



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN PSICOLOGÍA
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

**Memoria de trabajo en esquizofrenia: variaciones
en el formato de estímulos mediante paradigma
2N-Back**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

ANA ELISA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

TUTORA PRINCIPAL

DRA. CRISTINA ALEJANDRA MONDRAGÓN MAYA
FES Iztacala, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. JUAN FELIPE SILVA PEREYRA
DRA. MAYARO ORTEGA LUYANDO
DRA. MA. GUILLERMINA YÁÑEZ TÉLLEZ
FES Iztacala, UNAM
DRA. YVONNE GERALDIN FLORES MEDINA
Instituto Nacional de Psiquiatría



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

Este ha sido sin duda un camino sinuoso, pero nada hubiera sido posible de no ser por la gente involucrada de inicio a fin. De corazón, gracias.

Este trabajo lo dedico por supuesto a mis padres. Ustedes han sido siempre los hombros de gigantes en que me he subido para ver más lejos, para ver más allá de cualquier límite. Nunca me cansaré de admirarlos y de tomarlos como el más grande ejemplo de grandeza. Los amo. Y de paso a mi hermano: gracias por siempre estar, aunque sea en tu particular manera, y por ser de mis primeros conejillos. Te adoro.

A Simon, que a pesar de la distancia, es quien más cerca ha estado. Quien ha seguido mis pasos y quien me ha alentado y reconfortado en las múltiples etapas de este proyecto. Danke Liebechito, eres increíble.

A Ale, quien además de ser mi tutora, se ha convertido en alguien sumamente especial. Gracias por apoyar la idea desde el inicio, por la guía, por alentarme, por el consejo, por las risas, por las pláticas y por siempre creer en mí. Me siento muy afortunada de haber compartido este camino como estudiante-tutora, y como cómplices. Gracias, Ale.

Yvonne, no sé ni cómo agradecerte tanto. Desde antes de saberte parte de mi jurado, siempre has estado ahí para apoyarme y reforzar mis pequeños logros. Gracias por la confianza, por las pláticas nerds, por las risas que revientan aneurismas, por ser “la consentida”. Pero sobre todo gracias por impulsarme con este proyecto y por todas las correcciones, como siempre tan pertinentes. Es un placer discutir contigo, académica y personalmente. Gracias por todo.

A Guille, quién siempre nos impulsó a ser profesionales de calidad. Por siempre alentarnos a buscar poner el alto la neuropsicología y por el apoyo para concluir finalmente esta etapa tan importante. Gracias por ser una gran maestra.

A Mayaro, por siempre dar retroalimentación de suma importancia en la elaboración del escrito, siempre con una sonrisa y con la mejor disposición de ayudar. Valoro mucho esa sencillez que te caracteriza y sobre todo tu profesionalismo. Muchas gracias.

Al Dr. Juan, quien se mostró desde un inicio con la mejor disposición. Gracias por todas las observaciones y por ser una figura que inspira a mejorar cada vez más en el terreno académico.

Al gran Ing. Luis. Sin ti, este trabajo simplemente no hubiese sido viable. Muchísimas gracias por acceder a generar el paradigma, el corazón de todo este proyecto. Eres una excelente persona y aún más excelente ingeniero. Todos los sushis valieron la pena.

A los amigos y personas que se han ido y que aún permanecen, yo soy también gracias a ustedes. En esta ocasión, no hay cabida para nombres, pues sería redundante contar con las manos quienes se saben ahí.

Y finalmente a los pacientes y participantes que hicieron posible la parte concreta del proyecto. Gracias por su amable y desinteresada participación. En nombre de todos los que nos esforzamos para realizar investigación, esto sencillamente no sería posible sin ustedes. Por contribuir con un granito a la búsqueda infinita de respuestas, gracias totales.

“Huye, amigo mío, a tu soledad y allí donde sopla un viento áspero, fuerte. No es tu destino el ser espantamoscas... El bosque y la roca saben callar dignamente contigo. Vuelve a ser igual que el árbol al que amas, el árbol de amplias ramas: silencioso y atento pende sobre el mar...”

Así habló Zaratustra, F.N.

CONTENIDO:

I. ANTECEDENTES	7
1. Esquizofrenia	7
1.1 Definición	7
1.2 Diagnóstico.....	7
1.3 Prevalencia, etiología y fisiopatología.....	10
1.4 Modelo dopaminérgico	12
1.5 Tratamiento.....	14
1.6 Cognición en esquizofrenia	15
2. Memoria de trabajo y esquizofrenia	16
2.1 Déficits de la MT en esquizofrenia	16
2.2 Definición original de la MT	18
2.3 Actualizaciones de la MT y su relación con la atención selectiva	19
2.4 Paradigma N-back en la MT	21
II. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
III. OBJETIVOS	23
1.1 Objetivo general.....	23
1.2 Objetivos específicos.....	23
IV. HIPÓTESIS.....	23
V. MÉTODO.....	24
1. Participantes.....	24
1.1 Criterios de inclusión.....	24
1.2 Criterios exclusión	25
1.3 Criterios eliminación	25
2. Variables.....	25
2.1 Clasificación.....	25
2.2 Definición conceptual.....	25
2.3 Definición operacional	26
3. Tipo de estudio.....	27
4. Diseño de investigación.....	27
5. Instrumentos	27

6. Procedimiento	28
7. Análisis estadístico	30
VI. Resultados	30
1. Datos demográficos	30
2. Memoria de trabajo mediante paradigma 2N-back	32
2.1 Respuestas correctas para cada una de las condiciones.....	32
Los puntajes obtenidos para el promedio de respuestas correctas en cada una de las condiciones del paradigma, por cada grupo, se observan en la Figura 2.	32
2.2 Comisiones para cada una de las condiciones	34
2.3 Omisiones para cada una de las condiciones.....	36
2.4 Tiempos de reacción para respuestas correctas y comisiones para cada una de las condiciones.....	38
VII. Discusión	40
VIII. Limitaciones	48
IX. Conclusiones	48
X. Referencias:.....	50

Resumen

La esquizofrenia (EQ) es un trastorno psiquiátrico crónico, en donde se han identificado múltiples déficits cognitivos, entre los que se encuentra la memoria de trabajo (MT). El paradigma de MT actual, requiere de la consideración de la naturaleza de estas alteraciones en términos de las propiedades de los estímulos (semánticos o de reclutamiento sensorial) y del formato de presentación (único/bimodal), así como de la atención selectiva (AS) propuesta como parte indisociable del procesamiento de información. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el desempeño en una tarea 2-Nback, incluyendo estímulos auditivos, visuales y audiovisuales, con o sin contenido semántico, en 11 pacientes (GEQ) y compararlo con 11 controles (GC), evaluados en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente". Se utilizó estadística descriptiva y ANOVA 2x8 (factor inter-sujeto: Grupo; factor intra-sujeto: Condiciones). Los participantes fueron similares en edad, género, escolaridad y ocupación. Existió un efecto principal del factor Grupo ($F_{(1, 20)} = 10.302$, $p = .004$) para la precisión de todas las condiciones excepto para la auditiva no semántica (Tonos) obteniendo el GC un promedio de respuestas correctas significativamente mayor; la interacción Grupo*Condiciones ($F_{(7, 140)} = 3.652$, $p = .001$), mostró que el GC presentó mayor precisión de todas las condiciones con respecto a Tonos; y el GEQ un efecto positivo de la presentación *cross-modal* y auditivo semántico (dígitos) con respecto a las no semánticas. No existió un efecto significativo de las omisiones, pero sí de las comisiones ($F_{(1, 20)} = 4.604$, $p = .044$), atribuyéndose el menor desempeño a una ineficiencia en la selección de información, más que a fallas de sostén atencional, debido a una codificación menos eficiente.

I. ANTECEDENTES

1. Esquizofrenia

1.1 Definición

La esquizofrenia (EQ) es un trastorno psiquiátrico, definido como un síndrome complejo con una combinación heterogénea de síntomas, que cuenta con un trasfondo genético y neurobiológico que influye en el desarrollo cerebral temprano (Kahn et al. 2015a). De acuerdo con Mueser y McGurk (2004), se considera una enfermedad mental caracterizada principalmente por psicosis, apatía y retraimiento social en combinación con deterioro cognitivo. Estas alteraciones generalmente ocasionan disfunción en varios ámbitos de la vida de los pacientes, entre los que se encuentran: desempeño laboral, escolar, familiar y recreativo.

Entre las patologías psiquiátricas, es la que genera mayor discapacidad y requiere una gran cantidad de recursos del sector salud. Aunque una minoría de pacientes es capaz de trabajar, estudiar, mantener vidas independientes o tener relaciones familiares normales, esta condición de salud se asocia de manera general con disfunción familiar, social y global (Gejman y Sanders, 2012).

1.2 Diagnóstico

La EQ se considera un trastorno que comprende distintas características clínicas con mucha variación entre los individuos, por lo que ningún síntoma es único para la enfermedad o evidente para cada caso (Thaker y Carpenter, 2001). Sin embargo, Kahn y colaboradores (2015b) señalan que a pesar de la presencia heterogénea de síntomas, éstos pueden dividirse en positivos, negativos y cognitivos, siendo en conjunto los síntomas más característicos, aunque no exclusivos. De acuerdo con estos autores, los positivos son conductas y pensamientos que no están normalmente presentes, como psicosis recurrente caracterizada por la pérdida de contacto con la realidad como se observa en los delirios, alucinaciones, discurso y conducta desorganizada; los síntomas negativos

que pueden ser caracterizados por un síndrome amotivacional en donde se incluye aislamiento social, aplanamiento afectivo, anhedonia, así como iniciativa y energía disminuida. Y finalmente, los síntomas cognitivos, expresados como un conjunto de disfunciones cognitivas.

Al no existir síntomas patognomónicos ni marcadores biológicos diferenciales y específicos de la enfermedad, hasta la fecha, el diagnóstico se basa en observaciones conductuales y experiencias mentales anormales auto-reportadas, que son interpretadas por expertos, al descartar la posibilidad de otros trastornos psiquiátricos y/o neurológicos (Pearlson, 2000).

Así, el diagnóstico clínico formal se realiza por psiquiatras con base en criterios establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM por sus siglas en inglés). Los criterios diagnósticos del DSM, en su última versión -5- (APA, 2013), se definen con base en anomalías de uno o más de los siguientes dominios, en donde al menos uno de los síntomas corresponda con uno de los primeros tres. Cada uno presentándose durante un periodo de al menos 1 mes (o menos si es tratada exitosamente).

1. DELIRIOS. Creencias fijas que no son susceptibles al cambio a la luz de evidencia conflictiva.
2. ALUCINACIONES. Son experiencias parecidas a la percepción, pero ocurren en la ausencia de estimulación externa.
3. PENSAMIENTO DESORGANIZADO. El individuo puede cambiar de un tema a otro. El síntoma debe ser lo suficientemente severo para alterar la comunicación efectiva.
4. CONDUCTA MOTORA ANORMAL O GRAVEMENTE DESORGANIZADA. Los problemas pueden ser notados en cualquier forma de conducta dirigida a una meta, y se presentan dificultades en la ejecución de actividades de la vida diaria.

5. SÍNTOMAS NEGATIVOS. Dentro de este tipo de síntomas, dos son más prominentes: la *expresión emocional disminuida* y la *abulia*, el primero incluye principalmente reducción en la expresión de emociones en la cara, contacto visual. entonación del discurso (prosodia). El segundo, presenta disminución en las actividades auto iniciadas. Otros síntomas incluyen *alogia* (disminución del discurso); *anhedonia* (habilidad disminuida para experimentar placer de un estímulo positivo o degradación en la recolección de experiencias placenteras previas); y *asocialidad* (falta de interés en interacciones sociales). Los síntomas negativos cuentan para una porción sustancial de la morbilidad asociada con la esquizofrenia, y son menos frecuentes en otros trastornos psicóticos.

Asimismo, se indica que durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio; o por otro lado, cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral.

Si bien la confiabilidad de los diagnósticos proporcionados por este tipo de manuales han beneficiado a la investigación al grado de que las características clínicas de las muestras son más estandarizadas entre los estudios y por tanto más fácilmente replicables, Tsuang, Stone y Faraone (2000) consideran que se requiere reconsiderar algunos criterios ya que son distales a la etiología y fisiopatología de la enfermedad.

1.3 Prevalencia, etiología y fisiopatología

Se sabe que la EQ afecta a cerca del 0.5 a 1% de la población mundial (Nuechterlein et al. 2012). En este sentido, Jablensky, (2000) refiere una prevalencia de 0.14 a 4.6 y una incidencia de 0.16 a 0.42 por cada 1000 habitantes; además de manifestaciones, patrones de edad y de género muy similares a través de diferentes poblaciones.

