambos grupos.

Para el potencial auditivo P50 en respuesta al estímulo 2, en la figura 9A, se presentan los valores de distribución (box plot) de los datos correspondientes a la amplitud de este potencial para ambos grupos. De la misma forma, en la figura 9B, la sobreposición de los P50 promedio de cada grupo, normalizados a la latencia promedio del potencia. La amplitud del P50 en el grupo de esquizofrenia es mayor en comparación con la amplitud del mismo potencial en el grupo control.

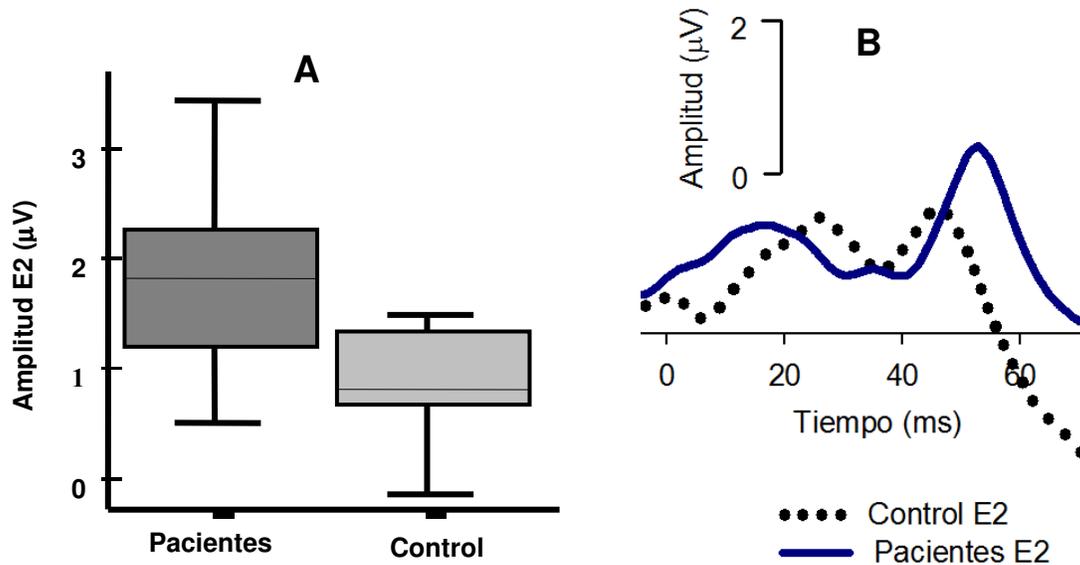


Figura A: Box plot con los valores de mediana, percentil 25, 50, 10 y 90 de la amplitud del P50-E2 para cada grupo. **B:** sobreposición de los P50 promedio para el E2 de ambos grupos.

7.3.4 Análisis del índice de supresión

Para obtener el índice de supresión del P50, se calculó la proporción aritmética de la amplitud del P50 en respuesta al E2 con respecto a la amplitud del P50 en respuesta al E1 ($P50-E2/P50-E1$). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para conocer si existían diferencias estadísticamente significativas entre el índice de supresión para el grupo de esquizofrénicos y el índice de supresión para el grupo control. Los resultados mostraron que las diferencias en el índice de supresión fueron estadísticamente significativas con una $Z=-3.0$ y una $p=.039$.

7.3.5 Correlaciones

Se realizó un análisis de correlaciones, a través del coeficiente de correlación de Spearman para análisis no paramétricos. Se analizaron las variables edad-supresión, escolaridad-supresión y PANSS-supresión. No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas para edad y escolaridad. En el análisis del PANSS excitabilidad se encontró una relación baja con el índice de supresión.

8. DISCUSIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad cuyos síntomas en el primer episodio pueden aparecer en la adolescencia y permanecer sin ser diagnosticada incluso 2 ó 3 años después de la presentación de los primeros síntomas. Algunos grupos de investigación dedicados a esta problemática han demostrado que los sujetos con esquizofrenia responden mejor al tratamiento farmacológico cuando éste es suministrado durante el primer episodio, lo cual se traduce en un incremento del tiempo en que el sujeto tarda en recaer (Frangou y Byrne, 2000). La identificación de marcadores biológicos propios de la esquizofrenia ha contribuido de manera importante con el diagnóstico de la enfermedad. Uno de estos marcadores es el componente P50, cuya investigación se ha basado en el análisis del índice de supresión, que se traduce en la capacidad de un sujeto para disminuir la amplitud de una respuesta ante la estimulación repetida de un “click”.

Al observarse la P50 desde un punto de vista neurobiológico, podríamos decir que la incapacidad para suprimir la respuesta ante un estímulo que ha sido presentado previamente se debe a un mecanismo inhibitorio neuronal. Sin embargo, cuando se observa desde un punto de vista cognitivo, resulta en la alteración de una forma de aprendizaje que permite a un sujeto evitar la saturación informativa. En este proceso se encuentra involucrada la atención y, específicamente, la preatención, que es un aspecto temprano en el procesamiento de la información y que facilita la selección y el filtrado de estímulos. Según el grupo de Aldaz (1996), la preatención es un requisito necesario que precede a la actividad atencional consciente. Lo anterior hace reflexionar sobre la importancia del filtrado sensorial para el funcionamiento de una persona en la vida cotidiana.

A lo largo de esta investigación, se ha considerado como objetivo principal, saber si existen diferencias en la supresión de la onda P50 entre un grupo de pacientes esquizofrénicos y uno de sujetos control saludables. En un gran número de estudios relacionados con este tema, se ha intentado replicar el método basado en el paradigma de supresión del P50 y conseguir los resultados de los pioneros en esta área de estudio como Adler (1982) y Freedman et al. (1983; 1987), entre otros. Sin embargo, las diferencias en la metodología, como el intervalo

interestímulos, el intervalo intraestímulos (Nagamoto, 1991), la intensidad de los estímulos “clicks”, el número de ensayos que se promedian, la localización de las referencias y el montaje del paradigma en el equipo de potenciales evocados, aunado a parámetros ambiguos en el análisis de este potencial, han dado lugar a diferencias entre los resultados de diversas investigaciones.

Los resultados obtenidos, coinciden con los que han sido reportados con anterioridad en otros estudios realizados con sujetos esquizofrénicos. En el grupo de pacientes se observó que la onda P50 del E2, en algunos casos permanece con una amplitud similar a la que se presentó en el E1, sin embargo también se encontraron algunos casos de pacientes en los que la P50 no sólo no disminuye sino que sobrepasa la amplitud inicial en un 50%. En cambio, en el grupo control se identificaron algunos casos en los que la P50 disminuyó más del 50%. Lo que nos indica que los sujetos con esquizofrenia presentan dificultad para filtrar estímulos irrelevantes, pues siguen respondiendo de la misma forma o incluso con mayor intensidad a pesar de que ya han tenido experiencia con el estímulo.

En el caso de las latencias para el E1 y el E2 de ambos grupos, se observaron algunos aspectos de relevancia, como el hecho de que a pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre el E1 de pacientes y controles, sí se observó un incremento de la latencia en los sujetos esquizofrénicos, aproximadamente por una diferencia de 10 s. Por otro lado, en el E2 hubo una tendencia a la significancia ($p= 0.055$) en el análisis realizado entre ambos grupos. El grupo de Davalos, (2003) ha sugerido que las diferencias en latencias pueden explicarse debido a que el primer estímulo auditivo es guardado en la memoria perceptual y si el segundo estímulo se presenta antes de que el procesamiento del primer estímulo sea completado, la representación del primer estímulo se pierde o se retarda. De acuerdo con esta explicación, en estudios como el de este grupo, donde las diferencias en la aparición de los potenciales evocados son significativamente diferentes, puede pensarse que el procesamiento del primer estímulo en sujetos esquizofrénicos es más lento, pero para comprobar esta hipótesis será conveniente realizar un estudio enfocado a latencias y con un número mayor de sujetos. Adicionalmente, se ha propuesto la idea de un posible

defecto en la activación de neuronas inhibitorias (Akbarian et al., 1993; Turetsky, 2007).

