



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN PSICOLOGÍA
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**APATÍA, FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO Y FUNCIONALIDAD EN
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA:

DAVID ALEJANDRO PÉREZ FERARA

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 "RAMÓN DE LA FUENTE"



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

CAPITULO 1. ESQUIZOFRENIA

1.1 Antecedentes históricos

1.2 Criterios DSM-5

1.3 Causas de la esquizofrenia

1.3.1 Teoría dopaminérgica

1.3.2 Teoría glutamatérgica

1.3.3 Teoría del neurodesarrollo

1.4 Síntomas de la esquizofrenia

1.4.1 Síntomas positivos

1.4.2 Síntomas negativos

1.3.2.1 Apatía

1.4.3 Síntomas cognitivos

1.5 Tratamiento

1.5.1 Farmacológico

1.6 Neuropsicología y esquizofrenia

1.6.1. Evaluación neuropsicológica en la esquizofrenia

CAPITULO 2. FUNCIONES EJECUTIVAS EN LA ESQUIZOFRENIA

2.1 Funciones ejecutivas

2.1.1 Planeación

2.1.2 Set atencional

2.1.3 Memoria de trabajo

2.1.4 Toma de decisiones

2.1.5 Control inhibitorio

2.2 Velocidad de procesamiento

2.3 Creatividad

2.4 Memoria prospectiva

CAPITULO 3. FUNCIONAMIENTO EN LA ESQUIZOFRENIA

CAPITULO 4. JUSTIFICACIÓN

CAPITULO 5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

5.2 Objetivo específico

CAPITULO 6. HIPÓTESIS

CAPITULO 7. MÉTODO

7.1 Participantes

7.1.1 Criterios de inclusión

7.1.2 Criterios de exclusión

7.1.3 Criterios de eliminación

7.2 Variables

7.2.1 Clasificación

7.2.2 Definición conceptual

7.2.3 Definición operacional

7.3 Tipo de estudio

7.4 Instrumentos y materiales

7.5 Procedimiento

7.6 Análisis estadístico

CAPITULO 8. RESULTADOS

8.1 Comparación entre grupos de los puntajes de funcionamiento ejecutivo, apatía y funcionalidad

8.2 Correlaciones entre funcionamiento ejecutivo, apatía y funcionalidad en esquizofrenia

CAPITULO 9. DISCUSIÓN

CAPITULO 10. CONCLUSIONES

CAPITULO 11. LIMITACIONES

CAPITULO 1. ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica crónica, controlable en la mayoría de los casos, mas no curable, cuya detección temprana y atención oportuna repercute significativamente en el impacto que el padecimiento genera al paciente y su sociedad. Es un trastorno psiquiátrico severo que se inicia, en más de 70% de los casos, en la adolescencia y en la adultez temprana.

Según información obtenida de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la prevalencia de la esquizofrenia es de 1% en la población mayor de 15 años, lo que representaría a 45 millones de personas en el mundo. En México la prevalencia de la esquizofrenia es de 0.7%, lo que coincide con los reportes recientes de la OMS, lo que significa que en nuestro país hay medio millón de pacientes con este trastorno; esta cifra no incluye a individuos en riesgo para desarrollar la enfermedad.

1.1 Antecedentes históricos

La esquizofrenia es tal vez uno de los cuadros clínicos más emblemáticos de la psiquiatría contemporánea, esto debido a que compromete las estructuras elementales de los aspectos esenciales que asociamos con nuestra cultura, tal como identidad, la individualidad, entre otras.

Históricamente la esquizofrenia ha sido llamada y conceptualizada de diferentes formas, y a través del tiempo estas definiciones y conceptos han ido cambiando. La historia del concepto de esquizofrenia se puede remontar al término de *Dementia praecox*, el cual fue descrito por el psiquiatra alemán Emil Kraepelin (1856-1926). Sin embargo, el término *Démence précoce* había sido implementado por el psiquiatra francés Bénédicte Augustin Morel (1809-1873) años antes en su *Traité des maladies mentales* (1860). Para Novella y Huertas (2010) este término acuñado por Morel se debe entender en el marco del más estricto degeneracionismo, e incluso, cuando Morel