Actualmente la etiología de la EQ se desconoce, pero se le ha considerado una patología de origen multicausal encontrándose asociaciones tanto con factores sociofamiliares como con factores neuroanatómicos, neurofuncionales y con variables clínicas (García, Fresán, Medina-Mora y Ruíz, 2008). No obstante, debido a la creciente multiplicidad de factores etiológicos y mecanismos patofisiológicos asociados, se ha considerado que esta enfermedad es más probable que sea un conglomerado de múltiples trastornos (Tandon et al. 2013).

La EQ, no obstante, se ha considerado un trastorno progresivo del neurodesarrollo (Gupta y Kulhara, 2010). Como lo refieren su revisión Keshavan, Nasrallah, & Tandon, (2011), autores han propuesto modelos de desarrollo temprano en donde sugieren que alteraciones en la vida intrauterina o post-natal temprana, tales como proliferación neural, migración, diferenciación y eliminación así como procesos de neurogénesis, pueden llevar a una infraestructura neural afectada y maduración anormal cerebral predisponiendo disfunción premórbida; así como la psicopatología que puede emerger posteriormente ya sea en la adolescencia o adultez temprana. Por otra parte, autores han sugerido modelos de desarrollo tardío que se relacionan con el típico inicio de EQ durante la adolescencia, y en donde se proponen procesos alterados tardíos de poda sináptica/axonal o apoptosis neuronal y de mielinización.

Consecuentemente, la EQ ha sido conceptualizada a su vez, como un trastorno de la conectividad que involucra ya sea a los sistemas prefronto-talámico-estriatales, a los circuitos prefronto-temporales, a los sistemas prefronto-talámico-cerebelares y a los prefronto-parietales. Así, se considera un trastorno de las redes cognitivas de las cortezas de asociación (heteromodales, las temporo superiores y la

parietales inferiores), regiones cerebrales que están interconectadas y tienen conexiones con estructuras límbicas y subcorticales (Orellana, Slachevsky Ch, & Silva, 2006).

Dentro de las alteraciones en la maduración normal de estructuras cerebrales, subyacen a la EQ. Mueser y McGurk (2004), mencionan que entre los hallazgos más frecuentes se encuentran el agrandamiento del sistema ventricular y reducción del volumen de la sustancia gris de regiones frontales, amígdala, hipocampo, tálamo y lóbulo temporal medial; así como ensanchamiento de surcos y cisuras (Obiols & Carulla, 1998).

Por otra parte, si bien se considera que el riesgo a desarrollar EQ aumenta en presencia de ciertos factores prenatales y perinatales (influenza, rubéola, desnutrición, diabetes y tabaquismo durante la gestación, así como en complicaciones obstétricas asociadas con hipoxia), es muy posible que éstos requieran interactuar con cierta vulnerabilidad genética para que se eleve el riesgo de aparición de la patología (Mueser y McGurk, 2004).

Gracias a estudios genéticos con gemelos, estudios de adopción y algunos métodos de historia familiar, se ha obtenido evidencia de que el riesgo de adquirir la enfermedad se eleva en individuos que tienen un familiar consanguíneo con el trastorno, así, mientras más cercano sea el nivel de parentesco genético, mayor es la probabilidad de adquirir la enfermedad (Walker, Kestler, Bollini y Hochman, 2004). De tal forma, Ross, Margolis, Reading, Pletnikov y Coyle (2006) indican que tener una historia familiar del trastorno es actualmente el mayor predictor para el desarrollo del mismo. Además, para la mayoría de las enfermedades psiquiátricas, las variantes genéticas pueden representar factores de riesgo para el inicio de la enfermedad, confiriendo susceptibilidad para el trastorno.

En este sentido, el componente genético se ha considerado de gran relevancia en el desarrollo de la enfermedad, aunque tampoco sea un factor determinante. Y se han considerado múltiples genes que interactúan para producir el fenotipo, entre los que Ross, Margolis, Reading, Pletnikov, & Coyle, (2006b) refieren en su

revisión, se encuentran: Neuroregulina, disbindina, DAOA (activador de amino oxidasa), DISC1 (*Disrupted in Schizophrenia 1*) y COMT (Catecol-O-Metiltransferasa). Para este último gen candidato, Harrison & Weinberger(2005) consideran que las variantes asociadas al polimorfismo Val158Met, encontradas comúnmente en la EQ pueden contribuir de forma importante en la susceptibilidad de la enfermedad, y a un incremento en el riesgo de desarrollarla, además de influir directamente en los circuitos patológicos relacionados con la neurobiología de la enfermedad, dentro de los que se encuentran los circuitos mesolímbicos y mesocorticales.

1.4 Modelo dopaminérgico

Como se mencionó anteriormente, dentro de los circuitos patológicos relacionados con la EQ, se encuentran principalmente los mesolímbicos y mesocorticales. El sistema mesolímbico y mesocortical, son circuitos dopaminérgicos que se originan en el área tegmental ventral del mesencéfalo y envían sus proyecciones hacia estructuras estriatales, límbicas y corticales (Brailowsky, 1998). Este tipo de sistemas se han relacionado ampliamente con la sintomatología de la enfermedad debido a una disfunción dopaminérgica. Así, de acuerdo con Abi-Dargham (2004), los síntomas positivos se relacionarían con una hiperactividad de dopamina (DA) en la vía mesolímbica (relacionada con los receptores D2). Por otra parte, los síntomas negativos se podrían explicar en términos neurofisiológicos, por una disfunción de DA en la CPF (por estimulación inapropiada de los receptores dopaminérgicos D1), a través de la vía mesocortical.

El modelo dopaminérgico, mencionan Keshavan et al.(2011), se ha apoyado de forma consistente, entre otras cosas, porque el tratamiento de elección para la enfermedad, que consiste en antipsicóticos, trabaja bloqueando a receptores dopaminérgicos D2, resultando efectivo en el manejo de la psicosis. Asimismo, surgió debido a que observaciones de que las propiedades de algunas sustancias como las anfetaminas o la cocaína, que estimulan la liberación de DA, inducen la aparición de características parecidas a la psicosis relacionadas con la esquizofrenia(Reynolds, 2005). Y por otro lado, estudios de tomografía por

emisión de positrones (PET), en los que se utiliza, por ejemplo, 18-fluorodeoxiglucosa (18FDG) como radiotrazador, reportaron un metabolismo frontal disminuido y asociado con los síntomas negativos, así como disfunción prefrontal durante tareas cognitivas en pacientes (Wolkin et al, 1992). Así, se ha considerado que la EQ se encuentra asociada fuertemente con una mala regulación de la dopamina, en donde la hiperactividad subcortical coexiste con hipoactividad frontal (Pearlson, 2000).

No obstante, se debe considerar que otros circuitos afectados pueden estar interactuando, como los glutamatérgicos y GABAérgicos, alterándose la conectividad y con un posible origen en el desarrollo (Carlsson et al, 2001). Con respecto al glutamato, se ha tratado de explicar la disfuncionalidad dopaminérgica a través de los receptores n-metil-d-aspartato (NMDA). De acuerdo con Stahl (2007), existe evidencia de una hipofunción estos receptores, y al ser los que modulan a las neuronas dopaminérgicas, su hipofuncionalidad podría ser responsable indirectamente de la actividad anormal de la DA a partir de la vía descendiente de glutamato que proyecta de neuronas piramidales corticales al área tegmental ventral (ATV). En este sentido, la interacción entre los sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos ha mostrado una función excitadora e inhibidora sobre la liberación dopaminérgica, lo que se relaciona con los síntomas de la EQ, afectando principalmente estructuras fronto-temporales mediales y alterando la neurotransmisión dopaminérgica subcortical y cortical asociada con hipofuncionamiento glutamatérgico (Graff-Guerrero et al. 2001). Y con respecto a GABA, se ha sugerido una disfunción en donde la activación de circuitos de retroalimentación durante la psicosis, pueden tener un impacto perjudicial en interneuronas GABAérgicas vulnerables (Carlsson et al, 2001). Así, Graff-Guerrero y colaboradores, (2001), sugieren que la interacción entre las células de glutamato y GABA, mediante el receptor NMDA, podría resultar en una disminución de neuronas GABAérgicas, que puede desencadenar la psicosis y degeneración neuronal.

1.5 Tratamiento

Hasta el momento, el tratamiento de la EQ se basa en el manejo farmacológico con medicamentos antipsicóticos, los cuales se enfocan principalmente en la disminución de la sintomatología positiva ya que son conocidos por controlar el delirio y las alucinaciones. Sin embargo, se sabe que son poco efectivos para tratar los síntomas negativos y cognitivos, presentando ocasionalmente efectos tóxicos graves (Gejman y Sanders, 2012).

Los antipsicóticos, como señalan Ceruelo y García, (2007), tienen un mecanismo de acción común: el efecto antidopaminérgico, aunque no es el único. Se clasifican de forma general por típicos y los atípicos, con base en el perfil de seguridad y eficacia sobre los síntomas negativos de la EQ.

De acuerdo con Reynolds (2005), compiten generalmente con los receptores D2 de la dopamina (DA) y por tanto, disminuyen la unión del ligando a estos receptores. En dosis clínicas efectivas, los antipsicóticos convencionales ocupan al menos el 70% de los receptores D2. Sin embargo, el bloqueo de estos receptores puede ocasionar efectos adversos por la ocupación en otras vías. Al respecto, Herlyn, (2006), menciona que dentro de estos efectos, pueden encontrarse el síndrome extrapiramidal, que comprende afectación del movimiento; hiperprolactinemia, que se puede traducir en amenorrea en mujeres, así como galactorrea para ambos sexos.

Las nuevas generaciones de antipsicóticos atípicos, tienen menores niveles de ocupación, además de un efecto potencial adicional de la DA en los síntomas negativos y cognitivos, pues a dosis bajas actúan selectivamente en los receptores presinápticos, aumentando la liberación de DA en la corteza prefrontal (CPF) (Graff-Guerrero, Apiquian, Fresán, y García-Anaya, 2001).

Es importante señalar que si bien estos fármacos son el tratamiento de primera línea en la EQ, siendo como se mencionó previamente, el receptor D2 el principal blanco de acción, este tratamiento puede conllevar consecuencias entre las que se encuentra la ineficacia a largo plazo o la supersensibilidad a DA (Amato,

Vernony Papaleo, 2018); estos autores mencionan además, que fármacos que generen menor bloqueo de este receptor, como la clozapina y el aripiprazol, implican una mayor eficacia, aunque enfatizan en la individualización del tratamiento.

La clozapina, por su parte, bloquea mayormente a receptores D4 y de serotonina 5-HT, siendo el bloqueo D2 aproximadamente del 35% (Pearlson, 2000); y como lo mencionan Ceruelo y García (2007), debe usarse únicamente en pacientes que no respondan al tratamiento de otros antipsicóticos, debido a que reacciones adversas como la aganulocitosis y la neutropenia, limitan su uso a casos refractarios. El aripiprazol, por otro lado, denominado como antipsicótico de tercera generación, tienen mayor afinidad por los receptores D2, aunque cuenta con propiedades agonistas sobre los receptores D2 y 5HT1A y antagonistas sobre 5HT2A, sugiriéndose un efecto de reducción DA mediante un agonismo sináptico asociado con antagonismo funcional de receptores post-sinápticos (Amato, Vernony Papaleo, 2018).

En este sentido, la prescripción de antipsicóticos, de acuerdo con Herlyn (2006), cambia dependiendo el esquema terapéutico en cuanto a dosis, duración del tratamiento y posible asociación con otros agentes farmacológicos y constituye uno de los pilares del tratamiento junto al abordaje psicoterapéutico y las posibles intervenciones familiares y psicosociales.

1.6 Cognición en esquizofrenia

Como se mencionó anteriormente, la disfunción en la vía mesocortical se ha relacionado de forma consistente con déficits cognitivos observados en los pacientes con este padecimiento. Al respecto, Sharma y Antonova (2003) mencionan que las habilidades afectadas en mayor o menor grado en pacientes con EQ se relacionan con aquellas necesarias para atender información de una forma selectiva y focalizada, concentrarse en un periodo de tiempo, aprender nueva información/habilidades y determinar estrategias para acciones así como su ejecución.

Actualmente, la perspectiva neurocognitiva constituye una de las aproximaciones más influyentes para abordar el estudio de los déficits cognitivos que subyacen a los signos y síntomas relacionados con la EQ. Una característica importante de esta perspectiva es que contempla las actividades cognitivas como un conjunto de operaciones elementales que realizan un trabajo orquestado para resolver con éxito la tarea que se lleva a cabo, de forma que cada operación elemental cumple una función cognitiva específica (Fuentes, 2001). Además, las alteraciones de ciertos dominios cognitivos como la memoria, la atención y el funcionamiento ejecutivo, están relacionadas ampliamente con el resultado funcional en pacientes con EQ (éxito en programas de rehabilitación, habilidades de solución de problemas sociales y eficiencia de la conducta en la comunidad y actividades de la vida diaria) (Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000).