El análisis de correlación entre el PANSS y el índice de filtrado sensorial, mostró una ligera relación entre la excitabilidad y el grado de supresión en el grupo de pacientes, lo que puede interpretarse como parte del reporte que los esquizofrénicos hacen con frecuencia, con respecto a una sensación abrumadora de un exceso de estimulación, temor y tensión.

En referencia a los resultados obtenidos en el análisis de las características clínicas, hubo un mayor número de sujetos esquizofrénicos desempleados en relación a los sujetos control. Estos resultados ya se han evidenciado en otras poblaciones alrededor del mundo y coinciden con los hallazgos relacionados con el deterioro del funcionamiento cognitivo (Contreras et al., 2008). También se encontraron diferencias con respecto a la edad y la escolaridad entre ambos grupos, en el caso de las diferencias de edad, pueden explicarse debido a que los sujetos controles y los pacientes no fueron pareados correctamente. Con respecto a la escolaridad, el grupo control resultó con mayor escolaridad posiblemente por la misma razón. Sin embargo, las correlaciones entre edad, escolaridad e índice de supresión, no resultaron significativas. Hasta ahora no existen estudios específicos relacionados con el filtrado sensorial en los que se haya considerado la influencia de los años de escolaridad. En relación con la edad, estudios hechos en pacientes jóvenes con un primer episodio de esquizofrenia han mostrado que la vulnerabilidad al déficit en el filtrado sensorial es independiente de la edad del sujeto (de Wilde et al., 2007).

En última instancia, cabe mencionar la presencia del componente N100 en cada uno de los registros de manera clara y en el segundo preciso en el que se espera que aparezca. Es posible que este componente tenga menos probabilidad de verse vulnerado por un gran número de variables y se ha relacionado con la evaluación de la capacidad para integrar la información auditiva temporal, además de considerarse como un marcador biológico en esquizofrenia (Friedman et al., 1994).

Dentro de los problemas comunes a los que se enfrenta un investigador de este componente psicofisiológico en esquizofrenia, se encuentra la influencia de la intervención farmacológica en los registros del potencial, pues se han encontrado diferencias en el filtrado sensorial de sujetos que son tratados con neurolépticos, en comparación con aquellos que hasta el momento de la evaluación son vírgenes al tratamiento farmacológico (Bramon et al., 2004), como en el caso de los sujetos que participaron en esta investigación, mismos que en el momento de la evaluación correspondiente al potencial P50 no se encontraban sometidos a ningún tratamiento farmacológico para esquizofrenia. En algunos estudios se ha encontrado mejoría en el filtrado sensorial de sujetos esquizofrénicos tratados con neurolépticos atípicos en comparación con sujetos que llevan un tratamiento bajo neurolépticos típicos (Nagamoto, 1999; Light, 2000; Devrim et al., 2008). Sin embargo, en recientes hallazgos el grupo de Hong (2009) mostró resultados diferentes, en los que el uso de antipsicóticos típicos o atípicos no tuvieron impacto sobre el filtrado sensorial en esquizofrenia. También, se ha hipotetizado acerca de diferencias en el filtrado sensorial entre pacientes esquizofrénicos en su primer episodio y pacientes considerados como crónicos. No obstante, aún no hay hallazgos relevantes que puedan dar sustento a esta presuposición (Brockhaus-Dumke et al., 2008). Sin embargo, el grupo de Dervim (2008) encontró que la P50 si empeora durante la fase aguda, lo cual probablemente tenga que ver con los cambios neuroquímicos que sufre un paciente esquizofrénico al estar en esta fase. En el estudio de la onda P50, también se han tenido que controlar variables como el tiempo que el sujeto ha fumado a lo largo de su vida, e incluso antes de realizar la evaluación de la onda el investigador debe preguntar al sujeto si es fumador o no, esto debido a la relación que tiene el receptor colinérgico α -7 nicotínico con el filtrado sensorial, pues se ha puesto en evidencia que el fumar mejora la supresión de la onda al segundo "click", lo que significa que el suministro de nicotina podría considerarse en el tratamiento de aspectos cognitivos (Levin y Rezvani, 2000). En animales, también se han observado cambios en la amplitud de los componentes análogos a la P50 en humanos cuando se suministran bloqueadores del α -7

nicotínico como la α -bungarotoxina (Luntz-Leybman et al., 1992; Martin et al., 2004) lo que por un lado refuerza la importancia de esta subunidad del receptor nicotínico colinérgico y por otro, nos muestra la vulnerabilidad del fenómeno de filtrado sensorial ante la manipulación de diversas variables.

De acuerdo con la definición de endofenotipo, misma que se refiere a características cuantificables propias de la enfermedad (Gottesman y Gould, 2003), la P50 junto con el componente P300 son considerados endofenotipos confiables (Bramon et al., 2004). En relación a esta definición, es posible preguntarse por qué un endofenotipo puede ser vulnerable a cambios asociados con variables en la técnica de registro como el intervalo interestímulo asociado con la activación de diferentes redes neuronales (Nagamoto et al., 1991) y la interacción con cambios en la neuroquímica cerebral. Sin embargo, apegándonos de nuevo a la descripción de un endofenotipo, encontramos una relación entre la genética y el ambiente, lo que posiblemente podría darnos la explicación a este cuestionamiento. La P50 se considera un endofenotipo porque el fenómeno está presente aún cuando la enfermedad no se ha manifestado e incluso se ha encontrado evidencia en hermanos sanos de sujetos esquizofrénicos (Beckman y Franzek, 2000; Gottesman y Gould, 2003).

La P50 también ha sido considerada en otras condiciones neurológicas, como en sujetos expuestos a drogas de abuso como la cocaína, en los que se ha observado un filtrado sensorial deficiente (Boutros et al., 2002), en pacientes con enfermedad de Alzheimer, cuya deficiencia se ha atribuido a una posible pérdida del número de receptores colinérgicos α -7 nicotínicos (Jessen et al., 2001), en síndromes genéticos en los que se ha observado degeneración espinocerebelosa (Ghisolfi et al., 2004) e incluso bajo diferentes condiciones psiquiátricas como en el caso de la anhedonia social (Arnfred y Chen, 2004). Los resultados de estas investigaciones refuerzan el concepto de endofenotipo como una entidad que se conforma a partir de la interacción genética y ambiental. En el caso de la esquizofrenia, la P50 ha sido arduamente estudiada y hasta ahora ha sido complicado el establecimiento de este componente como una herramienta precisa e irrevocable en el diagnóstico de la enfermedad, puesto que se ha visto

influenciado por factores dependientes de estado que agregan ruido adicional a su medida y que no son de origen genético (Turetsky et al., 2007). Algunas de las ventajas que pueden ser resaltadas de este estudio en comparación con otros son:

- La muestra fue tomada de un instituto enfocado a la atención psiquiátrica, con personal calificado en la elaboración de diagnósticos clínicos. Por lo tanto en cuanto a diagnóstico se refiere, la población estudiada estuvo diagnosticada adecuadamente y todos los sujetos fueron esquizofrénicos.
- Para todos los sujetos esquizofrénicos era la primera vez que acudían a un servicio de atención psiquiátrica y desde que fueron diagnosticados con esquizofrenia no se les había tratado farmacológicamente. De este modo, pudo evitarse el efecto del uso de antipsicóticos sobre los resultados.
- El análisis del filtrado sensorial en estos sujetos, contribuyó al diagnóstico y al tratamiento oportuno, lo que deriva en un mejor pronóstico.

Por otro lado, se consideran desventajas:

- La muestra no fue pareada por edad ni escolaridad. Debido al tiempo designado por el Instituto Nacional de Psiquiatría para el uso del equipo, se recolectó primeramente la muestra de sujetos esquizofrénicos y posteriormente (para cumplir con el límite de tiempo) se tomaron como sujetos control algunos de los residentes del Instituto.
- Por último se considera como una desventaja el número de sujetos incluidos en cada grupo, pues de acuerdo a lo revisado en la literatura, la P50 debe ser cuidadosamente estudiada, por lo tanto, un número mayor de sujetos podría mejorar la confiabilidad de las investigaciones hechas al respecto. Además, un número mayor de sujetos permitiría una variabilidad considerable en los tipos de esquizofrenia, lo que quizá resultaría en un conocimiento más amplio de correlaciones significativas entre el tipo de diagnóstico de esquizofrenia y el filtrado sensorial.