describía este tipo de pacientes no estaba aislando una entidad nosológica discreta, sino explicando algunas formas características de las “locuras hereditarias”. A partir de las descripciones de Edward Hecker (1832-1920) de la llamada hebefrenia y de Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) de la catatonía, Kraepelin pudo reunir ambas bajo un mismo nombre, “procesos de deterioro” (*Verblödungsprocesse*) los cuales son un conjunto de cuadros clínicos formado por la *Dementia praecox*, *Katatonie* y la *Dementia paranoides*. Estas tres fueron finalmente consideradas por Kraepelin como una sola enfermedad, la cual se denominó como *Dementia praecox*, a partir de la 6ta edición de su *Lehrbuch* en 1899 (Novella & Huertas, 2010). Kraepelin (1899) consideraba que se trataba de “un conjunto de cuadros clínicos que tienen la particularidad común de conducir a estados de un deterioro psíquico característico” (citado en Novella & Huertas, 2010). Así, Kraepelin describió una serie de síntomas deficitarios, entre los que destacan el deterioro afectivo, apatía, indiferencia, desorganización del pensamiento, etc., éstos los refiere como las manifestaciones nucleares de la *Dementia praecox*, además comenta que a estas manifestaciones deficitarias se suman una serie de alteraciones accesorias como las ideas delirantes, alucinaciones o trastornos psicomotores (Novella & Huertas, 2010). Pero no fue hasta 1911, cuando el psiquiatra suizo Eugen Bleuler publicó su *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Bleuler considera que el rasgo psicopatológico fundamental es la “escisión del yo”. A partir de esta perspectiva Bleuler introdujo el neologismo “esquizofrenia” para denominar aquello a lo que Kraepelin había llamado *Dementia praecox* (Novella & Huertas, 2010). Bleuler, al revisar la obra de Kraepelin, observó una serie de “síntomas fundamentales”. Dichas manifestaciones incluían trastornos de las *asociaciones*, en la que los pacientes operan con ideas y conceptos que no tienen relación y pierden su continuidad, produciendo asociaciones “ilógicas” y formalmente incoherentes, trastornos *afectivos* que se describen como la tendencia al retraimiento y

aplanamiento emocional, *ambivalencia* o presencia simultánea de pensamientos, sentimientos o actitudes contradictorias y *autismo* que implica la manifestación particular y característica consistente en el predominio morboso de la vida interior sobre la vida de relación (Novella & Huertas, 2010). Bleuler (1961) propuso distinguir los síntomas surgidos directamente del “*proceso patológico*” (los “síntomas fundamentales”) de aquellos “*síntomas accesorios que sólo comienzan a operar cuando la psique enferma reacciona*” (citado en Novella & Huertas, 2010). Estas alteraciones accesorias o secundarias que menciona Bleuler eran los delirios, alucinaciones, perturbaciones de la memoria o trastornos del lenguaje.

A partir de este momento se realizó una gran cantidad de clasificaciones y observaciones, como las psicosis cicloides descritas por Leonhard. Posteriormente, estos fenómenos se incluyeron en manuales diagnósticos, tales como la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (CIE-10) y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 3ª edición (DSM-III). En el DSM-III se le denominó “Trastornos esquizofrénicos”, y toma en cuenta para el diagnóstico algunas características principales como los síntomas psicóticos, alucinaciones, ideas delirantes, la cronicidad de al menos 6 meses, el deterioro del funcionamiento, además, excluye los componentes afectivos. Posteriormente, en el DSM-IV (American Psychiatric Association [APA], 2002) se incluyó en el apartado de esquizofrenia a los trastornos delirantes. Además, en el DSM-IV se amplió el número de síntomas negativos, ya que en la edición anterior solo se mencionó como “afecto aplanado” (Heinze, 1996).

1.2 Criterios Diagnósticos DSM-5

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-5; APA, 2013), la esquizofrenia y los trastornos psicóticos están definidos como una anomalía

entre una o más de los siguientes cinco dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, comportamiento motor anormal y síntomas negativos.