Dentro de los dominios cognitivos que se han sugerido afectados en EQ se encuentran: velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo (MT), aprendizaje verbal y visual, razonamiento y cognición social (Nuechterlein et al, 2008). No obstante, la MT se ha referido uno de los dominios cognitivos más consistentemente afectados en la enfermedad.

2. Memoria de trabajo y esquizofrenia

2.1 Déficits de la MT en esquizofrenia

La MT, de acuerdo con Etchepareborda y Abad-Mas (2005), es fundamental para el análisis, la síntesis de información y para la retención de ésta a partir de procesos ejecutivos, considerándose una función mental compleja. Ustárroz, Molina, Lario, y García (2012), mencionan que sin este proceso no existe una perspectiva de una actividad mental coherente y las funciones ejecutivas no podrían operar, ya que dependen de un campo de actuación estable para su funcionamiento. Así mismo, la MT es necesaria para el proceso de razonamiento, durante el cual se comparan posibles resultados, se establece un orden de los

mismos y se elaboran inferencias. Lo que hace a la MT un sistema de “trabajo” es la habilidad de mantener, manipular y coordinar información y subyace el procesamiento de información en situaciones nuevas y complejas (Rac-Lubashevsky y Kessler, 2016).

En general, se ha descrito un menor desempeño los pacientes en pruebas que miden este proceso al ser comparados con controles, lo cual se ha interpretado como una menor funcionalidad en el constructo de MT (Barrantes-Vidal et al. 2007). Además, alteraciones en esta función, se han relacionado ampliamente con el resultado funcional en pacientes con EQ, como las actividades en la vida diaria (Green, Kern, Braff, y Mintz 2000; Sharma y Antonova, 2003).

Los déficits observados en pacientes con EQ se han evaluado con pruebas como los dígitos y cubos en regresión y se han considerado a su vez métodos robustos para identificar a pacientes con el padecimiento (Forbes, Carrick, McIntoshy Lawrie, 2009). Estos autores, realizaron un meta-análisis de pruebas que evalúan MT en participantes con EQ y encontraron un desempeño significativamente menor para los pacientes respecto a controles, además de falta de asociación con el coeficiente intelectual (IQ), lo que sugiere que el déficit, más que una alteración cognitiva generalizada, es uno muy específico para el trastorno.

Se ha propuesto incluso, que la MT puede ser un potencial endofenotipo, definido como un indicador de procesos fisiopatológicos, que representan factores genéticos probablemente afectados y su expresión fenotípica (Cannon, Gasperoni, van Erpy Rosso, 2001). Gottesman y Gould, (2003), sostienen que un endofenotipo se asocia con la enfermedad en la población, es heredable, es primariamente independiente de estado (se manifiesta estando o no activa la enfermedad, o en cualquier etapa de la misma) y entre familias, el endofenotipo y la enfermedad co-segregarían. Adicionalmente, consideran que el endofenotipo que se encuentra en miembros afectados de una familia, se encuentra también en miembros no afectados en mayor medida que en la población en general.

Egan et al. (2001), enfatizan entonces en que el hecho de que familiares de primer grado sanos que presenten alteraciones cognitivas, dentro de las que se encuentra la MT, aún sin historial de psicosis, institucionalización o tratamiento con neurolépticos, implica que dichas alteraciones no son consecuencia de factores asociados con la presencia de la enfermedad. Así, es altamente plausible asumir que el riesgo subyacente para una enfermedad se manifestará en sí mismo antes de la emergencia de sus signos y síntomas clínicos. En el estudio de la EQ, esto se refiere a la emergencia de procesos patológicos detectables, previos a la aparición de los síntomas psicóticos e incluso antes de las características prodrómicas (Lenzenweger, 2013).

Las alteraciones en este dominio, se han visto con independencia de la modalidad verbal o visoespacial. Un meta-análisis realizado por Forbes et al. (2009), indica que las pruebas de MT fonológica tienen tamaños de efecto moderados a grandes, de 0.55 a 1.41 y en el dominio visoespacial tamaños de efecto entre 0.51 y 1.29, en ambos, los pacientes obteniendo un desempeño significativamente menor con respecto a los controles, como se mencionó previamente. De esta forma, al no existir diferencias en el patrón de déficits entre dominios, la disfunción podría recaer muy probablemente en un componente ejecutivo de la MT (Kim, Glahn, Nuechterlein, y Cannon, 2004).

2.2 Definición original de la MT

La mayoría de estudios realizados de MT en EQ, se centran a la fecha en el modelo original que postularon Baddeley y Hitch desde 1974. Estos autores definen a la MT como un sistema limitado de almacenamiento y capacidad de procesamiento que mantiene la información en un lapso de tiempo y cuenta con 3 componentes principales: el bucle fonológico, el esquema visoespacial y el ejecutivo central (Baddeley y Hitch, 1974). Lo esencial de la teoría es que resulta útil para postular un sistema de capacidad limitada que proporciona un almacenamiento temporal y manipulación de la información, necesario para un amplio rango de actividades cognitivas (Baddeley, 2012). Es importante señalar, que posteriormente, Baddeley agrega un cuarto componente: el *buffer* episódico,

que busca integrar la información procesada en el momento, para formar episodios controlados atencionalmente por el ejecutivo central lo que permite que estos elementos sean sean accesibles a la conciencia, este componente ahora se considera una estructura importante pero esencialmente pasiva en donde la unión entre los otros componentes es posible, al igual que procesos ejecutivos que requieren de mayor manipulación (Baddeley, 2012).

2.3 Actualizaciones de la MT y su relación con la atención selectiva

Si bien este modelo de MT sigue siendo una referencia para explicar los procesos operativos de la información almacenada temporalmente, en la actualidad nuevas posturas consideran que la MT requiere de procesos como la atención selectiva (AS) como componente inseparable del proceso (Kiyonaga y Egner, 2013). No obstante, aún es necesario determinar las implicaciones precisas tanto para población sana como clínica, en términos neuropsicológicos (Abrahamse, Majerus, Fiasy van Dijck, 2015).

Kiyonaga y Egner (2013) argumentan en este sentido que existe un fuerte traslape entre la AS y la MT llegando a dudar de su naturaleza como constructos independientes. Por el contrario, ambos conceptos serían dependientes del mismo mecanismo de priorización de procesamiento que puede ser dirigido tanto a representaciones internas como externas, unificando ambos dominios en una única fuente cognitiva.

De tal forma, que se asumiría que la asignación de la AS hacia representaciones internas, subyacen a la retención a corto plazo de la información en la MT y en consecuencia, ambos conceptos serían parte de un continuo en el que la AS puede ser dirigida externamente y la MT internamente (Kiyonaga y Egner, 2013). Así, los procesos atencionales ejecutivos participan en la manipulación activa y actualización de los contenidos de la MT y en consecuencia, la relación entre AS y MT es multifacética, reflejando los diversos modos de operación dentro de cada uno de los sistemas (Awh, Vogel, y Oh, 2006). En consecuencia, la prioridad atencional como proceso ejecutivo, podría explicar las propiedades de la MT como capacidad limitada y de esta forma, la atención se encargaría de seleccionar la

información relevante para que posteriormente la MT la retenga en un estado temporalmente accesible (Fougnie, 2008).

En este sentido, Gazzaley y Nobre (2012) mencionan que los mecanismos neurales de la modulación conocida como *top down* que se describe como la modulación de actividad neural frontal hacia neuronas sensoriales o áreas motoras, busca mejorar representaciones relevantes de una tarea y suprimir las irrelevantes para llegar a metas específicas, sirven como un marco común para los procesos de AS al servicio de metas que subyacen las diferentes etapas de las operaciones que realiza la MT. De acuerdo con estos autores, la modulación *top down* del procesamiento de información parece análoga entre estos constructos, en términos del sitio de modulación de actividad en las cortezas sensoriales y las fuentes de señales originarias de áreas de control cortical. Por tanto, proponen que el papel de la modulación *top down* durante la codificación y los subsecuentes beneficios en el desempeño de MT, es a través de una influencia de la AS en las representaciones tempranas perceptuales

La información mantenida de forma temporal en la MT, que requiere de un foco atencional amplio o limitado para atender de forma selectiva a los subconjuntos de información (Oberauer y Hein, 2012) sería uno de los estados de activación establecidos por la atención, que podrían activar la memoria a largo plazo cuando los estímulos son simbólicos o contienen carga semántica, o reclutarían áreas sensoriomotoras (D'Esposito y Postle, 2015). Por tanto, representaciones ligadas a la memoria a largo plazo, es decir, que tuvieran un significado, se mantendrían en un estado primordial de la atención hasta que la información ya no resultase necesaria, como por ejemplo objetos, palabras, números; y por otro lado, las áreas de reclutamiento sensoriomotor necesarias para la percepción de los estímulos, podrían contribuir también con la retención a corto plazo de la información percibida, que no necesariamente tuvieran significado *per se*, como tonos o *pitches*, figuras no geométricas, percepción visoespacial, etc.

Por otra parte, Quak et al. (2015) en su revisión, mencionan que existe evidencia de que el formato en que la información se presenta no es necesariamente el

formato en el que la información se codifica. Por ejemplo, la información verbal no únicamente tiene que implicar un formato auditivo, sino que puede ser tanto visual como las palabras escritas o auditiva; así como la información no verbal puede presentarse tanto en un formato visual, como escenas u objetos; así como auditivo, como ruido blanco o silbidos. Enfatizan además en que, debido a que la experiencia sensorial es principalmente multisensorial por naturaleza, la investigación en la MT no debe continuar enfocándose en examinar los sentidos de forma aislada, pues la evocación de la información puede mejorar sustancialmente cuando los estímulos se presentan de forma *cross-modal* (multisensoriales) en comparación con estímulos aislados.

2.4 Paradigma N-back en la MT

Uno de los métodos más frecuentemente usados para evaluar MT es el paradigma N-back, una tarea cognitiva compleja, en la que los pacientes con EQ comúnmente cometen más errores, lo que ha sido consistente con los déficits observados en MT (Krieger et al. 2005), además de que necesitan más tiempo para procesar la información presentada durante estas tareas.

El paradigma N-back tiene la ventaja de ser una herramienta para la investigación experimental porque permite manipular la “carga” de la tarea en el mantenimiento, además del formato de presentación de estímulos. A su vez, requiere de la constante actualización de la información de una forma simple, además de involucrar procesos que parecen ser independientes de los estímulos presentados (Jaeggi, Buschkuhl, Perrig y Meier, 2010), lo que permite introducir diferentes presentaciones de estímulos para la misma carga de la tarea. De acuerdo con Rac-Lubashevsky y Kessler (2016), la tarea requiere que los participantes decidan en cada ensayo si el estímulo presentado es el mismo o es diferente del presentado en ensayos *N* previos (típicamente varía entre 1 y 3). Y mencionan a su vez, que el procesamiento de información incluye: la codificación de un estímulo nuevo (que puede variar en la modalidad) en la MT; parearlo con el estímulo en su posición dentro del conjunto de ítems mantenidos en MT; comparar el nuevo ítem con el que apareció en ensayos *N* previos; inhibir estímulos

irrelevantes al proceso de comparación; actualizar las asociaciones de la posición de los estímulos en MT y remover información pasada en espacios en los que ya no son relevantes.

II. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La MT es un constructo considerado un marcador de riesgo para el desarrollo de la EQ (Park y Gooding, 2014) y es probable que las alteraciones en esta función reflejen anomalías cerebrales de procesos fisiopatológicos subyacentes confiriendo susceptibilidad a la enfermedad (Cornblatt y Malhotra, 2001). Por tanto, es fundamental considerar posturas más actuales de la MT para profundizar en los déficits reportados en los pacientes, considerando paradigmas como el N-back, el cual permite manipular de forma experimental el tipo y el formato de presentación de los estímulos, en el que se incluyan auditivos y visuales tanto semánticos como no semánticos, y de presentación congruente cross-modal. Esto permitirá explorar si el desempeño de los pacientes se modifica en función de estas variables y su asociación con propiedades semánticas o sensoriales, así como discriminar si las alteraciones que corresponden con componentes ejecutivos, entre los que se propone la AS como un modulador y parte del constructo indisoluble de la MT.

Al profundizar y tener más especificidad en el tipo de fallos y si el desempeño se modifica o no con respecto a las características de los estímulos, se puede aportar una caracterización más precisa de los problemas subyacentes, mejorando el entendimiento de la etiología y fisiopatología para la enfermedad, además de posibles rutas para mejorar el tratamiento (Agnew-Blais y Seidman, 2013).

III. OBJETIVOS

1.1 *Objetivo general*

Analizar la ejecución de MT en un grupo de pacientes con EQ (GEQ) y compararla con un grupo de participantes control (GC) mediante un paradigma 2N-Back modificado que incluyó estímulos auditivos, visuales o audiovisuales presentados en formatos diferentes, así como estímulos con carga semántica o que se relacionen con reclutamiento de áreas sensoriales.