En virtud de lo anterior, se propone lo siguiente:

- Un aumento proporcional de la muestra que incluya diversas razas, así como la integración del análisis genético, neurofisiológico y conductual.
- Analizar a profundidad los procesos cognoscitivos, a través de pruebas neuropsicológicas enfocadas a la evaluación de la atención.
- Evaluar a fondo la relación entre los síntomas de esquizofrenia y el índice de supresión en una muestra con un mayor número de pacientes.
- Evaluar la relación entre el tipo de diagnóstico y la capacidad de los sujetos para suprimir la onda P50 ante la presencia del E2.
- Relacionar la genética de la P50 con el índice de filtrado sensorial y comprobar su etiqueta como marcador biológico en sujetos que no han desarrollado síntomas francos de esquizofrenia.
- Estudiar la intervención farmacológica en la mejora del filtrado sensorial.
- Reflexionar acerca de la rehabilitación neuropsicológica como ayuda en el tratamiento del filtrado sensorial.

9. CONCLUSIONES

- a) Los pacientes con diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia en el presente estudio obtienen valores más bajos en variables asociadas a desarrollo personal, escolar y laboral.
- b) La sintomatología de los pacientes con diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia en el presente estudio corresponde en un porcentaje mayor a esquizofrenia tipo paranoide.
- c) En el grupo de sujetos sanos se puede observar un claro filtrado sensorial a través de la supresión de la onda P50.
- d) En el grupo de pacientes con primer episodio de esquizofrenia no ocurrió la supresión del P50 y por lo tanto se infiere una alteración en el filtrado sensorial de estos sujetos.

- e) Existen diferencias significativas en el filtrado sensorial auditivo de pacientes mexicanos con primer episodio de esquizofrenia en relación con un grupo control de sujetos sanos.
- f) Una mayor investigación científica sobre el filtrado sensorial en pacientes psiquiátricos podría ser útil como herramienta de diagnóstico temprano de la esquizofrenia.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abi-Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil, R., Kegeles, L. S., et al. (2000). Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 8104-8109.
- Abi-Dargham, A., Mawlawi, O., Lombardo, I., Gil, R., Martinez, D., Huang, Y., et al. (2002). Prefrontal dopamine D₁ receptors and working memory in schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 22(9), 3708-3719.
- Abi-Dargham, A. (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7, S1-S5.
- Adler, L. E., Pachtman, E., Franks, B., Pecevich, M., et al. (1982). Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 17, 639-654.
- Adler, L. E., Hoffer, L., Wiser, A. y Freedman, R. (1993). Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 150(12), 1856-1861.
- Akbarian, S. V., Vinuela, A. A., Kim, J. J. Potkin, S. G., et al. (1993). Distorted disruption of nicotiamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Archives of General Psychiatry*, 50, 178-187.
- Aldaz, J. A. y Vázquez, C. (1996). Esquizofrenia: fundamentos psicológicos y psiquiátricos de la rehabilitación. *Siglo XXI de España Editores* (p.p 50-51).
- Aleman, A. y Kanh R. S. (2005). Strange feelings: Do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*, 77(5), 283-298.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.; Text Revision)* Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2004). "*Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia*" (2nd ed.) Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anand, A., Charney, D. S., Oren, D. A., Berman, R. M., Hu, X. S., Cappiello, A. y Krystal, J. H. (2000). Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl- D- aspartate receptor antagonists. *Archives of General Psychiatry*, 57, 270-276.
- Andreasen, N. C., Arndt, S., Swayze, V., II, Cizaldo, T., Flaum, M., O'Leary, Ehrhardt, J. C., et al. (1994). Thalamic abnormal in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*, 266, 294-298.
- Andreasen, N. C. (1997). The evolving concept of schizophrenia: From Kraepelin to the present and future: Bleuler's "Fragmented Phrene as Schizencephaly". *Schizophrenia Research*, 28(2-3), 105-109.
- Angrist, B., Rotrosen, J. y Gershon, S. (2001). Commentary on: "Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative vs. positive symptoms in schizophrenia". *Psychopharmacology*, 158, 219-221.

- Apiquián, R., Páez, F., Lozaga, C., Cruz, E., Gutierrez, D., Suárez, J., et al. (1997). Estudio mexicano del primer episodio psicótico: resultados preliminares, características sociodemográficas y clínicas. *Salud Mental*, 20(3), 1-7.
- Arieti, S. (1959). *American Handbook of Psychiatry*. New York, NY: Basic Books.
- Arnfred, S. M. y Chen A. C. (2004). Exploration of somatosensory P50 gating in schizophrenia spectrum patients: reduced P50 amplitude correlates to social anhedonia. *Psychiatry Research*, 15(125), 147-60.
- Arnfred, S. M. (2006). Exploration of auditory P50 gating in schizophrenia by way of difference waves. *Behavioral and Brain Functions*, 2(6), 1-6.
- Arnold, S. E., Franz, B. R., Ruben, B. A., Gur, R. E., Shapiro, R. M., Moberg, P. J. y Trojanowski, J. Q. (1995). Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *American Journal of Psychiatry*, 152, 738-748.
- Beckmann, H y Franzeck, E. (2000). The genetic heterogeneity of "schizophrenia". *World Journal of Biology Psychiatry*, 1, 35-41.
- Bender, S., Ulrich, S., Wolstein, J., Grzella, I., Zerbin, D. y Oades, R. D. (1999)- A topographic event-related potential follow-up study on "prepulse inhibition" in first and second episode patients with schizophrenia. *Psychiatric Research*, 90, 41-53.
- Benes F. M. y Berretta, S. (2001). GABAergic Interneurons: Implications for Understanding Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 25, 1-27.
- Benes, F. M., Sorensen, I. y Bird, E. D. (1991). Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 597-608.
- Benloucif, S., Keegan, M. J., Galloway, M. P. (1993). Serotonin-facilitated dopamine release *in vivo*: pharmacological characterization. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 265, 373-377.
- Berrios, G. E. (1985). Positive and negative symptoms. and Jackson. A conceptual history. *Archives of General Psychiatry*, 42, 95-97.
- Bloomfield, M. (1897). Trad. *Hymns of the Atharva-Veda With Extracts From the Ritual Books and the Commentaries Sacred Books of the East*. 42
- Boeijinga, P. H. (2007). Ketamine effects on CNS responses assessed with MEG/EEG in a passive auditory sensory-gating paradigm: an attempt for modeling some symptoms. of psychosis in man. *Journal of Psychopharmacology*, 21(3), 221-337.
- Boutros, N. N., Gelernter, J., Gooding, D. C., Cubells, J., Young, A., Krystal, J. H. y Kosten, T. (2002). Sensory gating and psychosis vulnerability in cocaine-dependent individuals: preliminary data. *Biological Psychiatry*, 51(8), 683-686.
- Boutros, N. N., Korzyukov, O., Jansen, B., Feingold, A. y Bell, M. (2004). Sensory gating deficits during the mid - latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 126, 203-215.
- Braff, D. L., Geyer, M. A. (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia: Human and animal model studies. *Archives of General Psychiatry*, 47, 181-188.
- Braff, D. L., Geyer, M. A. y Swerdlow, N. R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, 156, 234-258.
- Braff, D. L. y Freedman, R. (2002). Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: (K. L., Davis, D. Charney, J. T. Coyle, C. Nemeroff eds.), *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress* (p.p. 703-716). Philadelphia: Lippincott Williams y Wilkins.