1.1 Criterios diagnósticos de esquizofrenia según el DSM-5 (APA, 2013).

A. Dos o más de los siguientes síntomas, cada uno presente por una porción significativa de tiempo durante 1 mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos debe de ser (1), (2) o (3):

1. Delirios
2. Alucinaciones
3. Pensamiento (discurso) desorganizado
4. Comportamiento gravemente desorganizado o comportamiento motor anormal (catatonia)
5. Síntomas negativos

B. Por un periodo significativo de tiempo desde la aparición de la alteración, el nivel de funcionamiento en una o más de las áreas, tales como trabajo, relaciones interpersonales, o autocuidado está marcadamente por debajo del nivel alcanzado antes de la aparición de la enfermedad (cuando la aparición es en la niñez o adolescencia, hay una falla en alcanzar el nivel esperado en el funcionamiento interpersonal, académico u ocupacional).

C. Los síntomas deben de persistir por al menos 6 meses. Este periodo de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de los síntomas (o menos si se trató con éxito) descritos en el criterio A además incluirá periodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante los periodos residuales o prodrómicos, los signos de alteración deberán manifestarse solo por síntomas negativos o por 2 o más síntomas descritos en el criterio A presentes de una forma atenuada (p. ej. fantasías, experiencias perceptuales inusuales, etc.).

D. Los trastornos esquizoafectivos, depresión y trastorno bipolar con componente psicótico fueron descartados ya sea por 1) no han ocurrido episodios depresivos mayores o maníacos durante la fase activa de los síntomas, o 2) si los episodios del estado emocional hubieran ocurrido durante la fase activa de los síntomas, estos estarían presentes en la menor parte de la duración total de los periodos activos y residuales de la enfermedad.

E. Las alteraciones no son atribuibles a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej. abuso de drogas, medicamento) o alguna otra condición médica.

F. Si hay antecedentes de trastorno del espectro autista o trastornos de comunicación desde la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia se hace solo si los delirios y alucinaciones, además de otros síntomas requeridos de la esquizofrenia, están presentes al menos durante 1 mes (o menos si se trató con éxito).

1.3 Causas de la esquizofrenia

Existen en la actualidad varias hipótesis acerca de la fisiología de los trastornos psicóticos y más específicamente de la esquizofrenia. Sin embargo, a pesar del conocimiento y las investigaciones realizadas hasta nuestros días, los sistemas y circuitos que se relacionan con esta patología aún no están del todo claros. En la literatura se han encontrado algunas teorías neurofisiológicas que pueden ayudar a comprender un poco acerca de este complejo cuadro clínico, dentro de las que destacan la teoría dopaminérgica, también en los últimos años la teoría glutamatérgica ha tenido mucho impulso. Estas son las principales teorías, en las cuales se interpreta como una alteración entre los circuitos dopaminérgicos, glutamatérgicos y en cómo éstos se interrelacionan para dar lugar a la presencia de los síntomas de este trastorno. Sin embargo, hay también una teoría, que, si bien tiene que ver con los circuitos químicos previamente mencionados, centra su atención en el

neurodesarrollo, ya que se argumenta que estos circuitos químicos estarían afectados principalmente por alguna alteración durante el neurodesarrollo.

1.3.1 Teoría dopaminérgica

La historia de esta teoría comienza en el año de 1949 cuando Henri Laborit, quien era un cirujano francés, comenzó a experimentar con varias sustancias antihistamínicas con el objetivo de desarrollar un nuevo tratamiento para los síntomas de shock en los soldados heridos. Una de las sustancias con las que experimentaba era la clorpromazina (pertenece a la familia de las fenotiazinas, funciona como antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 principalmente), la cual inducía un estado mental de indiferencia, este efecto posteriormente fue descrito como sedación sin narcosis (Tost, Alam & Meyer-Lindenberg, 2010). Según Delay (1952), Laborit estaba impresionado por el efecto de esta sustancia, por lo que le comentó sus hallazgos a su colega Pierre Hamon, quien era un psiquiatra francés. Hamon administró la clorpromazina en un “coctel lítico” con barbitúricos y sedantes a un paciente que sufría de agitación y manía severa. Dicho tratamiento resultó en un dramático mejoramiento del cuadro clínico de este paciente (citado en Tost et. al., 2010). A partir de este descubrimiento fue que aumentó el interés por conocer las bases neurobiológicas de la esquizofrenia. Una de las primeras formulaciones de la teoría de la dopamina fue realizada por Van Rossum (1966) quien proponía que “la sobreestimulación de los receptores de dopamina puede ser parte de su etiología” (citado en Tost et. al., 2010). Para esta fecha ya existían dos razones que pudieran apoyar lo referido por Von Rossum, la primera fue que se observó que los efectos secundarios más notorios de las fenotiazinas involucraban síntomas extrapiramidales muy similares a la enfermedad de Parkinson. La segunda fue a partir de los primeros experimentos con el precursor de dopamina L-Dopa, los cuales sugerían que los agonistas de dopamina mitigaban los síntomas de Parkinson asociados con el abuso de sustancias y que