1.2 *Objetivos específicos*

- Comparar la ejecución de la MT, en términos de precisión de respuesta, omisiones, comisiones y tiempos de reacción, entre GEQ y GC, mediante un paradigma 2N-Back con estímulos visuales, en el formato verbal semántico y no semántico, sensorial.
- Comparar la funcionalidad, en términos de precisión de respuesta, omisiones, comisiones y tiempos de reacción, de la MT entre GEQ y GC, mediante el paradigma 2N-Back con estímulos auditivos, en el formato verbal semántico y no semántico, sensorial.
- Comparar la funcionalidad de MT, en términos de precisión de respuesta, omisiones, comisiones y tiempos de reacción, entre GEQ y GC, mediante el paradigma 2N-Back mediante el formato *crossmodal* (semántico verbal y visual) y el formato unimodal de los estímulos (auditivo o visual).

IV. HIPÓTESIS

- El GEQ presentará una menor precisión de las respuestas, en todas las condiciones del paradigma 2 N-back de MT, en comparación con GC, en términos de un mayor número de comisiones.
- El GEQ presentará mayores tiempos de reacción en todas las condiciones del paradigma 2 N-back de MT, en comparación con GC.

- El GEQ presentará más omisiones para en todas las condiciones del paradigma 2 N-back de MT, en comparación con GC.

V. MÉTODO

1. Participantes

Se evaluó un total de 11 participantes por grupo. El GEQ incluyó pacientes previamente diagnosticados por un psiquiatra y el GC, consistió en participantes sanos sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas o neurológicas, pareados en características sociodemográficas (edad, escolaridad, género y ocupación).

1.1 Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres
- Edad: de 18 a 50 años
- Escolaridad: de 6 años en adelante
- Lengua materna: español
- Firma de consentimiento informado
- Diestros
- En pacientes: diagnóstico formal de EQ, que cumpliera con los criterios establecidos en el DSM-V, controlados farmacológicamente.
- En participantes control: similares en características sociodemográficas (edad, género, escolaridad, ocupación) respecto a los pacientes con EQ.

1.2 Criterios exclusión

- Diagnóstico actual o en el pasado de trastorno neurológico o traumatismo craneoencefálico (TCE) con pérdida de conciencia.
- Problemas físicos que impidieran el proceso de evaluación (auditivos o visuales severos).
- Dependencia a alcohol y/o drogas en los últimos 6 meses previos a la evaluación (con excepción del tabaco).
- Para controles: Historia familiar de psicosis; diagnóstico de algún trastorno neuropsiquiátrico o neurológico.

1.3 Criterios eliminación

- Evaluación incompleta en cualquiera de las pruebas.
- Abandono del estudio por parte del participante.

2. Variables

2.1 Clasificación

- *Variable organísmica*: Diagnóstico de EQ
- *Variables independientes*: Formato de presentación de los estímulos: Auditivo verbal semántico; auditivo no semántico sensorial; visual verbal semántico; visual no semántico sensorial y *crossmodal* (auditivo + visual semántico).
- *Variables dependientes*: Porcentaje de respuestas correctas; tiempo de reacción, comisiones y omisiones.

2.2 Definición conceptual

- *Esquizofrenia*: Enfermedad mental caracterizada por psicosis, apatía y retraimiento social en combinación con deterioro cognitivo, así como trastornos

sustanciales en el desempeño laboral, escolar, familiar y recreativo. Entre las patologías psiquiátricas, es de las más incapacitantes y demanda una cantidad desproporcionada de recursos de salud. Incluye la presencia de síntomas positivos que comprenden la pérdida de contacto con la realidad, incluidos falsas creencias (delirios) y alucinaciones y síntomas negativos que son estados de déficit en los cuales los procesos de comportamiento y emocionales básicos están muy disminuidos o ausentes (Mueser y McGurk, 2004).

- *Memoria de trabajo*: Mantenimiento temporal así como manipulación de información que no se encuentra ya disponible a los sentidos y que está alternando de forma constante la asignación a información interna y externa. Se ve influida por las metas de la tarea y otras representaciones internas, que van a determinar selección de estímulos para su procesamiento (Kiyonaga y Egner, 2013).

- *Formato de presentación de los estímulos*: Información sensorial específica que estimula receptores sensoriales específicos (neuronas especializadas) que transducen la información a cambios en el potencial de membrana de la célula, generando potenciales receptores en respuesta al tipo de estímulo hasta que finalmente la información es percibida por el cerebro (Carlson, 2014). Dependiendo el tipo de estímulo, se puede generar un estado de activación establecido por la atención que podrían activar la memoria a largo plazo (cuando los estímulos son simbólicos o contienen carga semántica) o reclutar áreas sensoriomotoras (D'Esposito y Postle, 2015).

2.3 Definición operacional

- *Esquizofrenia*: Diagnóstico emitido por un psiquiatra con base en el DSM-5 (APA, 2013), a partir de anomalías de uno o más de los dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, conducta motora anormal o desorganizada y síntomas negativos; cada uno presentándose durante un periodo de al menos 1 mes y en donde al menos uno de los síntomas corresponda con

alguno de los primeros tres. La alteración no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia u otra condición médica.

- *Memoria de trabajo*: Puntuaciones derivadas del paradigma 2N-back para cada condición. Las puntuaciones a considerar serán: número de respuestas correctas; número de omisiones (ausencia de respuesta “sí” para los estímulos blanco) y número de comisiones (señalar como “sí” a un estímulo que no es el estímulo *blanco*) y tiempo de reacción (promedio del tiempo que se tardó en responder ante las respuestas “sí” y ante las respuestas “no”).
- *Formato de presentación de los estímulos*: auditivo semántico (palabras y números); auditivo sensorial (tonos); visual semántico (objetos y números); visual sensorial (orientación espacial); verbal. visual y semántico (objetos y números).

3. Tipo de estudio

- El presente estudio fue comparativo de casos y controles.

4. Diseño de investigación

El presente estudio utilizó un diseño no experimental y transversal

5. Instrumentos

Computadora portátil, marca DELL, DESKTOP-UFGEF82. Con procesador Intel (R) Pentium(R) N3700 1.60GHz, con sistema operativo de 64 bits, procesador x64. Sistema Windows 10. Mediante la cual se corrió el paradigma 2N-Back diseñado para Windows. El paradigma se desarrolló utilizando lenguaje C# utilizando IDE Visual Studio. Para registrar las respuestas de los participantes, se utilizó un mouse alámbrico con puerto USB y de lectura óptica de la marca Logitech, serie M105.

6. Procedimiento

Se invitó a los participantes a formar parte del proyecto en las instalaciones del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”. Una vez que estuvieron de acuerdo, se les proporcionó el consentimiento informado, explicándoles en qué consistía su participación y se aclararon dudas en caso de que existiesen. Se realizó una breve entrevista para recolectar información sociodemográfica y de relevancia clínica. Posteriormente, se proporcionó una instrucción general para todos los participantes en una presentación “Power Point” en la computadora y posteriormente se procedió a un ensayo de práctica para que se familiarizaran con los estímulos y las condiciones. Posteriormente comenzó la tarea. Para cada participante las condiciones se presentaron de forma aleatoria.

El paradigma 2 N-back requiere que los participantes respondan con “sí” o “no” a un estímulo que sea idéntico al presentado 2 ensayos previos, por lo que se requiere de la codificación del nuevo estímulo así como el mantenimiento y actualización activos de la información. La carga de la tarea fue una constante (2 N) y cada condición varió en función del tipo de estímulo presentado (ver Tabla 1), siendo en total 8 condiciones distintas.

Se presentaron secuencias pseudoaleatorizadas de cada estímulo centralmente en una pantalla para los visuales y de forma auditiva, dejando la pantalla en negro (500ms de duración) (Perlstein, Carter, Noll, y Cohen, 2001), con un intervalo inter-estímulo de 2500ms. Se pidió a los participantes que respondieran con el “botón izquierdo del ratón” si la respuesta era correcta, es decir, si el estímulo era idéntico al presentado dos estímulos atrás (estímulos *blanco*) o que respondieran con el “botón derecho del ratón” cuando la respuesta fuera incorrecta, es decir que los estímulos no correspondieran con aquel presentado dos estímulos atrás (estímulos *no blanco*).

Los estímulos *blanco* se presentaron el 33% de los ensayos y los no blanco el 67% (Perlstein et al. 2001). Cada condición consistió en 1 bloque de 40 estímulos (tiempo total = 2 minutos), por lo que existió un número de 13 estímulos *blanco* y 25 no *blanco*. Se registró para cada condición, la precisión de las respuestas (respuestas correctas); así como comisiones y omisiones y el tiempo de reacción para las respuestas correctas y comisiones.

Tabla 1.

Formato de presentación de los estímulos que compusieron cada condición en el paradigma 2 N-back

AUDITIVOS	Semántico	Palabras (AudioP)
		Números (AudioN)
	Sensorial	Tonos (Tonos)
VISUALES	Semántico	Imágenes objetos (ImagenO)
		Imágenes números (ImagenN)
	Sensorial	Orientación espacial (cuadro en 8 posibles posiciones de la pantalla) (Orient)
CROSS-MODAL	Semántico	Objetos (Cross-O)
		Números (Cross-N)

En cada condición hubo un total de 8 diferentes estímulos. Los estímulos utilizados en ImagenO se obtuvieron de la prueba de denominación de Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1978), y estos fueron empleados de forma equivalente en las condiciones AudioP y Cross-O. Los dígitos de las condiciones AudioN e ImagenN fueron del 1 al 9 exceptuando el 2, que se excluyó al azar.

7. Análisis estadístico

Para las variables sociodemográficas se obtuvieron: media, desviación estándar, mínimos y máximos y se realizó un análisis de varianza ANOVA de un factor para las variables continuas y chi cuadrada para las variables categóricas, con el objetivo de compararlas entre los grupos. En el caso de los ANOVA se utilizó la prueba de Bonferroni como *post hoc*.

Para comparar el desempeño de los pacientes para cada variable dependiente (respuestas correctas, comisiones, omisiones, tiempos de reacción para comisiones y respuestas correctas), se realizó un análisis de varianza 2x8, con corrección Greenhouse-Geisser: factor inter-sujeto grupo (dos niveles: GEQ y GC) y factor intragrupo (8 niveles: auditivos [palabras, números y tonos]; visuales [objetos, números y orientación espacial] y *crossmodal* [objetos y números]). Para las comparaciones *post-hoc*, se utilizó la prueba Bonferroni.

VI. Resultados

1. Datos demográficos

En la Tabla 2 se muestran los datos de los grupos de comparación. No existieron diferencias significativas con respecto a la edad, escolaridad, género ni ocupación entre el GC y el GEQ. Con respecto a este último, se observó que la evolución medida en años de la enfermedad, fue de 9.61.

Tabla 2.

Datos descriptivos de variables demográficas para cada grupo.

	GC M (DE)	GEQ M (DE)	<i>p</i>
Edad (años)	36.18 (13.29)	35.55 (12.61)	.909 ¹
Escolaridad (años)	16.04 (4.17)	13.59 (3.80)	.165 ¹
Género N (%)			
<i>Hombres</i>	6 (54)	7 (63)	.665 ²
<i>Mujeres</i>	5 (45)	4 (36)	
Ocupación N (%)			
<i>Empleado</i>	2 (18)	2 (18)	.087 ²
<i>Estudiante</i>	6 (54)	1 (9)	
<i>Otros</i>	3 (27)	6 (54)	
<i>Sin ocupación</i>	--	2 (18)	
Evolución de la enfermedad (años)	9.61 (6.39)	----	-----

GEQ= Grupo de pacientes con esquizofrenia; GC= Grupo de participantes control; ¹Prueba *t* para muestras independientes; ²*Chi cuadrada*; M=media; DE= desviación estándar

Como se puede observar en la Figura 1, el tratamiento que los pacientes estaban tomando al momento de la evaluación consistió en antipsicóticos atípicos, teniendo mayor proporción la olanzapina.

Antipsicóticos

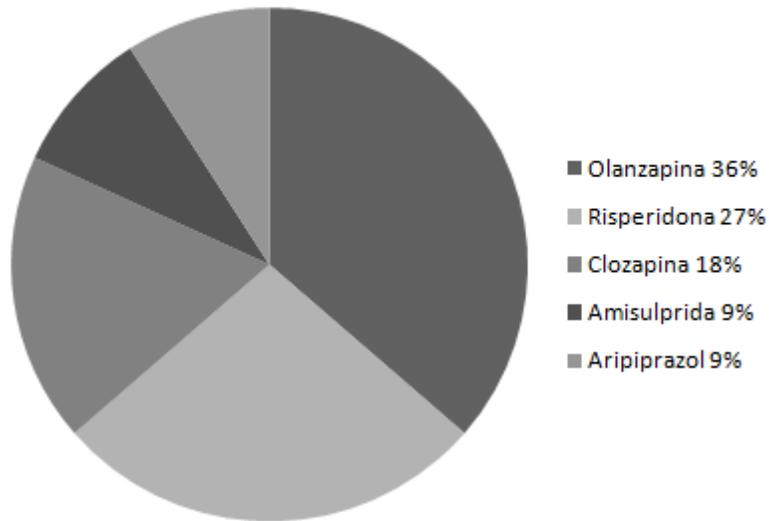


Figura 1. *Tratamiento farmacológico que el GEQ estaba consumiendo al momento de la evaluación*

2. Memoria de trabajo mediante paradigma 2N-back

2.1 Respuestas correctas para cada una de las condiciones

Los puntajes obtenidos para el promedio de respuestas correctas en cada una de las condiciones del paradigma, por cada grupo, se observan en la Figura 2.