- Braff, D. L. y Light, G. A. (2004). Preattentive and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 174(1), 75-85.
- Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J. y Gottesman, I. I. (2005). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 21-32.
- Brailowsky, S. (1995). Los neurotransmisores. En: *Las sustancias de los sueños* (pp. 61-95). Ciudad de México: Fondo de Cultura Económica.
- Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M. y Frangou, S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, artículo en prensa.
- Brandon, N. J., Handford, E. J., Schurov, I., Rain, J. C., Pelling, M., Duran-Jimenez B., et al. (2004). Disrupted in Schizophrenia 1 and Nudel form neurodevelopmentally regulated protein complex: implications for schizophrenia and other major neurological disorders. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 25(1), 42-55.
- Breese, C. R., Lee, M. J., Adams, C. E., Sullivan, B., Logel, J., Gillen, K. M., et al. (2000). Abnormal regulation of high affinity nicotine receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 23, 351-364.
- Brockhaus-Dumke, A., Schultze-Lutter, F., Mueller, R., Tendolkar, I., Bechdorf, A., Pukrop, R., Klosterkoetter, J., Ruhrmann, S. (2008). Sensory gating in schizophrenia: P50 and N100 gating in antipsychotic-free subjects at risk, first-episode, and chronic patients. *Biological Psychiatry*, 64(1), 376-84.
- Byne, W., Kemether, E., Jones, L., Haroutunian, V. y Davis, K. L. (1999). The neurochemistry of schizophrenia. In: (D. S Charney, E. J. Nestler, B. S. Bunney, eds.), *Neurobiology of Mental Illness* (p.p. 236-245). New York, NY: Oxford University Press.
- Cacioppo, J. T., Tassinary, L. G., y Bernston, G. G. (2000). *Handbook of Psychophysiology* (2nd edition). New York: Cambridge University Press.
- Cacioppo, J. T., Tassinary, L. G. y Bernston, G. G. (2007). *Handbook of Psychophysiology* (3rd edition). USA: Cambridge University Press.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., et al. (2002). Evidence for early-childhood, Pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59, 449-456..
- Cannon, T., Gasperoni, T., Van Erp, T., Rosso, I. M. (2001). Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implication for molecular genetics studies. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 16-9.
- Cannon, T. D., Hennah, W., Van Erp T. G., Thompson, P. M., Lonnqvist, J., Huttunen, M., et al. (2005). Association of DISC/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short-and long- term memory. *Archives of General Psychiatry*, 62(11), 1205-13.
- Cardenas, V. A., Gerson, J. y Fein, G. (1993). The reliability of P50 suppression as measures by the conditioning/testing ratio is vastly improved by dipole modeling. *Biological Psychiatry*, 33, 335-344.
- Cardenas, V. A., McCallin, K., Hopkins, R. y Fein, G. (1997). A comparison of the repetitive click and conditioning - testing P50 paradigms. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 104, 157-164.

- Carlsson, L. Schizophrenia Throughout the History. Human Brain Informatics (Hubin) Available at. Retrieved June 8, 2001, from http://www.hubin.org/facts/history/history_schizophrenia_en.html
- Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., Cavarec, L., Pallcio, M., Abderrahim, H., et al. (2002). Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D- aminoacid oxidase in schizophrenia. *Proceeding of the National Academy of Science USA*, 99, 13675-80.
- Clementz, B. A., Geyer, M. Z., Braff, D. L. (1998). Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1691-1694.
- Coles, M. G. H., Gratton, G., y Fabiani, M. (1990). Event-related brain potentials. In: (J. T. Cacioppo, L. G Tassinari, eds.), *Principles of psychophysiology: Physical, social, and inferential elements* (pp. 413-55). Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- Collier, D. A. y Li, T. (2003). The genetics of schizophrenia: glutamate *not* dopamine?. *European Journal of Pharmacology*, 480 (1-3), 177-84.
- Combs, D. R. y Advokat, C. (2000) Antipsychotic medication and smoking prevalence in acutely hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 46,129–137.
- Court, J., Piggot, M., Lloyd, S., Cookson, N., Ballard, C., Mc Keith, I., et al. (2000). Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. *Neuroscience*, 98, 79-87.
- Cromwell H.C., Mears R. P., Li Wan, L. y Boutros, N. N. (2008) Sensory Gating: A translational effort from basic to clinical science. *Clinical EEG and Neuroscience*, 39(2), 69-72.
- Cowan, W. M., Kopnisky, K. L. y Hyman, S. E. (2002). The Human Genome Project and its Impact on Psychiatry. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 1-50.
- Crook, J. M., Tomaskovic-Crook, E., Copolov, D. L., et al. (2000). Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia: a study of the human hippocampal formation. *Biological Psychiatry*, 48, 381–8.
- Dalman, C., Allebeck, P., Cullberg, J., Grunewald, Ch. y Koster, M. (1999). Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 56(3), 234–240.
- Darrell, G., et al. (1992). Research on First-Episode Psychosis: Report on a National Institute of Mental Health WorkShop. *Schizophrenia Bulletin*, 18(2).
- Davalos, D. B., Kisley, M. A., Ross, R. (2003). Effects of interestimulus interval manipulation on auditory temporal processing in schizophrenia. *Brain and cognition*, 52, 295-301.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G. y Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148(11),1474-1486.
- Dean, B. (2000). Signal transmission, rather than reception, is the underlying neurochemical abnormality in schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 560-9.

- Dean, B., Pavey, G., McLeod, M., Opekin, K., Keks, N. y Copolov, D. (2001). A change in the density of [3H]flumazenil but not [3H]muscimol binding, in Brodmann's Area 9 from subjects with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 66, 147–158.
- Dean, B. (2002). Understanding the pathology of schizophrenia: recent advances from the study of the molecular architecture of postmortem CNS tissue. *Postgraduate Medical Journal*. 78:142–148.
- De Deurwaerdere, P., Navailles, S., Berg, K. A., Clarke, W. P., Spampinato, U. (2004) Constitutive activity of the serotonin 2C receptor inhibits *in vivo* dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 24, 3235-3241.
- De Luca, V., Wong, A. H., Muller, D. J., Wong, G. W., Tyndale, R. F. y Kennedy, J. L. (2004). Evidence of association between smoking and alpha7 nicotinic receptor subunit gene in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1522–1526.
- Devrim-Ucok, M., Keskin-Ergen, H. Y., Ucok, A. (2008). P50 gating at acute post-acute phases of first-episode in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology biological psychiatry*, 32(8), 1952-6.
- De Wilde, O., Bour, L., Dingemans, P., Koelman, J. y Linszen, D. (2007). Failure to Find P50 suppression deficits in young first-episode patients with schizophrenia and clinically unaffected siblings. *Schizophrenia Bulletin*, 33(6), 1319-1323.
- De Wilde, O. M., Bour, L. J., Dingemans, P. M., Koelman, J. H., Boeree, T. y Linszen, D. H. (2008). P300 deficits are present in young first-episode patients with schizophrenia and not in their healthy young siblings. *Clinical Neurophysiology*, 119(12), 2721-6.
- Durany, N., Zochling, R., Boissl, K. W., et al. (2000). Human post-mortem striatal alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome. *Neuroscience Letters*, 287, 109–12.
- Eccles, J. C. (1969). *The inhibitory pathways of the central nervous system*. Liverpool, England: University Press.
- Edgar, J. C., Huang, M. X. Weisend, M. P., Sherwood, A., Miller, G. A., Adler, L. E. y Cañive, J. M. (2003). Interpreting abnormality: an EEG and MEG study of P50 and the auditory paired-stimulus paradigm. *Biological Psychology*, 65, 1-20.
- Erwin R. J. y Buchwald, J. S. (1986). Midlatency auditory evoked responses: Differential recovery cycle characteristics. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 64, 417-423.
- Esquirol, J. E. D. (1838). *Des maladies mentales considerees sous les rapports medical, hygienique et medico-legal* (On mental diseases considered in medical, hygienic and medico-legal terms.). Paris, France: Bailliere.
- Esquirol J. E. D. (1845). *Mental Maladies*. (Trans. Hunt, E. K) . Philadelphia, Penn: Lea y Blanchard.
- Fabiani, M., Gratton, G. y Coles, M. G. H. (2000). Event-Related brain potentials. In: (J. T Cacioppo, L. G. Tassinari, G. G. Berntson, eds.), *Handbook of Psychophysiology* (2nd ed.) (pp. 53-84). USA: Cambridge University Press.
- Finlay, J. M. (2001). Mesoprefrontal Dopamine Neurons and Schizophrenia: Role of Developmental Abnormalities. *Schizophrenia Bulletin*, 27(3), 431-442.

- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M. y Williams., J. (1996). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*. (Clinical version). Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
- Florez, J. (2003). *Farmacología humana*. (4^{ta} ed.) (p. 27). España: Masson.
- Foster, D. H. (2003a). *What really causes schizophrenia?* Victoria, B.C.: Trafford.
- Foster, G. M. (2003b). *Schizophrenia Revealed: From Neurons to Social Interactions*. New York: Norton y Company Inc.
- Frangou, S. y Byrne, P. (2000). How to manage the first episode of schizophrenia?. *British Medical Journal*, 2:321(7260), 522-3.
- Freedman, R., Adler, L. E., Waldo, M. C., Pachtman, E., et al. (1983). Neurophysical evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: Comparison of medicated and drug-free patients. *Biological Psychiatry*, 18(5), 537-551.
- Freedman, R., Adler, L. E., Gerhardt, G. A., Waldo, M. C. et al. (1987). Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 669-678.
- Freedman, R., Hall, M., Adler, L. E. y Leonard, S. (1995). Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 38, 22-33.
- Freedman, R., Adams., C. E., y Leonard S. (2000). The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *Journal of chemical Neuroanatomy*, 20, 299-306.
- Friedman, D., Squires-Wheeler, E. (1994). Event-related potentials (ERPs) as indicators of risk for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(1), 63-74.
- Fresán, A., De la Fuente-Sandoval, C., Loyzaga, C., García-Anaya, M., Meyenberg, N., Nicolini, H., et al. (2005). A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Mexican schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 72, 123-129.
- Galici, R., Boggs, J. D., Miller, K. L., Bonaventure, P. y Atack, J. R. (2008). Effects of SB-269970, a 5-HT₇ receptor antagonist-like-activity. *Behavioral Pharmacology*, 19(2), 153-9.
- Galindo, V. G., Robles, E., Ibarán, G., Cortés, J. (1997). Evaluación neuropsicológica de un grupo de pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental*, 20(3), 28-31.
- Gao, X. M., Sakai, K., Roberts, R. C., et al. (2000). Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1141-9.
- García, A. M., Apiquian, R. Fresán, A. (2006). Filtrado sensorial y P50 implicaciones para la neurobiología de la esquizofrenia. *Salud Mental*, 29(1), 64-70.
- George, T. P., Serynak, M. J., Ziedonis, D. M. y Woods, S. W. (1995) Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 344-346.
- Gilmore, C. S., Clementz, B. A. y Buckley, P. F. (2004). Rate of stimulation affects schizophrenia normal differences on the NI auditory evoked potential. *Neurological Report* 15, 2713-2717.
- Glahn, D., Therman, S., Mannien, M., Huttunen, M., Kaprio, J., Lonnqvist, J., Cannon, T. (2003). Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53(7), 624-626.

- Glantz, L. A. y Lewis, D. A. (1997). Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia: regional and diagnostic specificity. *Archives of General Psychiatry* 54, 943-952.
- Gobert, A. y Millan, M. J. (1999). Serotonin (5-HT)_{2A} receptor activation enhances dialysate levels of dopamine and noradrenaline, but not 5-HT, in the frontal cortex of freely-moving rats. *Neuropharmacology*, 38, 315-317.
- Gobert, A., Rivet, J. M., Lejeune, F., Newman-Tancredi, A., Adhumeau-Auclair, A., Nicolas, J. P., et al. (2000) Serotonin(2C) receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. *Synapse*, 36, 205-221.
- Goff, W. R., Williams, P. D., Vangilder, J. C., Allison, T. et al. (1980). Neural origins of long latency evoked potentials recorded from depth and from the cortical surface of the brain in man. *Prog Clin Neurophysiol*, 7, 126-145.
- Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Seidman, L. J., Kennedy, D. N., Makris, N., Lee, H., et al. (1999). Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic imaging. *Archives of General Psychiatry*, 56, 537-547.
- Gottesman, I. I. y Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 51, 93-102.
- Gottesman, I. I. y Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatric: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636-645.
- Grace, A. A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41(1), 1-24.
- Grace, A. A. (1993). Cortical regulation of subcortical dopamine systems. and its possible relevance to schizophrenia. *Journal of Neural Transmission General Section*, 91(2-3), 111-134.
- Grace, A. A. (2000) Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31, 330-341.
- Greenwood, T. A, Braff, D. L., Light, G. A., Cadenhead, S., Calkins, M. E., Dobie, D. J., Freedman, R., Green, M. F., Gur, R. E., Gur, R. C., Mintz, J., et al. (2007). Initial Heritability Analyses of Endophenotypic Measures for Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(11), 1242-1250.
- Grunwald, T., Boutros, N. N., Pezer, N. Von Oertzen, J., Fernández, g., Schaller, D., Elger, C. E. (2003). Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biological Psychiatry*, 53(6), 511-519.
- Guan, Z. Z., Zhang, X., Blennow, K., Nordber, A. (1999). Decreased protein level of nicotinic receptor alpha 7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuro Report*, 10, 1799-1782.
- Harrison, P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.
- Harrison, P. J. y Owen, M. J. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *The Lancet*, 361, 417-419.
- Heinrichs, R. W. (2004). Meta- analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosciences and Behavioral Reviews*, 28, 379-394.

- Hodgkinson, C. A., Goldman, D., Jaeger, J., Persaud, S., Kane, J. M., Lipsky, R. H., et al. (2004). Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1): Association with Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Bipolar Disorder. *American Journal of Human Genetics*, 75, 862-872.
- Honer, W. G., Falkai, P., Chen, C., Arango, V., Mann, J. J. y Dwork, A. J. (1999). Synaptic and plasticity-associated proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness. *Neuroscience*, 91, 1247-1255.
- Hong, X., Chan, R. C., Zhuang, X., Jiang, T., Wan, J., Xiao, B., et al. (2009). Neuroleptic effects on P50 sensory gating in patients with first-episode never-medicated schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 108(1-3), 151-7.
- Huntsman, M. M., Tran, B. V., Potkin, S. G., et al. (1998). Altered ratios of alternatively spliced long and short gamma2 subunit mRNAs of the gamma-amino butyrate type A receptor in prefrontal cortex of schizophrenics. *Proceeding of the National Academy of Science USA*, 95, 15066-71.
- Ibrahim, H. M., Hogg, A. J., Healy, D. J., et al. (2000). Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1811-23.
- Ichikawa, J., Ishii, H., Bonaccorso, S., Fowles, W. L., O'Laughlin, I. A., Meltzer, H. Y. (2001). 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *Journal of Neurochemistry*. 76: 1521-1531.
- Iversen, S. D. e Iversen, L. I. (2007). Dopamine: 50 years in perspective. *Trends in Neuroscience*, 30(5), 188-193.
- Jensen, K. S., Oranje, B., Wienberg, M., Glenthøj, B. Y. (2008). The effects of increased serotonergic activity on human sensory gating and its neural generators. *Psychopharmacology*, 196(4), 631-41.
- Javitt, D. C., Grochowski, S., Shelley, A. M. y 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(2), 143-53
- Jessen, F., Kucharski, C., Fries, T., Papassotiropoulos, A., Hoenig, K., Maier, W. y Heun, R. (2001). Sensory gating deficit expressed by disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1319-21.
- Jin, Y., Bunney, W. E., Sandman C. A., Patterson, J. V., Fleming, K., Moenter, J. R., et al. (1998). Is P50 Suppression a Measure of Sensory Gating in Schizophrenia? *Society of Biological Psychiatry*, 43, 873-878.
- Judd, L. L., McAdams., L. A., Budnick, B., Braff, D. L. (1992) Sensory gating deficits in schizophrenia: New results. *American Journal of Psychiatry*, 149, 488-492.
- Karson, C. N., Mrak, R. E., Schluterman, K. O., Slumer, W. Q., Sheng, J. G. y Griffin, W. S. T. (1999). Alterations in synaptic proteins and their encoding mRNAs in the prefrontal cortex in schizophrenia: a possible neurochemical basis of "hipofrontality". *Molecular Psychiatry* 4, 39-45.
- Kathmann, N. y Engel, R. R. (1990). Sensory Gating in Normal and Schizophrenics: A Failure to Find Strong P50 Suppression in Normal. *Biological Psychiatry*, 27, 1216-226.
- Kay, S., Opler, L. y Lindenmayer, J. (1988). Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Research*, 23, 99-110.