podían provocar síntomas psicóticos. Para Matthysse (1974) esta teoría sostiene que los síntomas de la esquizofrenia se deben a un exceso de dopamina o a una elevada sensibilidad a este neurotransmisor (citado en Sainz, de la Vega & Sánchez, 2010).

Actualmente sabemos de la existencia de diversas vías dopaminérgicas y que estas vías pueden estar relacionadas con la esquizofrenia, estas vías son: la mesocortical, mesolímbica, nigroestriatal y tuberoinfundibular.

Vía mesocortical

La vía mesocortical se proyecta desde el área tegmental ventral en mesencéfalo a la corteza prefrontal ventromedial y dorsolateral. Según Cropley (2006) los haces que conectan con la corteza prefrontal ventromedial, se han relacionado con funciones de regulación de emociones y afectividad, por lo que, una alteración de esta vía dopaminérgica podría explicar una parte de los síntomas negativos y afectivos observados en la esquizofrenia. Por otro lado, los haces que proyectan a la corteza dorsolateral se relacionan con la regulación de funciones cognitivas, por lo que algunos de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia pueden ser debido a un déficit de actividad dopaminérgica a este nivel (citado en Sainz et. al., 2010).

Vía mesolímbica

Esta vía se proyecta desde el área tegmental ventral a algunas áreas del sistema límbico, como al núcleo accumbens el cual forma parte del circuito de recompensa. Para Sainz et al. (2010) la hiperactividad dopaminérgica de esta vía explicaría la producción de los síntomas positivos de la psicosis. También propone que este circuito juega un papel importante en la regulación de las respuestas emocionales, motivación, el placer y la recompensa por lo que una alteración en esta vía se asocia con los síntomas negativos observados en la esquizofrenia. Un estudio realizado por

Silva et al. (2013) mostró que los pacientes con esquizofrenia tenían reducción general en la activación cerebral durante la anticipación a una recompensa o pérdida monetaria, seguida de disminución de la dopamina. Además, es importante destacar que la hiperactividad de esta vía pudiera estar relacionada con las conductas agresivas y hostiles observadas en la esquizofrenia, especialmente si se asocia con algún déficit del control serotoninérgico (Sainz et al., 2010).

Vía nigroestriatal

Esta vía se proyecta desde la sustancia negra del mesencéfalo a los núcleos basales o estriado. Esta vía forma parte del sistema extrapiramidal y desempeña un papel clave en el control de los movimientos. Sainz et al. (2010) comentan que, en la esquizofrenia no tratada, esta vía puede estar relativamente preservada. Sin embargo, las sustancias que bloquean los receptores de dopamina D2 en esta vía, reproducen trastornos de movimiento como la enfermedad de Parkinson (con temblor, rigidez y acinesia/bradicinesia), acatisia y distonía, provocados por la deficiencia de dopamina a este nivel.

Vía tuberoinfundibular

Esta vía se constituye por las neuronas que proyectan desde el hipotálamo a la hipófisis anterior, mediando en funciones neuroendocrinas. Regula la secreción de prolactina a la circulación sanguínea inhibiendo su liberación. Al recibir tratamiento con fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos D2 en esta vía se elevan los niveles de prolactina, pudiendo surgir efectos secundarios (galactorrea, amenorrea y disfunción sexual). En pacientes con esquizofrenia que no reciben tratamiento antipsicótico se considera normal el funcionamiento de esta vía (Sainz et al., 2010).

La teoría dopaminérgica propone que la esquizofrenia se asocia con una alteración de la regulación en la transmisión de dopamina. Por un lado, se observaría hipofunción dopaminérgica subcortical en las proyecciones mesolímbicas, que darían como resultado la hiperestimulación de los receptores D2 con aparición de sintomatología positiva. Por otro lado, la hipofunción en las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales a la corteza prefrontal resultaría en la hipoestimulación de los receptores D1 con la consecuente sintomatología negativa, afectiva y cognitiva. Sin embargo, las vías dopaminérgicas nigroestriada y tuberoinfundibular permanecerían relativamente preservadas (Davis, 1991; Laruelle, 2003, citado en Sainz et al., 2010).