Los resultados indicaron que existió un efecto principal del factor Grupo ($F_{(1, 20)} = 10.302, p = .004$) y los análisis comparativos múltiples indicaron que existieron diferencias significativas entre los grupos para todas las condiciones con excepción de la condición Tonos (la condición auditiva no semántica), en donde el GC obtuvo un promedio de respuestas correctas significativamente mayor con respecto al GEQ.

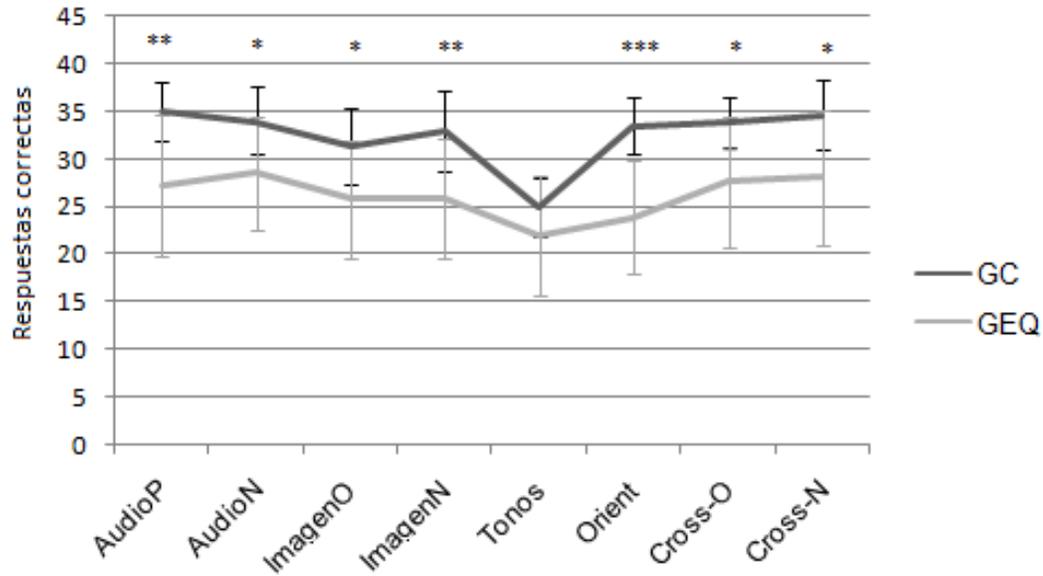


Figura 2. Comparación entre grupos de las respuestas correctas para cada una de las condiciones del paradigma 2N-back.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. Las respuestas correctas representan la media y las barras de error corresponden con la desviación estándar. GC= Grupo de participantes control, GEQ=Grupo de pacientes con esquizofrenia

Asimismo, se obtuvo un efecto significativo para el factor Condiciones ($F(7, 140) = 25.249, p < .001$), así como una interacción Grupo*Condiciones ($F(7, 140) = 3.652, p = .001$), lo que indica que el promedio de respuestas correctas varió en función del tipo de condición en el paradigma, así como diferencias en la ejecución para cada grupo. En la Tabla 3, se muestran las diferencias significativas obtenidas mediante los análisis *post-hoc* comparando el desempeño intra-grupo para las respuestas correctas de las condiciones que existieron tanto para GC como para GEQ. Como se puede observar, el GC obtuvo un promedio de respuestas correctas significativamente mayor para todas las condiciones con respecto a Tonos, no existiendo diferencias significativas entre las demás condiciones. Por otra parte, los pacientes demostraron obtener un promedio de respuestas correctas significativamente mayor para las condiciones que contuvieran un componente semántico auditivo único (AudioP y AudioN), así como *cross-modal* (Cross-O y Cross-N) y visual único (ImagenN) con respecto a Tonos; así como un promedio de respuestas significativamente mayor para las condiciones *cross-modal* y

AudioN (auditivo semántico único de dígitos), con respecto a la condición visuoespacial no semántica.

Tabla 3.

Diferencias significativas de las respuestas correctas de las condiciones intra-grupo

Diferencias entre condiciones GC	AudioP-Tonos	AudioN-Tonos	ImagenO-Tonos	ImagenN-Tonos	Orient-Tonos	Cross-O-Tonos	Cross-N-Tonos		
DM	10.18	9.09	6.45	8.09	8.63	8.90	9.72		
<i>p</i>	.000	.000	.007	.000	.000	.000	.000		

Diferencias entre condiciones GEQ	AudioP-Tonos	AudioN-Tonos	AudioN-Orient	ImagenN-Tonos	Cross-O-Tonos	Cross-O-Orient	Cross-N-Tonos	Cross-N-Orient
DM	5.09	6.45	4.63	3.81	5.45	3.63	6	4.18
<i>p</i>	.002	.000	.000	.008	.001	.021	.000	.005

DM= diferencia de medias; GEQ= Grupo de pacientes con esquizofrenia; GC= Grupo de participantes control.

2.2 Comisiones para cada una de las condiciones

Con respecto a las comisiones, los análisis mostraron que existió nuevamente un efecto significativo del factor Grupo ($F_{(1, 20)} = 4.604, p = .044$). Como se puede observar en la Figura 3, si bien los participantes del GC cometen menos comisiones para todas las condiciones, únicamente existieron diferencias significativas para las condiciones AudioP, ImagenN y Orient, y una tendencia para las condiciones AudioN y *cross-modal*.

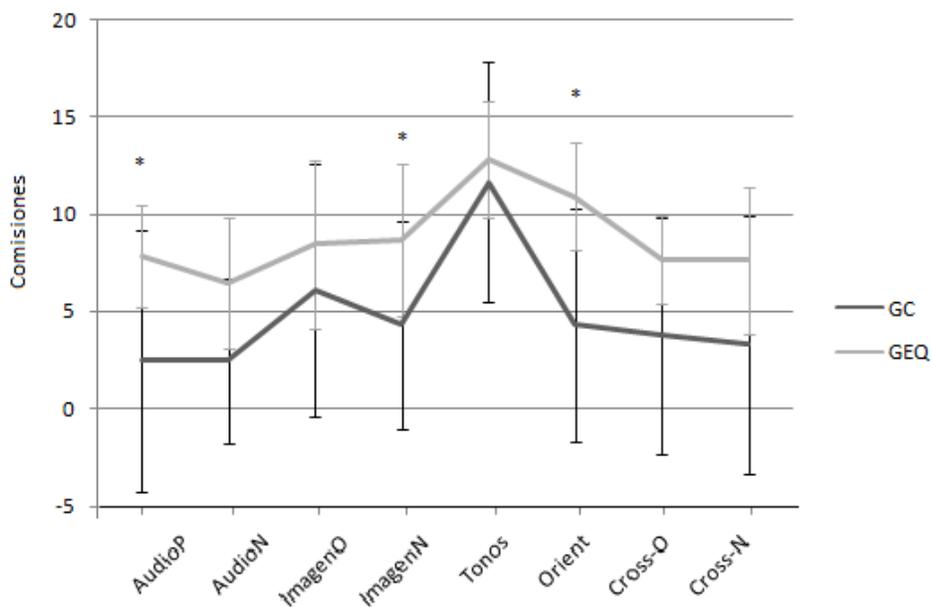


Figura 3. Comparación entre grupos de las comisiones para cada una de las condiciones del paradigma 2N-back.

* $p < .05$. Las comisiones representan la media y las barras de error corresponden con la desviación estándar. GC= Grupo de participantes control, GEQ=Grupo de pacientes con esquizofrenia

Al igual que para el promedio de respuestas correctas, los análisis revelaron un efecto significativo del factor Condiciones ($F_{(7, 140)} = 19.976, p < .001$), así como una interacción significativa Grupo*Condiciones ($F_{(7, 140)} = 2.598, p = .015$). Lo que indicó nuevamente que el promedio de comisiones realizadas, varió en función del tipo de condición y se diferenció entre los grupos. En este sentido, y como lo señala la Tabla 4, los análisis *post-hoc* indicaron que para el GC, el promedio de comisiones obtenidas fue significativamente menor para todas las condiciones con respecto a Tonos, lo que es consistente con las diferencias obtenidas para el promedio de respuestas correctas; revelando así, un número significativamente mayor de comisiones durante la ejecución, únicamente para esta condición con respecto a las restantes, entre las que no se encontraron diferencias. Por otra parte, para el GEQ, el número de comisiones cometidas fue significativamente mayor para Tonos con respecto a las condiciones AudioP, AudioN, ImagenN, Cross-O y Cross-N, lo que corresponde nuevamente con las diferencias

encontradas previamente para las respuestas correctas; no obstante, para la condición Orient, los análisis revelaron diferencias significativas únicamente entre esta condición y AudioN, en donde los pacientes cometieron un número de comisiones significativamente mayor para la primera con respecto a la segunda y no así con respecto a las condiciones *cross-modal*.

Tabla 4.

Diferencias significativas de las comisiones de las condiciones intra-grupo

Diferencias entre condiciones GC	AudioP-Tonos	AudioN-Tonos	ImagenO-Tonos	ImagenN-Tonos	Orient-Tonos	Cross-O-Tonos	Cross-N-Tonos
DM	-9.18	-8.18	-5.54	-7.36	-7.36	-7.90	-8.36
<i>p</i>	.000	.000	.037	.000	.000	.000	.000

Diferencias entre condiciones GEQ	AudioP-Tonos	AudioN-Tonos	AudioN-Orient	ImagenN-Tonos	Cross-O-Tonos	Cross-N-Tonos
DM	-5	-6.36	-4.45	-4.18	-5.18	-5.18
<i>p</i>	.002	.000	.001	.008	.003	.010

DM= diferencia de medias. GEQ=Grupo de pacientes con esquizofrenia

2.3 Omisiones para cada una de las condiciones

Como se muestra en la Figura 4 si bien los pacientes comenten en general un mayor número de omisiones para todas las condiciones con respecto al GC, los análisis no revelaron un efecto significativo del factor Grupo ($F_{(1, 20)} = 2.589$, $p = .123$), ni del factor Condiciones ($F_{(3.63, 72.69)} = 2.436$, $p = .060$), así como tampoco una interacción entre Grupo*Condiciones ($F_{(3.63, 72.69)} = 1.339$, $p = .236$). Esto indica que si bien de forma descriptiva se aprecian estas diferencias, el número de omisiones en ambos grupos no difirió en términos estadísticos y tampoco varió en

función de las condiciones, ni se distinguió entre los grupos, por lo que la cantidad de omisiones obtenidas en ambos grupos es equivalente, sin importar el formato en que se presentan los estímulos, siendo de forma similar para los participantes.

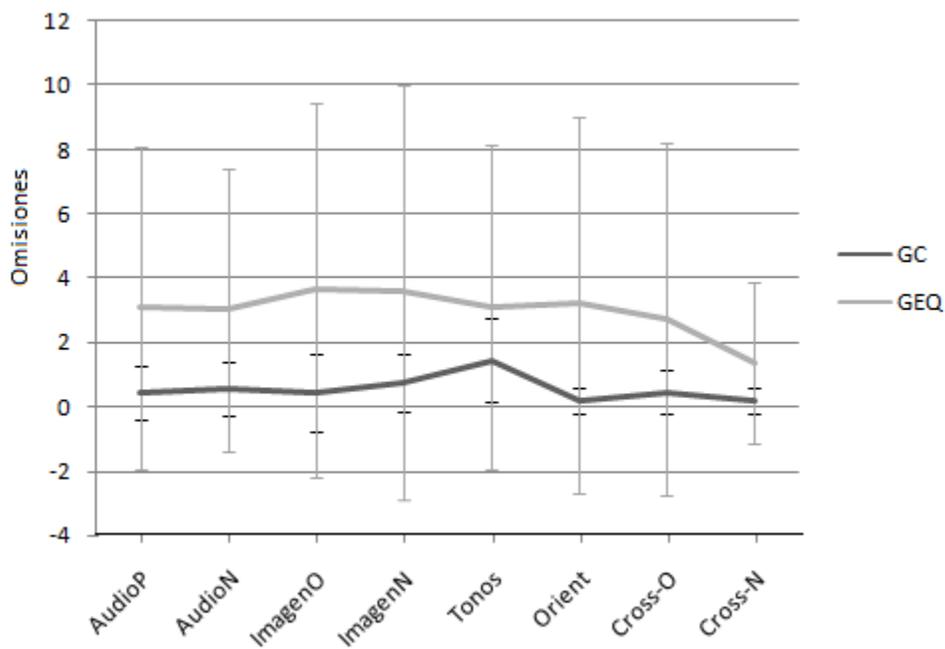


Figura 4. Comparación entre grupos de las omisiones para cada una de las condiciones del paradigma 2N-back.