- Kelland, M. D., Freeman, A. S. y Chiodo, L. A. (1990). Serotonergic afferent regulation of the basic physiology and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 253, 803-811.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia Praecox and Paraphrenia* (B. R. M., Trans;Robertson, G. M. ed.). New York: NY: Robert E. Krieger.
- Kumari, V., Peters, E. R., Fannon, D., Premkumar, P., Aasen, I., Cooke, M. A., et al. (2008). Uncontrollable voices and their relationship to gating deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101(1), 185-194.
- Larsen, T. K., McGlashan, T. H., Johannessen J. O. y Vibe-Hansen, L. (1996). First-Episode Schizophrenia: II. Premorbid Patterns by Gender. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 257-269.
- Lemos, G. S., Vallina, F. O., Fernández I. P. (2006). La investigación cognitiva del síndrome esquizofrénico. *Apuntes de Psicología*, 24(1-3), 31-49.
- Leonard, S., Gault, J., Adams., C., Breese, C. R., Rollins, Y., Adler, L. E., et al. (1998). Nicotinic receptors, smoking and schizophrenia. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 12, 195-201.
- Leonard, S., Breese, C., Benhammou, K., Gault, J., Stevens, K., Lee, M., et al. (2000). Smoking and schizophrenia: abnormal nicotinic receptor expression. *European Journal of Pharmacology*, 393, 237-242.
- Leonard, S., Gault, J., Hopkins, J., Logel, J., Vianzon, R., Short, M., et al. (2002). Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59, 1085-1096.
- Levin, E. D., R. y Rezvani, A. H. (2000). Development of nicotinic drug therapy for cognitive disorders, *European*, 393, 141-146.
- Lewis, D. A. y Lieberman, J. A. (2000). Catching Up on Schizophrenia: Natural History and Neurobiology. *Neuron*, 28, 325-334.
- Lewis, D. A. y Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience*,. 25, 409-432.
- Lewis, C. M., Levinson, D. F. Wise, L. H., DeLisi, R. E., Straub, R. E., Hovatta, I., et al. (2003). Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II: Schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 73, 34-48.
- Light, G. A., Geyer, M. A., Clementz, B. A., Cadenhead, K. S. y Braff, D. L. (2000). Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 767-771.
- Louchart-de la Chapelle, S., Nkam, I., Houy, E., Belmont, A., Menard, J. F., Roussignol, A. C., et al. (2005). A concordance Study of Three Electrophysiological Measures in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162, 466-474.
- Lu, B. Y., Edgar, J. C., Jones, A. P., Smith, A. K., Huang, M. X., Miller, G. A., Canive, J. M. (2007) Improved test-retest reliability of 50-ms. paired-click auditory gating using magnetoencephalography source modeling. *Psychophysiology*, 44(1), 86-90.
- Luck, S. J. (2005). *An introduction to the event-related potential technique*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Luntz-Leybman, V., Bickford, P. C. y Freedman, R. (1992). Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Research*, 587, 130-136.

- Magno, E., Yeap, S., Thakore, J. H., Garavan, H., De Sanctis, P. y Foxe, J. 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(5), 385-91.
- Mann, C., Rodney, J. C., Kirsty, E. S., Dunne, A., O'Neill, B. V., Leung, S., et al. (2008). Differential Effects of Acute Serotonin and Dopamine Depletion on Prepulse Inhibition and P50 Suppression Measures of Sensorimotor and Sensory Gating in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 33, 1653-1666.
- Martin, L. F., Kem, W. R. y Freedman, R. (2004). Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 174, 54-64.
- Martínez, A. M. (2002). Potenciales evocados auditivos de larga latencia (peall) relacionados con el procesamiento de la información. *Univ. Psychol. Bogotá (Colombia)*, 1(1), 67-80.
- Mason, S. (1988). Auditory brainstem response in pediatric audiology. *Archives Disease in Childhood*, 63, 465-467.
- Matthysse, S. (1974). Dopamine and the pharmacology of schizophrenia: The state of the evidence. *Journal of Psychiatric Research*, 11, 107-113.
- McCarley, R. W., Wible, C. G., Frumin, M., Hirayasu, Y., Levitt J. J., Fischer, I. A. y Shenton, M. E. (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 1099-1119.
- McClure, R. K. y Lieberman, J. A. (2003). Neurodevelopmental and neurodegenerative hypotheses of schizophrenia: a review and critique. *Current Opinion in Psychiatry*, 16(2), S15-S28.
- McEvoy, J. P., Freudenreich, O. y Wilson, W. (1999) Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 125-129
- McGhie, A. y Chapman, J. S. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 22, 603-617.
- McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., Cosgrave, M.A., Germano, D., Bravin, J., McDonald, T., Blair, A., Adlard, S. y Jackson, H. (2002). Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first - episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 59, 921-928.
- McGuffin, P., Tandon, K. y Corsico, A. (2003). Linkage and association studies of schizophrenia. *Current Psychiatry Report*, 5, 121-127.
- Meloni, E.G. y Davis, M. (2000). Synergistic enhancement of the acoustic startle reflex by dopamine D1 and 5-HT1A agonists and corresponding changes in c-Fos expression in the dorsal raphe of rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 151(4), 359-67.
- Millar, J. K., James, R., Brandon, N. J. y Thompson, P. A. (2004). DISC 1 and DISC 2: discovering and dissecting molecular mechanism underlying psychiatric illness. *Annals of Medicine*, 36 (5), 367-78.
- Miller, J. A. (Edit.). (1993) . *The Seminar of Jacques Lacan*. Book III: The Psychoses 1955-1956 (Trans. Grigg, R.), New York and London, WW Norton and Company.
- Ministerio de salud. (2005). *Guía Clínica Primer Episodio Esquizofrenia*. (1st Ed). Santiago, Chile: Minsal.

- Moghaddam, B. y Adams, B. W. (1998). Reversal phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science*, *281*, 1349-1352.
- Morel, B. A. (1890). *Traite des maladies mentales*. Paris, France: Masson.
- Moxon, K. A., Gerhardt, G. A., Gulinello, M., Adler, L. E. (2003). Dopaminergic modulation of the P50 auditory-evoked potential in a computer model of the CA3 region of the hippocampus its relationship to sensory gating in schizophrenia. *Biological Cybernetics*, *88*, 265-275.
- Mueser, K. T. y McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *Lancet*, *19*, 363(9426), 2063-72.
- Mulle, C., Sailer, A., Swanson, G. T., Brana, C., O'Gorman, S., Bettler, B., et al. (2000). Subunit composition of kainate receptors in hippocampal interneurons. *Neuron*, *28*, 475-484.
- Myles-Worsley, M. (2002). P50 Sensory Gating in Multiplex Schizophrenia Families From a Pacific Island Isolate. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 2007-2012.
- Nagamoto, H. T., Adler, L. E., Waldo, M. C., Freedman, R. (1989). Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biological Psychiatry*, *25*, 549-561.
- Nagamoto, H. T., Adler, L. E., Waldo, M. C., Griffith, J. y Freedman, R. (1991). Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls: Effects of recording site and stimulation interval in the P50 wave. *Schizophrenia Research*, *4*(1), 31-40.
- Nagamoto, H. T., et al. (1999). Auditory P50 in schizophrenia on clozapine: Improved gating parallels clinical improvement and changes in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenyglycol. *Neuropsychobiology*, *39*, 10-17.
- National Institute of Mental Health. (2007). *Schizophrenia* (Publicación No. 08-3517). U. S. Department of Health and Human Services.
- Navarro, M. F., Barcia, D. y Van Os, J. (2000). *Hipótesis del Neurodesarrollo y psicosis: implicaciones diagnósticas*. Congreso virtual de Psiquiatría, 1 Febrero-15 Marzo, Holanda.
- Noga, J. T., Hyde, T. M., Bachus, S. E., Herman, M. M. y Kleinman, J. E. (2001). AMPA receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenics and controls. *Schizophrenia Research*, *48*, 361-363.
- Núñez-Peña, M. I. y Corral, M. J. (2004). Potenciales evocados cerebrales en el contexto de la investigación psicológica: una actualización. *Anuario de Psicología*, *35*, 3-21.
- Olbrich, H. M., Maes, H., Valerius, G., Langosch, J. M., y Feige, B. (2005). Event-related potential correlates selectively reflect cognitive dysfunction in schizophrenics. *Journal of Neural Transmission*, *112*(2), 283-295.
- Olijslagers, J. E., Werkman, T. R., McCreary, A. C., Kruse, C. G. y Wadman, W. J. (2006). Modulation of midbrain dopamine neurotransmission by serotonin: a versatile interaction between neurotransmitters and significance for antipsychotic drug action. *Current Neuropharmacology*, *4*, 59-68.
- Oranje, B., Geyer, M. A., Bocker, K. B., Leon Kenemans, J., Verbaten, M. N. (2006) Prepulse inhibition and P50 suppression: commonalities and dissociations. *Psychiatry Research*, *143*(2-3), 147-58.
- Pakkenberg, B. (1990). Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, *47*, 1023-1028.
- Paz, R. H. (2005). Modelos fisiopatológicos de la esquizofrenia; de dopamina a glutamato, de glutamato a GABA. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, *43*(4), 314-328.