Con la finalidad de poder explicar la complejidad de la esquizofrenia se propusieron teorías basadas en la alteración de sistemas dopaminérgicos en donde otros sistemas de neurotransmisores estarían involucrados. Carlsson (1963) describió un modelo en el que la corteza prefrontal modularía la actividad cerebral subcortical a partir de una vía activadora constituida por proyecciones glutamatérgicas hacia las neuronas dopaminérgicas y otra vía inhibitoria mediante proyecciones glutamatérgicas hacia las interneuronas gabaérgicas (citado en Sainz et al., 2010).

1.3.2 Teoría glutamatérgica

A pesar de los avances en la descripción de las vías dopaminérgicas y de cómo éstas pudieran estar relacionadas con la esquizofrenia, hay evidencia que indica que esta teoría no explica todos los aspectos de la esquizofrenia. El claro ejemplo está en que muchos de los pacientes con esquizofrenia no responden a los antipsicóticos, además de que la mayoría de los antipsicóticos son parcialmente efectivos en los síntomas tanto negativos como cognitivos del trastorno, cabe mencionar que hay síntomas negativos que no responden a los antipsicóticos (Dwivedi & Pandey, 2011).

A partir de estas observaciones, se ha propuesto que la hiperfuncionalidad de los sistemas dopaminérgicos pudiera ser secundaria a cambios primarios en otros sistemas de neurotransmisión. Una disfunción en la neurotransmisión glutamatérgica puede afectar al sistema dopaminérgico en su nivel inferior, lo que podría explicar los síntomas positivos, negativos y cognitivos de los pacientes con esquizofrenia. El hecho de que los antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) y del receptor de glutamato (GluR) están relacionados con los síntomas de la esquizofrenia (positivos y negativos) invita a examinar más a detalle el papel del sistema glutamatérgico en la esquizofrenia (Dwivedi & Pandey, 2011).

Neurotransmisión glutamatérgica

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio por excelencia, éste es sintetizado a partir de la glutamina. Cuando el glutamato es liberado, éste es reabsorbido por transportadores de glutamina gliales y neuronales. Estos transportadores liberan glutamato en la hendidura sináptica. Una vez liberados, ejercen su efecto vía GluRs localizados en las neuronas y astrocitos presinápticos y postsinápticos. Basado en la clonación molecular, las propiedades electrofisiológicas y los fármacos antagonistas, los receptores de glutamato se dividen en 2 grandes familias: ionotrópicos y metabotrópicos. Basado en sus antagonistas selectivos, los GluRs ionotrópicos se dividen en 3 grupos: N-metil-D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y receptor de kainato. Estos receptores ionotrópicos provocan que los canales iónicos permeables se abran, provocando la despolarización de las neuronas (Dwivedi & Pandey, 2011).

Neurotransmisión glutamatérgica y esquizofrenia

Durante los últimos años, muchas líneas de investigación han sugerido que una neurotransmisión glutamatérgica inusual, particularmente en el nivel del subtipo NMDAR, puede jugar un papel

crítico en la etiología y fisiopatología de la esquizofrenia. Estas líneas de evidencia están basadas en estudios en los que se utilizan antagonistas de los NMDAR, estudios de neuroimagen, estudios postmortem y estudios genéticos. La esquizofrenia se ha asociado con una pérdida de los NMDARs, particularmente en las interneuronas. Esta pérdida de inhibición lleva a una sobreestimulación de la neurotransmisión glutamatérgica. La hipofunción de NMDAR también lleva a una liberación excesiva de glutamato en regiones corticales, lo cual causa sobreestimulación descendente de las neuronas excitatorias además de desinhibición debido a una falta de excitación de los NMDAR en las interneuronas. Este complejo síndrome desinhibitorio lleva a una hiperestimulación en la red corticolímbica primaria.