Las omisiones representan la media y las barras de error corresponden con la desviación estándar. GC= Grupo de participantes control, GEQ=Grupo de pacientes con esquizofrenia

2.4 Tiempos de reacción para respuestas correctas y comisiones para cada una de las condiciones

Los tiempos de reacción se evaluaron tanto para las respuestas correctas (TRCor) como para las comisiones (TRCom). Los análisis revelaron que no existió un efecto significativo del factor Grupo ($F_{(1, 20)} = .129, p = .723$), lo que indica que la velocidad para responder no se distinguió significativamente entre los grupos, demostrando tiempos de reacción similares para responder durante las condiciones tanto para las respuestas correctas como incorrectas, como se puede observar en la Figura 5. Sin embargo, el análisis reveló adicionalmente un efecto significativo para el factor Condiciones ($F_{(4.14, 82.90)} = 3.396, p = .012$), aunque no existió una interacción Grupo*Condiciones ($F_{(4.14, 82.90)} = 1.030, p = .398$), lo que implica que los tiempos de reacción variaron en función del tipo de condición presentado durante el paradigma que no difirió entre los grupos. Así, en la Tabla 5 se presentan las diferencias significativas que mostraron los análisis *post-hoc* considerando las medias de ambos grupos.

En la Tabla 5 se observa que el promedio de TRCor de la condición auditiva semántica para los estímulos de palabras -AudioP-, así como los TRCor y los TRCom de la condición auditiva no semántica Tonos, son la que presentan diferencias significativas en cuanto a mayores tiempos de reacción con respecto a los TRCor de las condiciones ImagenO, ImagenN, Orient, Cross-O y Cross-N, así como mayores tiempos de reacción con respecto al TRCom de la condición ImagenO. A su vez, el formato auditivo de los números presentó un TRCor mayor con respecto a los TRCor de las condiciones visuales únicas (ImagenO e ImagenN). Los análisis no revelaron diferencias significativas en los tiempos de reacción TRCor y TRCom para cada una de las condiciones, por lo que la velocidad de la respuesta considerando cada una de las condiciones fue similar tanto para las respuestas correctas como incorrectas.

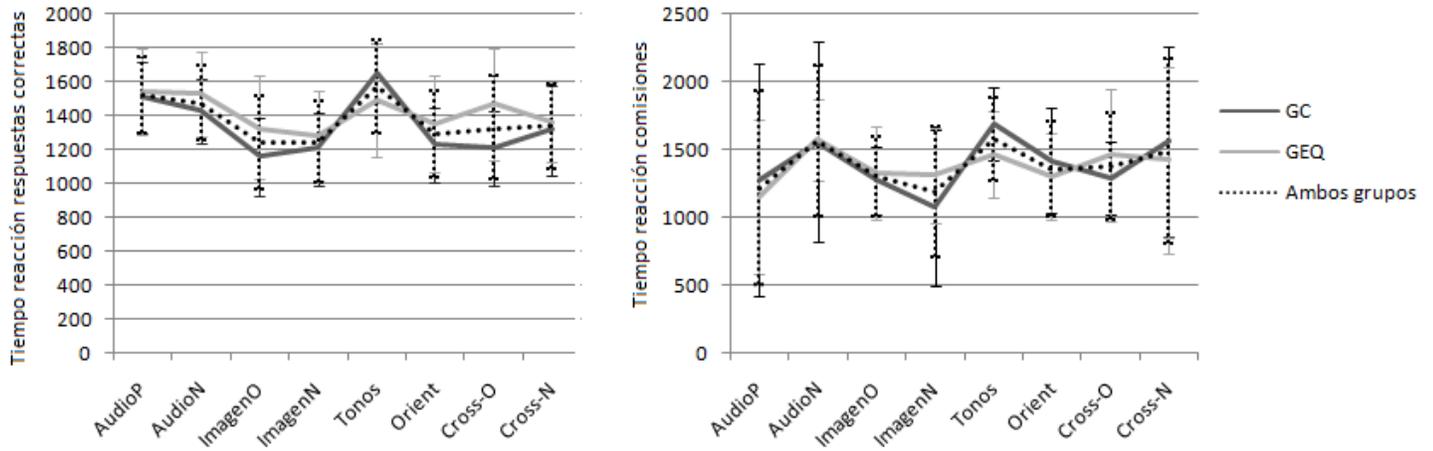


Figura 5. Comparación entre grupos de los tiempos de reacción de respuestas correctas y comisiones para cada una de las condiciones del paradigma 2N-back.

Los tiempos de reacción representan la media y las barras de error corresponden con la desviación estándar. GC= Grupo de participantes control, GEQ=Grupo de pacientes con esquizofrenia.

Tabla 5.

Diferencias significativas para todos los participantes en los tiempos de reacción de respuestas correctas y comisiones entre condiciones del paradigma 2N-back

Condiciones	DM	<i>p</i>	Condiciones	DM	<i>p</i>
AudioP-ImagenO	278.68	.001	Tonos-ImagenN	324.81	.000
AudioP-ImagenO	221.27	.005	Tonos-Orient	279.31	.000
AudioP-ImagenN	276.27	.000	Tonos-Cross-O	233.68	.003
AudioP-Orient	230.77	.002	Tonos-Cross-N	233	.003
AudioP-Cross-O	185.13	.007	<i>Tonos-ImagenO</i>	334.50	.002
AudioP-Cross-N	184.45	.009	<i>Tonos-ImagenO</i>	277.09	.025
AudioN-ImagenO	231.90	.027	Tonos-ImagenN	332.09	.000
AudioN-ImagenN	229.50	.003	Tonos-Orient	286.59	.000
Tonos-ImagenO	327.22	.000	Tonos-Cross-O	240.95	.020
Tonos-ImagenO	269.81	.001	Tonos-Cross-N	240.27	.019

Tiempo de reacción para las respuestas correctas; Tiempo de reacción para las comisiones
DM= diferencia de medias.

VII. Discusión

El objetivo del presente estudio fue comparar la ejecución en una tarea de MT mediante un paradigma 2 N-back que incluyó estímulos auditivos, visuales o audiovisuales (*cross-modal*), relacionados ya fuera con propiedades semánticas o con reclutamiento sensorial no semánticos, entre pacientes con EQ y un grupo de controles sanos.

El hallazgo principal se encontró entre grupos, con respecto a la precisión en términos de respuestas correctas entre las condiciones, con excepción de Tonos. Este efecto principal era esperado y es consistente con otros estudios en donde se han encontrado alteraciones cognitivas relacionadas con funcionamiento ejecutivo y tareas de MT en pacientes con la enfermedad en comparación con participantes sanos (Barch, Sheline, Csernansky, y Snyder, 2003; Cannon et al. 2005; Carter et al. 1996; Conklin, Curtis, Katsanis, y Iacono, 2000; Cosman, Nemeş, Nica, y Herla, 2009; Forbes et al. 2009; Jansma, Ramsey, van der Wee, y Kahn, 2004; Kim et al. 2004; Quintero et al. 2013; Van Snellenberg et al. 2016). Ahora bien, el hecho de que los grupos no se distinguieran en la condición Tonos, se relacionó directamente con que la ejecución para este formato de estímulos fue la única condición en el GC en el que los participantes obtuvieron un desempeño significativamente inferior con respecto a las otras condiciones, lo que indicó que el desempeño del GC decayó con respecto a las demás condiciones, equiparándose a la del GEQ. Esto implica que la ejecución de la MT para información auditiva que no incluyera un componente semántico, impactó negativamente en el desempeño de participantes sanos.

Considerando que las omisiones no tuvieron un efecto intra, ni inter-grupo, implicando que los errores no se relacionaron con la ausencia de respuestas para GEQ; la disminución en la precisión se debió al efecto que presentó el número de comisiones, que en términos generales, fue mayor para el GEQ. Si bien la cantidad de errores generados por el GEQ presentó diferencias significativas con

respecto al GC únicamente para AudioP, ImagenN y Orient, el análisis mostró que existió tendencia estadística también para AudioN y las dos condiciones *cross-modal*. pero no así para la condición que contenía imágenes. En este sentido, es importante mencionar que los estímulos para esta última condición, obtenidos de la prueba de denominación de Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1978) tienen como características ser imágenes concretas, en blanco y negro y bidimensionales. Se ha sugerido que el tipo de imágenes, como el realismo, tiene un mayor efecto en la formación de trazos de memoria y su persistencia (como escenas fotográficas en comparación no fotográficas), teniendo efectos más pronunciados durante la codificación inicial (Tatler y Melcher, 2007); así, el efecto del tipo de estímulos empleado en este estudio puede relacionarse con el número de comisiones encontradas para esta condición, al contar con características menos realistas. En este sentido, la comparación de diferentes características de este tipo de estímulos visuales semánticos (a color, tridimensionales, realistas, etc.) podría contribuir a indagar sobre el efecto en el desempeño de paradigmas como los empleados en este estudio y profundizar en los efectos del trazo mnémico en la MT.

Por otra parte, a diferencia de estudios que señalan TR mayores para pacientes con respecto a controles en este tipo de paradigmas N-back (Krieger et al. 2005; Perlstein et al. 2001; Van Snellenberg et al. 2016), los pacientes en este estudio, mostraron para todas las condiciones, TR similares a los del GC, lo cual implica que las diferencias reportadas anteriormente relacionadas con disminución en la precisión, no son atribuibles a una respuesta motora enlentecida o impulsiva por parte del grupo clínico. Los análisis mostraron en primer lugar, que no existieron diferencias entre los TR para las respuestas correctas y comisiones de cada condición, lo que supone que existió un patrón de velocidad de respuesta constante de los participantes para cada condición, sin importar si la respuesta generada era correcta o incorrecta. Debido a que la precisión de las respuestas en todas las condiciones fue mayor al 50% en el GEQ, estos TR difícilmente se pueden atribuir a respuestas azarosas. Por otra parte, se observó que para la condición Tonos tanto para respuestas correctas y comisiones, así como para la

condición auditiva AudioP, los TR fueron mayores en comparación con todas las respuestas correctas de las condiciones que contenían un componente visual (ImagenO, ImagenN, Orient, Cross-O y Cross-N), así como también para las comisiones de la condición ImagenO; y por otra parte un TR mayor de AudioN con respecto a las respuestas correctas de las condiciones visuales únicas ImagenO e ImagenN. Esto sugiere que en ambos grupos, la capacidad de procesar información auditiva tanto semántica como no semántica y generar respuestas en consecuencia, es más lenta con respecto a estímulos con contenido visual (semántico o no semántico); lo que implica que las diferencias se atribuyen a la modalidad perceptual de la información, más que a sus propiedades semánticas, lo cual fue similar para ambos grupos.

Ahora bien, las diferencias entre grupos previamente mencionadas, sugieren que la capacidad ejecutiva de los participantes en el GEQ para codificar, procesar y comparar temporalmente en línea estímulos relacionados con componentes semánticos ya sea en formato único o *cross-modal*, así como de estímulos relacionados con percepción de orientación (no –semántico visual) es menos eficiente con respecto a GC. Por una parte, de acuerdo con Lockhart (2002), la codificación relacionada con componentes semánticos, podría permitir trazos más robustos que sean capaces de sobrevivir a variaciones en el contexto de la subsecuente recuperación, ya que la profundidad del procesamiento semántico tiene, entre otros efectos, un rango potencial de mayores rutas de recuperación e implicaría un procesamiento más profundo debido a la relación del análisis semántico y cognitivo relacionado con conocimiento pre-existente (Oltra-Cucarella, 2013), un proceso que fue más eficiente en el GC, pero no en GEQ. Esto implica que el componente ejecutivo de los pacientes funciona de forma similar tanto con representaciones que contienen o no significado y refleja una incapacidad para beneficiarse de estímulos con componente semántico, con excepción de los estímulos auditivos numéricos.