- Pehek, E. A. (1996). Local infusion of the serotonin antagonists ritanserin or ICS 205,930 increases in vivo dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Synapse*, 24, 12-18.
- Pehek, E. A., McFarlane, H. G., Maguschak, K., Price, B. y Pluto, C. P. (2001). M100, 907, a selective 5-HT (2A) antagonist, attenuates dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Brain Research*, 888, 51-59.
- Peralta, V. y Cuesta, M. J. (2001). How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophrenia Research*, 49(3), 269-85.
- Perrone-Bizzozero, N. I., Sower, A. C., Bird, E. D., Benowitz, L. I., Ivins, K. J. y Neve, R. L. (1996). Levels of the growth-associated protein GAP-43 are selectively increased in association cortices in schizophrenia. *Proceeding of the National Academy of Science USA*, 93, 14182-14187.
- Picchioni, M. y Murray, R. (2007). Clinical Review: Schizophrenia. *British Medical Journal*, 335, 91-95.
- Pinel, P. (1801). *A Treatise on Insanity (Traité médico-philosophique sur l'alienation mentale; ou la manie / Medico-Philosophical Treatise on Mental Alienation or Mania*. (Trans. Paul F. Cranefield). New York: Hafner Publishing. (Inc., 1962).
- Pinel, J. P. J. (2001). *Biopsicología*. (4ª Ed.). España: Pearson Educación, S. A.
- Popken, G. J., Bunney, W. E., Potkin, S. G. y Jones E. G. (2000). Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proceeding of the National Academy of Science USA*, 97, 9276-9280.
- Portas, C. M., Goldstein, J. M., Shenton, M. E., Hokawa, H. H., Wibie, C. G., Fishcer, I., et al. (1998). Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 43, 649-659.
- Porteous, D. J., Thoms.on, P., Brandon, N. J. y Millar, J. K. (2006). The genetics and biology of DISC1-an emerging role in psychosis and cognition. *Biological Psychiatry*, 60 (2), 123-131.
- Prasad, S., Semwal, P., Deshpand, S., Bhatia, T., Nimgonkar, V. L. y Thelma, B. K. (2002). Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *Journal of Bioscience*, 24S1, 35-52
- Raventós, H. V. (2003). Bases genéticas de la esquizofrenia: "Nurture vrs Nature". *Actualidades en Psicología*, 19(106), 139-147.
- Reite, M., Teale, P., Rojas, D.C., Benkers, T.L. y Carlson, J. (2003). Anomalous somatosensory cortical localization in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2148-2153.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J. y McGrath, J. (2005). A systematic review or the prevalence of schizophrenia. *PloS Medicine*, 2(5), e141.
- Salgado-Pineda, P. y Vendrell, P. (2004). La imagen por resonancia magnética en el estudio de la esquizofrenia. *Anales de psicología*, 20, 261-272.
- Salokangas, R. K. R., Cannon, T., Van Erp, T., Iloen, T., Taiminen, T., Karlsson, H., et al. (2002). Structural magnetic resonance imaging in patients with first-episode schizophrenia, psychotic and severe non-psychotic depression and healthy controls. *British Journal of Psychiatry*, 181(43), s58-s65.
- Sampieri, R., Fernández, C., Baptista, L. (2006). Metodología de la investigación. (4ª ed.). México: The Mc Graw-Hill.

- Scarr, E., Beneyt, M., Meador-Woodruff, J. H. y Dean B. (2005). Cortical Glutamatergic Markers in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1-11.
- Schneider, K. (1959). *Clinical Psychopathology*. (Trans. Hamilton MW.) London, England: Grune and Stratton.
- Schwab, S.G., Kanpp, M., Mondabon, S., Hallmayer, J., Borman-Hassenbach, M., Albus, M., Lerer, B., et al. (2003). Support of association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin in sib-pair families with linkage and in additional sample of triad families. *American Journal of Human Genetics*, 72, 185-90.
- Sesack, S. R. y Carr, D. B. (2002) Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiology y Behavior*, 77(4-5), 513-517.
- Servat, M. P., Lehmann Y., Harari, K. A., Gajardo, L. I. y Eva, P. C. (2005). Evaluación neuropsicológica en esquizofrenia. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, 43(3), 210-216.
- Shirazi-Southall, S., Rodriguez, D. E. y Nomikos, G.G. (2002). Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat. *Neuropsychopharmacology*. 26(5): 583-594.
- Siegel, C., Waldo, M., Mizner, G., Adler, L. E. y Freedman, R. (1984). Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Archives of general psychiatry*, 41(6), 607-612.
- Sowell, E. R., Levitt, J., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Blanton, R. E., Kornsand, D. S., et al. (2000). Brain Abnormalities in Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorder Observed With Statistical Parametric Mapping of Structural Magnetic Resonance Images. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1475-1484.
- Stefansson, H., Sigurdson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundson, T., Ghosh, S. et al. (2002). Neuregulin 1 and Susceptibility to Schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71(4), 877-892.
- Stefansson, H., Sagirson, J., Kong, a., Yates, P., Steinthorsdottir, V., Gudfinnson, E., et al. (2003). Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *American Journal of Human Genetics*, 72(1), 83-7.
- Straub, R. E, Jiang, Y., McLEAn, C. J., Ma Y., Webb, B. T., Myakichev, M. V., et al. (2002). Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71(2), 337-48.
- Theocharis, C. K. (2005). Notes of the History of Schizophrenia. *German Journal Psychiatry*, 8, 42-48.
- Thompson, J. L., Pogue-Geile, M. F. y Grace A. A. (2004). Developmental Pathology, Dopamine, and Stress: A Model for the Age of Onset of Schizophrenia Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 875-900.
- Tonmoy, S. y Phil, D.H. (2006). *The early course of schizophrenia*. Oxford University Press. 264.
- Tregellas, J. R., Davalos, D. B., Rojas, D. C., Waldo, M. C., Gibson, I., Wylie, K., et al. (2007). Increased hemodynamic response in the hippocampus, thalamus and prefrontal cortex during abnormal sensory gating in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 92(1-3), 267-72.