Se ha sugerido que estos eventos contribuyen a los síntomas psicóticos, cognitivos y las alteraciones perceptuales en la esquizofrenia. Con base en la hipótesis de hipofuncionalidad de los NMDAR en la esquizofrenia, se ha observado que compuestos que mejoran la función de NMDAR en las interneuronas GABAérgicas son benéficos para los síntomas de la esquizofrenia. Estos compuestos incluyen moduladores positivos de los NMDARs y aquéllos que facilitan la actividad de AMPA en el canal iónico (Dwivedi & Pandey, 2011).

En un estudio realizado por Stone et al. (2008), se sometió a 10 participantes sanos a una investigación donde realizaron un SPET con [123I]CNS-1261 para estudiar la unión de ketamina en los receptores NMDA en personas sanas con la finalidad de conocer la relación con los síntomas positivos y negativos que fueron inducidos por la administración de ketamina. La reducción del volumen de distribución en todas las regiones de [123I]CNS-1261 inducida por la administración de ketamina mostró fuerte correlación con la subescala de síntomas negativos de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Con esto se concluyó que la inhibición, en este caso provocada por la ketamina, en los receptores de NMDA genera la presencia de síntomas negativos.

1.3.3 Teoría del neurodesarrollo

La teoría del neurodesarrollo sostiene que la enfermedad es la etapa final de una alteración en el proceso del neurodesarrollo que dio inicio años antes de su aparición, además que estas alteraciones tempranas en las áreas motora, cognitiva y de lenguaje son factores de riesgo para la psicopatología en el adulto y son factores con un índice efectivo para predecir la esquizofrenia (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012).

Existe una serie de factores pre y perinatales y premórbidos que han demostrado tener relación con la aparición de la esquizofrenia.

Factores pre y perinatales

Infecciones prenatales: Los primeros estudios en este campo iniciaron en la década de los 70's, donde se identificaron correlaciones significativas entre las personas que nacían en invierno e inicios de la primavera, con una elevada prevalencia de 5 a 15% de riesgo de desarrollar esquizofrenia. Una de las conclusiones de estos hallazgos fue que se debieron a que en esa temporada hay mayor ocurrencia de enfermedades infecciosas. Estas investigaciones dieron oportunidad para que Mednick, Machon, Huttunen y Bonett (1988) realizaran un estudio con población finlandesa para identificar la prevalencia de pacientes con esquizofrenia que estuvieron en útero durante la epidemia de influenza en 1957. Ellos identificaron un incremento en el riesgo de esquizofrenia (aproximadamente 50%) para aquéllos que estaban en el segundo trimestre durante la epidemia (Bronson & Richtand, 2011).

Para Bronson y Richtand (2011) la exposición gestacional a múltiples infecciones virales y bacterianas se asocia con un elevado riesgo de desarrollar esquizofrenia. Dentro de las infecciones relacionadas se encuentran: influenza, toxoplasmosis, herpes simple, rubeola y citomegalovirus,

además de la elevación de la expresión de citocina proinflamatoria en la madre. También sugieren que las exposiciones prenatales a una variedad de agentes infecciosos se reportan en casi un tercio de los casos de esquizofrenia.

Bajo peso al nacer: Estudios epidemiológicos han identificado que los nacimientos a pretérmino (< 37 semanas, < 2055 g) tienen relación significativa, aunque no específica, con el riesgo de desarrollar algún trastorno psiquiátrico, incluida la esquizofrenia (Rapoport et al., 2012).

Factores premórbidos

Ambiente urbano: Aun no está del todo claro cómo es que los factores sociales intervienen en esta relación ya que los factores de riesgo pueden variar dependiendo en si se encuentran en la norma o fuera de ella dentro del ambiente social. Probablemente existe un factor general en el procesamiento del estrés, como en los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad donde la respuesta al estrés se encuentra elevada, aunque este efecto podría ser un factor no específico para desarrollar esquizofrenia (Rapoport et al., 2012). Además el ambiente urbano se ha asociado con la activación de la amígdala y alteración en la excitación de la rodilla de la corteza cingulada anterior (Rapoport et al., 2012).

Trauma en la niñez: Una gran cantidad de evidencia muestra una relación significativa entre un trauma temprano en la niñez y el riesgo de psicosis. Se ha encontrado interacción entre un trauma dentro del desarrollo (p. ej. físico, sexual y negligencia) y decremento en el espesor cortical. Un estudio prospectivo longitudinal con gemelos en el Reino Unido encontró que un trauma se asoció con el reporte de síntomas psicóticos tiempo después (Rapoport et al., 2012).