Por otra parte, como ya se mencionó previamente, entre las dos condiciones no semánticas, sólo la relacionada con aspectos visoespaciales (Orient) difirió

significativamente con respecto al GEQ, y no así la relacionada con la modalidad auditiva (Tonos), lo que también se observó de forma intra-grupal en GC. En la primera condición, un único tipo de estímulo con forma de cuadro, podía aparecer en una de ocho posiciones distintas en la pantalla, fácilmente discriminables; esto implicaba que probablemente la codificación de la posición, permitía anticipar la aparición subsecuente del estímulo con la facilitación del contexto, es decir la pantalla, que seguía presente haciendo más fácil la generación de las respuestas, en donde se requería decidir si coincidía o no la posición. Adicionalmente, los participantes eran probablemente capaces de utilizar estrategias de verbalización para la codificación de la información (arriba, izquierda, derecha, por ejemplo) (Jansma et al. 2004). En este sentido, la capacidad de recuerdo del estímulo y en consecuencia, de la comparación en línea durante el paradigma, en términos de imágenes mentales, puede depender en parte de la capacidad del estímulo para generar la subvocalización (Arroyo, 2012). Se propone por tanto, que una condición que sea más equivalente a Tonos, podría ser aquella que empleara estímulos en donde se limitaran este tipo de estrategias: como estímulos que varíen en orientación dentro de una misma posición en el contexto, como los de la tarea de Benton, Varney, y Hamsher (1978), o bien, como los empleados en la tarea de auto-ordenamiento subjetivo, cuyos estímulos consisten en objetos realizados por líneas difícilmente verbalizables (Van Snellenberg et al. 2016).

Únicamente las condiciones *cross-modal* así como la auditiva numérica presentaron diferencias significativas con respecto a ambas condiciones no semánticas (Orient y Tonos). Esto implica, que el GEQ obtuvo un beneficio en la presentación dual de los estímulos, así como de la información unimodal auditiva de dígitos con respecto a las condiciones no semánticas. En este sentido, investigaciones han reportado ventajas de la presentación bimodal audiovisual con respecto a formatos únicos (Goolkasian y Foos, 2005); así como ventaja con respecto al formato visual (Foos y Goolkasian, 2005), en pruebas de recuerdo libre posterior a tareas de procesamiento. Si bien este efecto no se encontró para los participantes sanos, quienes presentaron un patrón similar de ejecución, sugiriendo que la capacidad del GC en este estudio para codificar los estímulos,

parearlos con los de su posición presentada dos veces antes, inhibir estímulos irrelevantes y actualizar las asociaciones de la posición, removiendo los estímulos irrelevantes (Rac-Lubashevsky y Kessler, 2016), no varía en función de la modalidad única o bimodal semántica; los pacientes por otra parte, sí se beneficiaron de la presentación bimodal y del formato auditivo para dígitos con respecto a las condiciones no semánticas. Este efecto es relevante, pues implica que la funcionalidad de MT en los pacientes, varía en función del formato de presentación de estímulos, beneficiándose de la presentación bimodal y auditiva semántica, en comparación con estímulos que no activan *per se* propiedades semánticas. Autores sugieren que un formato bimodal de presentación puede tener implicaciones importantes en situaciones de aprendizaje de la vida diaria (Mastroberardino, Santangelo, Botta, Marucci y Olivetti Belardinelli, 2008), lo cual resulta para esta población, de suma importancia al generar propuestas de intervención para funcionamiento ejecutivo, específicamente de MT.

Lo anterior implica que los pacientes, de forma general tienen una menor eficiencia que corresponde probablemente con fallos de la codificación de los estímulos y de aspectos ejecutivos en el procesamiento de la información (Thaker, 2006). Debido a que no existió un efecto significativo en el número de omisiones, como se mencionó previamente, se considera que la vigilancia, o el sostenimiento atencional de los pacientes, no se encontró primariamente afectado. Este elemento, de acuerdo con el modelo de Posner, se conceptualiza como la capacidad de lograr y mantener el estado de alerta (Fernandez, 2014) y más bien los fallos, reflejados a través de las comisiones y una menor precisión en la ejecución, sugerirían un compromiso de la red ejecutiva atencional, en donde se requiere tanto la adecuada selección de información, así como la inhibición de aquella irrelevante. En este sentido, el sistema en el cual la capacidad atencional selectiva que sirve de compuerta para la meta actual del procesamiento de la información (Awh et al. 2006), estaría guiando representaciones ineficientes internas, es decir, en ausencia de los estímulos (Kiyonaga y Egner, 2013) al sistema de trabajo.

Modelos cognitivos de la MT (Oberauer y Hein, 2012) en el que la AS forma parte indisoluble de este proceso, sugieren que el sistema se conforma esencialmente por tres componentes: una parte activada de *memoria a largo plazo* (diferente en este modelo de aquella información semántica o episódica), que en este contexto estaría manteniendo las representaciones recientemente codificadas y que son potencialmente útiles para la tarea; una región de acceso directo (un subconjunto de estímulos que son potencialmente comparables) y un foco de atención, en donde únicamente se puede mantener una cantidad limitada de información. Este modelo, también señala que para que funcione la MT correctamente, debe actualizarse rápidamente, removiendo la información que no es relevante del foco atencional (Oberauer, 2018). Es decir, adicional a la codificación, y particularmente en paradigmas como el N-back, se debe ser capaz de inhibir aquella información que ya no es relevante. Estudios han señalado que los pacientes con EQ presentan alteraciones en mecanismos inhibitorios atencionales implicados en la red ejecutiva (Fuentes, 2001), contribuyendo potencialmente a una menor eficiencia en la ejecución de tareas de MT, lo cual se relaciona con los hallazgos del presente estudio.

El tipo de procesamiento ejecutivo involucrado en lo que se mencionó anteriormente para la MT con la atención como proceso regulador, estaría relacionado con la modulación *top down*. Gazzaley y Nobre (2012) mencionan que los mecanismos neurales de esta modulación, en donde la actividad neural frontal hacia neuronas sensoriales de orden menor o a áreas motoras, que se basa en metas individuales y puede mejorar representaciones relevantes de alguna tarea así como suprimir las irrelevantes, sirven como un marco común para los procesos de AS en el servicio de metas perceptuales y de aquellas que subyacen las diferentes etapas de las operaciones de MT. Así, proponen que el rol de la modulación *top down* durante la codificación y los subsecuentes beneficios en el desempeño de MT es a través de una influencia de la atención en las representaciones tempranas perceptuales. Este tipo de procesos, que se observan presumiblemente afectados en EQ, se propone reflejan de forma indirecta un compromiso de la CPF, especialmente en sus conexiones con el lóbulo temporal

medial. estructuras subcorticales y con la corteza parietal (Orellana, Slachevsky Chy Silva, 2006).

La CPFDL en efecto, es una de las estructuras más frecuentemente relacionadas con las alteraciones de la MT en EQ (Barch et al. 2003) y se ha considerado consistente en cuanto a la relación de su disfunción y déficits en MT (Perlstein et al. 2001). No obstante, estos autores sugieren que esta disfunción se origina por la presencia de hipofuncionalidad relacionada con DA, y algunos otros sugieren que estaría más bien relacionada con una hiperactividad determinada por DA (Brandt et al. 2014), indicando que pacientes con EQ podrían requerir de la utilización de más recursos cognitivos que los participantes control en la realización de la misma tarea. Estudios que han buscado integrar estas inconsistencias, sugieren que la hipoactividad podría ser consecuencia de demandas en la tarea que excedan la capacidad. Sin embargo, si la demanda de la tarea es manejable para los pacientes en términos de desempeño, se puede presentar la hiperactivación como indicador de mayor esfuerzo (Manoach, 2003). Otros estudios más actuales (Van Snellenberg et al. 2016), sugieren que esta disfunción relacionada con un menor desempeño en tareas de MT no viene únicamente en forma de activación incrementada o no, sino que representa una alteración más sutil de un patrón de activación asociado con la capacidad limitada, que puede sólo ser elucidada bajo condiciones que permitan la manipulación gradual de la carga de la tarea, fallando mostrar una relación robusta de U invertida entre la carga de MT y la activación en CPFDL.

Lo anterior a su vez, se ha relacionado con las propuestas de disfuncionalidad dopaminérgica que afectan vías mesocorticales, impactando secundariamente en esta funcionalidad inadecuada de regiones prefrontales (Abi-Dargham, 2004), manifestándose como hipoactividad frontal coexistente con hiperactividad subcortical (Pearlson, 2000). Si bien este sistema no es el único que se ha reportado afectado en EQ, Miyamoto et al. (2003) reportan en su revisión que los hallazgos con mayor evidencia se encuentran en efecto, relacionados con este sistema (aumento de receptores D2 estriatal y de DA en el metabolismo). No

obstante, también señalan hallazgos con respecto a que los sistemas serotoninérgico, GABAérgico y glutamatérgico, se encuentran asimismo afectados, existiendo para éste último evidencia de una hipofunción de los receptores NMDA, que podría ser responsable indirectamente de la actividad anormal dopaminérgica, ya que son quienes modulan a las neuronas dopaminérgicas (Stahl, 2007). Y se propone en este sentido que las alteraciones en dichos sistemas tienen como un común denominador, un incremento de la actividad glutamatérgica tálamo-cortical (Graff-Guerrero et al. 2001). En este sentido, es claro que la inter-relación de los sistemas de neurotransmisión es sumamente compleja, así como la contribución al entendimiento del impacto estructural y funcional, incluyendo secundariamente el compromiso de procesos ejecutivos tan complejos como la MT.

En este sentido, el abordaje implementado en este estudio para profundizar en déficits reportados en MT, es consistente con la visión de que la EQ es un síndrome complejo que más allá de definirse únicamente por la sintomatología psicótica, se debe considerar como una enfermedad cognitiva (Kahn y Keefe, 2013a), en donde alteraciones cognitivas reflejadas en desempeños estadísticamente inferiores con respecto a participantes sanos, en tareas como la del presente estudio, se pueden encontrar incluso antes de la aparición de la sintomatología clínica (Kahn y Keefe, 2013b) siendo altamente plausible asumir que el riesgo subyacente para una enfermedad, en donde la MT puede ser un marcador en términos de riesgo para el desarrollo de EQ (Park y Gooding, 2014), se manifestará en sí mismo antes de la emergencia de sus signos y síntomas clínicos (Lenzenweger, 2013). Así, Agnew-Blais y Seidman (2013) consideran que entender la neurocognición dentro del riesgo para desarrollar la EQ, mejora el entendimiento de la etiología y fisiopatología de la enfermedad, además de estimular el desarrollo de posibles rutas para mejorar el tratamiento.

Finalmente, la homogeneidad entre los grupos con respecto a las variables demográficas, aumentó la probabilidad de que las diferencias en las mediciones del paradigma 2N-back, se pudiesen atribuir a la variable independiente-organísmica (presencia o no de la enfermedad). Y adicionalmente, es importante

mencionar que si bien los pacientes se encontraban medicados al momento de la evaluación (el 100% con antipsicóticos atípicos) que a diferencia de los convencionales tienen una menor ocupancia de los receptores D2 (Reynolds, 2005), un meta-análisis reciente, refiere que ninguno de este tipo de fármacos demostró tener un efecto estadísticamente significativo sobre el perfil cognitivo (Nielsen et al. 2015).

VIII. Limitaciones

Finalmente, futuros estudios pueden mejorar el presente análisis al aumentar la muestra para obtener datos más representativos de la población estudiada. Así como incluir en este tipo de paradigmas otro tipo de formato de estímulos no-semánticos, como los que se recomendaron previamente, y explorar más el efecto positivo de la presentación *cross-modal* en otro tipo de tareas de MT (como de recuerdo libre), para ahondar en la facilitación reportada por la presentación bimodal de los estímulos en esta población.

Asimismo, sería importante incluir este tipo de presentaciones en tareas que permitieran evaluar actividad metabólica, como resonancia magnética funcional y asociar la activación del formato con estructuras involucradas en activación de redes semánticas y de reclutamiento sensorial para observar la asociación entre el efecto *cross-modal* y auditivo de dígitos sobre estímulos no-semánticos.

IX. Conclusiones

Diferencias en la precisión se relacionaron con aspectos ejecutivos, en donde el GEQ obtuvo una menor capacidad de seleccionar adecuadamente la información relevante e inhibición de la irrelevante en el sistema de trabajo, debido a una codificación más ineficiente y no a fallos primarios de sostén atencional o enlentecimiento motor.

Todos los participantes respondieron con mayor rapidez a condiciones auditivas con respecto a visuales, sin importar las propiedades semánticas de los estímulos.

Los pacientes, a diferencia del GC presentaron una facilitación de la presentación semántica de forma bimodal congruente y de información numérica presentada de forma unimodal, con respecto información no semántica sensorial tanto visual como auditiva.