- Turetsky, B. I., Calkins, M. E., Light, G. A., Ollincy, A., Radant, A. D. y Swerdlow, N. R. (2007). Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 69-94.
- Turetsky, B. I., Bilker, W. B., Siegel, S. J., Kohler, C. G. y Gur, R. E. (2009). Profile of auditory information-processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 165(1-2), 27-37.
- Volk, D. W., Austin, M. C., Pierri, J. N., et al. (2001). GABA transporter-1 mRNA in prefrontal cortex in schizophrenia: decreased expression in a subset of neurons. *American Journal of Psychiatry* 158, 256-65.
- Walss-Bass, C., Escamilla, M. A, Raventós, H., Montero, A. P., Armas, R., Dassori, A., et al. (2002). Genoma wide linkage disequilibrium analysis of schizophrenia in the Costa Rican population; preliminary findings on chromosomes 1, 8, 13 and 22. *American Journal of Medical Genetics Part B, Neuropsychiatric Genetics*. (Abstracts for the Xth World Congress of Psychiatric Genetics), 114 (7), 877.
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., et al. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320(5875), 539-43.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660-9.
- Wen, H. T. N. C. S. (1966). *The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine*. Berkeley, California: University of California Press.
- West, A. R., Galloway, M. P. y Grace, A. A. (2002) Regulation of striatal dopamine neurotransmission by nitric oxide: effector pathways and signaling mechanisms. *Synapse*, 44, 227-245.
- Willner, P. (1997).The dopamine hypothesis of schizophrenia: current status, future prospects. *International Clinical Psychopharmacology*, 12(6), 297-308.
- Winterer, G., Ziller, M., Dorn, H., Frick , K., Mulert, C., Webben, Y., et al. (2000). Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clinical Neurophysiology*, 111, 837-849.
- World Medical Association. (2000). *Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Paper presented at the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh.
- Woods, S.W., Tandy, M. y Mc Glashan, T.H. (2001). The "prodromal" patient: both symptomatic and at-risk. *CNS Spectrum*, 6, 223–232.
- World Health Organization. (2010) (updated edition). 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.
- Wright, I. C., Ellison, Z. R., Sharma, T., Friston, K. J., Murray, R. M. y McGuire, P. K. (2000). Mapping of gray matter changes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35, 1-14.
- Young, K. A., Manaye, K. F., Llamg, C. L., Hicks, P. B. y German, D. C. (2000). Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 47, 944-953.
- Zaidel, D. W., Esiri, M. M. y Harrison, P. J. (1997). Size, shape and orientation of neurons in the left and right hippocampus: Investigation of normal assymetries and alterations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154, 812-818.
- Zilborg, G. y Henry, G. W. (1941). *A History of Medical Psychology*. (pp. 606). New York, NY: WW Norton.

Zipursky, R. B. y Shulz, S.C. (2003). *Estadios iniciales de la esquizofrenia*. (3rd).
Barcelona: Ars. Médica.

11. ANEXO

CARTA DE CONSENTIMIENTO **Estudio de evaluación del filtrado sensorial a partir de la onda P50 en** **pacientes con primer episodio de esquizofrenia**

Hoja de Información

Estudio de evaluación del filtrado sensorial a partir de la onda P50 en pacientes con primer episodio de esquizofrenia.

- **Investigadores:** Nombre: Dr. Rogelio Apiquian
 Dra. Cristina Loyzaga
 Dra. Rosa-Elena Ulloa
 Psic. Ana Fresán
 Dr. Humberto Nicolini
 Dr. Miguel Herrera
 Dr. Carlos Cruz
 Dr. Ariel Graff
 Dra. María García-Anaya
 Estudiante de Psicología Jerzebere Copca

- Dirección: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la
 Fuente
 Calz. México-Xochimilco 101
 Huipulco Tlalpan
 Teléfono: 56-55-28-11

- **Propósito del Estudio**

El objetivo del presente estudio es determinar si existen diferencias en el filtrado sensorial de sujetos esquizofrénicos comparados con sujetos sin diagnóstico de tipo psiquiátrico.

El estudio requiere que tome parte en dos procedimientos: 1) asistir a entrevistas regulares en las que se le harán preguntas con respecto a su información personal y su sintomatología y 2) asistir a un estudio electrofisiológico de medición de potenciales evocados. Le describimos cada uno de estos procesos a continuación.

Esta hoja de consentimiento puede tener palabras que no entienda. Por favor, pregunte al médico tratante o equipo de trabajo que le expliquen cualquier palabra o información que no entienda claramente.

Estudio de evaluación del filtrado sensorial a partir de la onda P50 en pacientes con primer episodio de esquizofrenia

• Evaluaciones Clínicas

En la primera entrevista se le realizará una entrevista diagnóstica para la confirmación del diagnóstico de esquizofrenia. Además, se le aplicarán diferentes escalas para evaluar la severidad de los síntomas de la enfermedad y otros síntomas asociados. Algunas de estas escalas también serán aplicadas a sus familiares para determinar la presencia de posibles síntomas relacionados con la enfermedad.

El registro electrofisiológico se efectuará en el paciente. Este se llevará a cabo con un aparato para la medición de potenciales evocados. Se realizará un registro previo de los medicamentos que esté tomando y, en el caso de que alguno de estos medicamentos modifique el registro de esta prueba, se someterá a un lavado de cuando menos 72 hrs. previas a la aplicación del estudio siempre y cuando este lavado no perjudique su salud. De igual manera, en el caso de que fume, se le solicitará que no fume 5 hrs. previas al estudio. Deberá presentarse al estudio bañado para evitar artefactos al momento del registro. Se le pedirá que se sienta y se le colocarán electrodos en puntos específicos de la cabeza. La prueba consiste en la aplicación de 5 ensayos con 30 pares de estímulos auditivos. Cada estímulo auditivo (click) tendrá una duración de 0.04 ms.eg. El análisis de la información electrofisiológica será realizado por uno de los investigadores involucrados en el proyecto.

• Beneficios

- 1.- Los pacientes que participen en este estudio y sus familias se beneficiarán de una evaluación cuidadosa por médicos expertos en los padecimientos psicóticos. Las evaluaciones permitirán conocer mejor la naturaleza de la enfermedad, lo que pensamos puede influir favorablemente en el manejo de su enfermedad.
- 2.- Usted y sus familiares podrán discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
- 3.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de los cuadros psicóticos.

• Menores de Edad

Debido a que la esquizofrenia se puede presentar durante la adolescencia, se incluirán en este estudio adolescentes de 15 años de edad, por lo tanto el consentimiento será otorgado por quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor. Los riesgos y beneficios del estudio en adolescentes son iguales a los que se pueden presentar en una persona adulta.

Estudio de evaluación del filtrado sensorial a partir de la onda P50 en pacientes con primer episodio de esquizofrenia

- **Confidencialidad**

Toda la información clínica será manejada por medio de códigos que hacen imposible su identificación por nombre completo. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente clínico el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio y médicos adscritos a esta Institución. Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad no será revelada.

- **Participación Voluntaria / Suspensión de la Participación**

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en el estudio en cualquier momento. Por otro lado, si los médicos consideran que continuar en el estudio no es la mejor alternativa para su tratamiento clínico, será retirado del estudio en ese momento. Se le informará acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación que pueda estar relacionado con su deseo de seguir formando parte del estudio. En caso de que usted no desee participar en este estudio, no se le negará el cuidado médico que requiera.

- **A Quien Contactar**

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con el responsable del proyecto Dr. Rogelio Apiquian Guitart a los teléfonos 56 55 28 11 Ext 204 o al radio localizador 56 29 98 00 clave 106043 durante horas regulares de trabajo.

Estudio de evaluación del filtrado sensorial a partir de la onda P50 en pacientes con primer episodio de esquizofrenia

He leído junto con mis familiares la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. Entiendo que no existe garantía alguna de que mi condición va a mejorar. Se me ha explicado que hasta ahora no existen eventos adversos por participar en una investigación en la que se realicen registros electrofisiológicos. He hablado directamente con el médico tratante y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio. Tengo conocimiento de que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información y mis familiares incluidos en el estudio firmaron un consentimiento para participar en el estudio de forma independiente.

- **Contacto**

Información otorgada al paciente sobre el responsable institucional del proyecto.

Firma del Paciente

Fecha

Nombre del Paciente

Firma del Familiar o representante legal

Fecha

Nombre del Familiar o representante legal

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Investigador