Situación de inmigración/minoría étnica: Este factor se ha asociado con síntomas psicóticos a través de diferentes culturas, probablemente por la adversidad social crónica que este grupo vive. Este es uno de los factores de riesgo ambientales que más se ha asociado con psicosis, además de

ser uno de los más documentados junto con la heredabilidad y la exposición en una edad específica a estos factores (Rapoport et al., 2012).

Como se describió en los apartados anteriores existen principalmente 3 teorías que nos ayudan a comprender la esquizofrenia: la teoría glutamatérgica, la dopaminérgica y la teoría del neurodesarrollo. Estas tres teorías al final no están separadas ya que pueden coexistir en algún momento. Como se comentó anteriormente en la esquizofrenia se observa hipofunción dopaminérgica subcortical en las proyecciones mesolímbicas, que darían como resultado la hiperestimulación de los receptores D2 con aparición de sintomatología positiva. Por otro lado, la hipofunción en las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales a la corteza prefrontal resultaría en la hipofunción de los receptores D1 con la consecuente sintomatología negativa, afectiva y cognitiva. Sin embargo, esta teoría no nos ayuda a comprender todos los aspectos relacionados con la esquizofrenia debido a que muchos de los pacientes no responden a los antipsicóticos, además de que la mayoría de los antipsicóticos son parcialmente efectivos en los síntomas tanto negativos como cognitivos de la enfermedad.

La teoría del neurodesarrollo nos describe que durante el desarrollo del sistema nervioso central pudiera existir alguna alteración, ya sea en la proliferación neuronal, migración celular, diferenciación y formación de circuitos neuronales además de la interacción del desarrollo neuronal con el ambiente, estas alteraciones pudieran llevar a la reducción de espinas dendríticas y la densidad sináptica en neuronas piramidales glutamatérgicas, lo cual generaría una alteración en la potenciación a largo plazo (LTP) y otros procesos de los receptores de NMDA. Posteriormente, la hipofunción de los receptores NMDA, al tener interacciones con las interneuronas GABAérgicas, produciría una incrementada actividad dopaminérgica en el estriado y una deficiente actividad dopaminérgica en la corteza (Cannon, 2015).

1.4 Síntomas de la esquizofrenia

Los síntomas de la esquizofrenia se clasifican de acuerdo con sus características, estos, principalmente se dividen en positivos y negativos. Los síntomas positivos se encuentran en las fases agudas de la enfermedad, su característica principal es la pérdida del contacto con la realidad. Las alteraciones se pueden presentar en distintas intensidades dependiendo del individuo y si está o no recibiendo tratamiento. Estos síntomas pueden incluir delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado y comportamiento motor anormal. Por otra parte, los síntomas negativos son definidos como la disminución o ausencia de funcionamiento mental normal, p. ej.; aplanamiento afectivo, aislamiento, apatía y anhedonia (Morales, Fresán, Robles & Domínguez, 2015).

1.4.1 Síntomas positivos

Delirios

Son creencias erróneas que no están dispuestas a cambiar a pesar de que se le muestre al paciente evidencia que las contradiga. El contenido de tales delirios puede incluir una variedad de temas; los delirios de persecución son los más frecuentes; la persona cree que está siendo molestada, seguida, engañada, espiada o ridiculizada, ya sea por un individuo, organización, u otro grupo. Los delirios autorreferenciales también son comunes: la persona cree que ciertos gestos, comentarios, pasajes de libros, periódicos, canciones u otros elementos del entorno están especialmente dirigidos a ella. La distinción entre una idea delirante y una idea sostenida tenazmente resulta a veces difícil de establecer, y depende del grado de convicción con la que se mantiene la creencia, a pesar de las claras evidencias en sentido contrario, se califican como extrañas si son claramente improbables e incomprensibles. Los delirios de grandeza (p. ej; cuando un individuo cree que él o ella tiene habilidades excepcionales relativas a riqueza o fama) y los delirios erotomaniacos (p. ej;

cuando un individuo cree falsamente que otra persona está enamorada de él o ella) también son observados. Los delirios nihilistas incluyen la convicción que una catástrofe mayor ocurrirá y los delirios somáticos se concentran en las preocupaciones en la salud y función de los órganos (APA, 2013).