X. Referencias:

- Abi-Dargham, A. (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *7 Suppl 1*, S1-5. <https://doi.org/10.1017/S1461145704004110>
- Abrahamse, E., Majerus, S., Fias, W., & van Dijck, J.-P. (2015). Turning the Mind's Eye Inward: The Interplay Between Selective Attention and Working Memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 616
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00616>
- Agnew-Blais, J., & Seidman, L. J. (2013). Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: a quantitative and qualitative review. *Cognitive Neuropsychiatry*, *18*(1–2), 44–82.
<https://doi.org/10.1080/13546805.2012.676309>
- Amato, D., Vernon, A. C., & Papaleo, F. (2018). Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *85*, 146–159.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.027>
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub. <https://doi.org/10.1176/appi.pn.2016.7a7>
- Arroyo, I. (2012, April 19). Imágenes mentales: los estímulos visuales y auditivos. *Revista Científica de Comunicación y Tecnologías Emergentes*, *1*(1), 11.
<https://doi.org/10.7195/ri14.v1i1.461>
- Awh, E., Vogel, E. K., & Oh, S.-H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, *139*(1), 201–208.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.08.023>
- Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, *63*(1), 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. *Psychology of Learning and Motivation*, *8*, 47–89. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansky, J. G., & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia

- compared with major depression. *Biological Psychiatry*, 53(5), 376–384.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614990>
- Barrantes-Vidal, N., Aguilera, M., Campanera, S., Fatjó-Vilas, M., Guitart, M., Miret, S., ... Fañanás, L. (2007). Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 95(1–3), 70–75.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.06.020>
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. deS. (1978). Visuospatial Judgment. *Archives of Neurology*, 35(6), 364.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1978.00500300038006>
- Brandt, C. L., Eichele, T., Melle, I., Sundet, K., Server, A., Agartz, I., ... Andreassen, O. A. (2014). Working memory networks and activation patterns in schizophrenia and bipolar disorder: comparison with healthy controls. *British Journal of Psychiatry*, 204(04), 290–298.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.129254>
- Cannon, T. D., Gasperoni, T. L., van Erp, T. G. M., & Rosso, I. M. (2001). Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: Implications for molecular genetic studies. *American Journal of Medical Genetics*, 105(1), 16–19. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20010108\)105:1<16::AID-AJMG1046>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20010108)105:1<16::AID-AJMG1046>3.0.CO;2-Z)
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G. M., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., ... Shirinyan, D. (2005). Dorsolateral Prefrontal Cortex Activity During Maintenance and Manipulation of Information in Working Memory in Patients With Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62(10), 1071.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1071>
- Carlson, N. R. (2014). *Fisiología de la conducta*. Pearson Educación.
- Carlsson, A., Waters, N., Holm-Waters, S., Tedroff, J., Nilsson, M., & Carlsson, M. L. (2001). Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: New Evidence. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41(1), 237–260.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.237>
- Carter, C., Robertson, L., Nordahl, T., Chaderjian, M., Kraft, L., & O'Shara-Celaya,

- L. (1996). Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 40(9), 930–932. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00350-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00350-2)
- Ceruelo Bermejo, J., & García Rodicio, S. (2007). Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC - Formación Médica Continuada En Atención Primaria*, 14(10), 637–647. [https://doi.org/10.1016/S1134-2072\(07\)71951-5](https://doi.org/10.1016/S1134-2072(07)71951-5)
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J., & Iacono, W. G. (2000). Verbal Working Memory Impairment in Schizophrenia Patients and Their First-Degree Relatives: Evidence From the Digit Span Task. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 275–277. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.275>
- Cornblatt, B. A., & Malhotra, A. K. (2001). Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 105(1), 11–15. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20010108\)105:1<11::AID-AJMG1045>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20010108)105:1<11::AID-AJMG1045>3.0.CO;2-G)
- Cosman, D., Nemeş, B., Nica, S., & Herța, D.-C. (2009). Verbal, Visuospatial and face working memory impairment in multiple episode schizophrenia patients. *Journal of Cognitive and Behavioral Psychotherapies*, 9(1), 21–32.
- D'Esposito, M., & Postle, B. R. (2015). The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annual Review of Psychology*, 66(1), 115–142. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015031>
- Etchepareborda, M. C., & Abad-Mas, L. (2005). [Working memory in basic learning processes]. *Revista de Neurología*, 40 Suppl 1, S79-83.
- Fernandez, A. (2014). Neuropsicología de la atención. Conceptos, alteraciones y evaluación. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 25, 1-28.
- Foos, P. W., & Goolksian, P. (2005). Presentation format effects in working memory: The role of attention. *Memory & Cognition*, 33(3), 499–513. <https://doi.org/10.3758/BF03193067>
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39(06), 889. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004558>
- Fougnie, D. (2008). *The Relationship between Attention and Working Memory. New research on short-term memory*, 1-45.

- Fuentes, L. J. (2001). Selective attention deficit in schizophrenia. *Revista de Neurología*, 32(4), 387–391.
- García, I., Fresán, A., Medina-Mora, M., & Ruíz, G. (2008). *Impacto de la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en el curso y pronóstico de la esquizofrenia*. *Salud Mental* 31(6), 479-485.
- Gazzaley, A., & Nobre, A. C. (2012). Top-down modulation: bridging selective attention and working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.014>
- Gejman, P., & Sanders, A. (2012). La etiología de la esquizofrenia. *SciELO Argentina*, 72(3), 227–234.
- Goolkasian, P., & Foos, P. W. (2005). Bimodal format effects in working memory. *The American Journal of Psychology*, 118(1), 61–77.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Graff-Guerrero, A., Apiquian, R., Fresán, A., & García-Anaya, M. (2001). *Perspectiva neurobiológica de la esquizofrenia*. *Salud Mental*, 24(6), 36-42.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the right "stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119–136.
- Gupta, S., & Kulhara, P. (2010). What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian Journal of Psychiatry*, 52(1), 21. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.58891>
- Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 40–68. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001558>
- Herlyn, S. (2006). *Antipsicóticos*. *Hojas clínicas de Salud mental*, 2(2), 39-51.
- Jablensky, A. (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(6), 274–285.

- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Perrig, W. J., & Meier, B. (2010). The concurrent validity of the *N*-back task as a working memory measure. *Memory*, *18*(4), 394–412. <https://doi.org/10.1080/09658211003702171>
- Jansma, J., Ramsey, N. F., van der Wee, N. J. A., & Kahn, R. S. (2004). Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophrenia Research*, *68*(2–3), 159–171. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00127-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00127-0)
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. E. (2013a). Schizophrenia Is a Cognitive Illness. *JAMA Psychiatry*, *70*(10), 1107. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. E. (2013b). Schizophrenia Is a Cognitive Illness. *JAMA Psychiatry*, *70*(10), 1107. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., ... Insel, T. R. (2015a). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., ... Insel, T. R. (2015b). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1978). *The Boston Naming Test*.
- Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A., & Tandon, R. (2011). Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophrenia Research*, *127*(1–3), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.011>
- Kim, J., Glahn, D. C., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2004). Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophrenia Research*, *68*(2–3), 173–187. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00150-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00150-6)
- Kiyonaga, A., & Egner, T. (2013). Working memory as internal attention: Toward an integrative account of internal and external selection processes. *Psychonomic Bulletin & Review*, *20*(2), 228–242. <https://doi.org/10.3758/s13423-012-0359-y>
- Krieger, S., Lis, S., Cetin, T., Gallhofer, B., Meyer-Lindenberg, A., & Meyer-Lindenberg, A. (2005). Executive Function and Cognitive Subprocesses in

- First-Episode, Drug-Naive Schizophrenia: An Analysis of N-Back Performance. *American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1206–1208.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.6.1206>
- Lenzenweger, M. F. (2013). Endophenotype, intermediate phenotype, biomarker: definitions, concept comparisons, clarifications. *Depression and Anxiety*, 30(3), 185–189. <https://doi.org/10.1002/da.22042>
- Lockhart, R. S. (2002). Levels of processing, transfer-appropriate processing, and the concept of robust encoding. *Memory*, 10(5–6), 397–403.
<https://doi.org/10.1080/09658210244000225>
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2–3), 285–298.
- Mastroberardino, S., Santangelo, V., Botta, F., Marucci, F. S., & Olivetti Belardinelli, M. (2008). How the bimodal format of presentation affects working memory: an overview. *Cognitive Processing*, 9(1), 69–76.
<https://doi.org/10.1007/s10339-007-0195-6>
- Miyamoto, S., LaMantia, A. S., Duncan, G. E., Sullivan, P., Gilmore, J. H., & Lieberman, J. A. (2003). Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia. *Molecular Interventions*, 3(1), 27–39.
<https://doi.org/10.1124/mi.3.1.27>
- Mueser, K. T., & McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *The Lancet*, 363(9426), 2063–2072. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16458-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16458-1)
- Nielsen, R. E., Levander, S., Kjaersdam Telléus, G., Jensen, S. O. W., Østergaard Christensen, T., & Leucht, S. (2015). Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(3), 185–196.
<https://doi.org/10.1111/acps.12374>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>

- Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Ventura, J., Green, M. F., Gretchen-Doorly, D., & Asarnow, R. F. (2012). The puzzle of schizophrenia: Tracking the core role of cognitive deficits. *Development and Psychopathology*, *24*(02), 529–536.
<https://doi.org/10.1017/S0954579412000132>
- Oberauer, K. (2018). Removal of irrelevant information from working memory: sometimes fast, sometimes slow, and sometimes not at all. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1424*(1), 239–255.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13603>
- Oberauer, K., & Hein, L. (2012). Attention to Information in Working Memory. *Current Directions in Psychological Science*, *21*(3), 164–169.
<https://doi.org/10.1177/0963721412444727>
- Obiols, J. E., & Carulla, M. (1998). Bases biológicas de la esquizofrenia: aspectos neuroquímicos y neuroanatómicos. *Psicología Conductual*, *6*(1), 5-27.
- Oltra-Cucarella, J. (2013). Enhancing memory rehabilitation: New approaches for clinicians. *Research Gate*, 1–22. R
- Orellana, G. V, Slachevsky Ch, A., & Silva, J. R. (2006). Modelos neurocognitivos en la esquizofrenia: Rol del córtex prefrontal Neurocognitive models of schizophrenia: The prefrontal cortex role. *Revista Chilena Neuropsiquiatría*, *44*(441), 39–47.
- Park, S., & Gooding, D. C. (2014). Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia Research: Cognition*, *1*(3), 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.09.005>
- Pearlson, G. D. (2000). Neurobiology of schizophrenia. *Annals of Neurology*, *48*(4), 556–566.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Relation of Prefrontal Cortex Dysfunction to Working Memory and Symptoms in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*(7), 1105–1113.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1105>
- Quak, M., London, R. E., & Talsma, D. (2015). A multisensory perspective of working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00197>

- Quintero, C., Botero, S., Muñoz, C. C., Ocampo, M. V., Escobar, M., Rangel, A., ...
García, J. (2013). Verbal working memory in individuals with schizophrenia
and their first degree relatives: relationship with negative and disorganized
symptoms. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 41(2), 106–114.
- Rac-Lubashevsky, R., & Kessler, Y. (2016). Decomposing the n-back task: An
individual differences study using the reference-back paradigm.
Neuropsychologia, 90, 190–199.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2016.07.013>
- Reynolds, G. P. (2005). The neurochemistry of schizophrenia. *Psychiatry*, 4(10),
21–25. <https://doi.org/10.1383/PSYT.2005.4.10.21>
- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A. J., Pletnikov, M., & Coyle, J. T.
(2006a). Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron*, 52(1), 139–153.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.015>
- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A. J., Pletnikov, M., & Coyle, J. T.
(2006b). Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron*, 52(1), 139–153.
<https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2006.09.015>
- Sharma, T., & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits,
functional consequences, and future treatment. *The Psychiatric Clinics of
North America*, 26(1), 25–40.
- Stahl, S. M. (2007). Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate
receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS Spectrums*, 12(4),
265–268. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426663>
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., ...
Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-
5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 3–10.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
- Tatler, B. W., & Melcher, D. (2007). Pictures in Mind: Initial Encoding of Object
Properties Varies with the Realism of the Scene Stimulus. *Perception*, 36(12),
1715–1729. <https://doi.org/10.1068/p5592>
- Thaker, G. (2006). Endophenotypic Studies in Schizophrenia: Promise and
Challenges. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 1–2.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbl062>

- Thaker, G. K., & Carpenter, W. T. (2001). Advances in schizophrenia. *Nature Medicine*, 7(6), 667–671. <https://doi.org/10.1038/89040>
- Tsuang, M. T., Stone, W. S., & Faraone, S. V. (2000). Toward Reformulating the Diagnosis of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(7), 1041–1050. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.7.1041>
- Ustárroz, J., Molina, A., Lario, P., & García, A. (2012). *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*. Viguera.
- Van Snellenberg, J. X., Girgis, R. R., Horga, G., van de Giessen, E., Slifstein, M., Ojeil, N., ... Abi-Dargham, A. (2016). Mechanisms of Working Memory Impairment in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 80(8), 617–626. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.02.017>
- Walker, E., Kestler, L., Bollini, A., & Hochman, K. M. (2004). Schizophrenia: Etiology and Course. *Annual Review of Psychology*, 55(1), 401–430. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.141950>
- Wolkin, A., Sanfilipo, M., Wolf, A. P., Angrist, B., Brodie, J. D., & Rotrosen, J. (1992). Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49(12), 959–965.