Alucinaciones

Las alucinaciones son experiencias de la percepción que ocurren sin un estímulo externo. Son vívidas y claras, con la fuerza y el impacto de las percepciones normales por completo, y no están bajo control voluntario. Pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial, pero las alucinaciones auditivas son las más comunes en la esquizofrenia y otros trastornos relacionados. Las alucinaciones auditivas usualmente se presentan como voces, ya sean familiares o no, que se perciben como algo distinto de los propios pensamientos de la persona (APA, 2013).

Pensamiento desorganizado (discurso)

Pensamiento desorganizado (trastorno formal del pensamiento) es típicamente inferido en el discurso de la persona. El individuo puede cambiar de un tema a otro (descarrilamiento o pérdida de asociaciones, o asociaciones sueltas). Las respuestas a las preguntas pueden ser oblicuamente relacionadas o totalmente sin relación (tangencialidad). En raras ocasiones, el lenguaje puede ser tan gravemente desorganizado que es casi incomprensible y se asemeja a la afasia receptiva en su desorganización lingüística (incoherencia o "ensalada de palabras"). Ya que el discurso medianamente desorganizado es común y no específico, el síntoma debe ser lo suficientemente severo para deteriorar sustancialmente la comunicación efectiva (APA, 2013).

Comportamiento gravemente desorganizado o comportamiento motor anormal (incluye catatonia)

El comportamiento gravemente desorganizado y comportamiento motor anormal pueden manifestarse en una variedad de formas, que van desde "tonterías" infantiles a la agitación impredecible. Los problemas se pueden observar en cualquier forma de conducta dirigida a objetivos, dando lugar a dificultades en la realización de actividades de la vida diaria. El comportamiento catatónico es una marcada disminución en la reactividad con el medioambiente. Esto va desde la resistencia a las instrucciones (negativismo), a mantener una postura rígida, inapropiada o extraña, a una falta total de respuestas verbales y motoras (mutismo y estupor). También puede incluir la actividad motora excesiva y sin propósito alguno (excitación catatónica) (APA, 2013).

1.4.2 Síntomas negativos

Los síntomas negativos son característicos de la patología esquizofrénica y se asocian con deficiencias importantes de motivación, comunicación verbal y no verbal, afecto y función cognoscitiva y social (Darbà, Minoves, Rojo, Jimenez, & Rejas, 2011).

Dos síntomas negativos son particularmente prominentes en la esquizofrenia: la expresión emocional disminuida y apatía (falta de voluntad o disminución notable de energía). La disminución de la expresión emocional incluye reducciones en la expresión de las emociones en la cara, el contacto visual, la entonación del habla (prosodia) y los movimientos de la mano, la cabeza, y la cara que normalmente dan un énfasis emocional a voz. La apatía es una disminución en actividades útiles por iniciativa propia. El individuo puede sentarse durante largos períodos de tiempo y mostrar poco interés en participar en el trabajo o actividades sociales. Otros síntomas negativos incluyen alogia, anhedonia y asociabilidad (APA, 2013).

Los síntomas negativos de la esquizofrenia son debilitantes y contribuyen a que los resultados y el funcionamiento en la esquizofrenia sean deficientes (Darbá et al., 2011).

1.4.2.1 Apatía

El término apatía se remonta a hace más de 2000 años, en donde los griegos denominaron con la palabra *apátheia* a la ausencia de pasiones, emociones, sentimientos o enfermedad (Real Academia Española, 2001). A inicios del siglo XIX el término apatía era usado principalmente para referirse a estados de “no reactividad”, tanto física como psicológica. Más recientemente, en el DSM-IV (APA, 2002), el término apatía se ocupa solamente en el contexto específicamente de un subtipo de cambio en la personalidad debido a una condición médica general (Starkstein & Leentjens, 2008).

Por otro lado, Marin (1991), propuso a la apatía como un síndrome psiquiátrico cuyo síntoma patognomónico es la pérdida o disminución de la motivación, la cual define como “la dirección, intensidad y persistencia de la conducta dirigida a metas”. Describe los siguientes criterios para la apatía:

- A. Pérdida de la motivación relativa al nivel previo de funcionamiento que se evidencia por los siguientes tres criterios.
 - 1. Disminución de las conductas dirigidas a metas indicado por:
 - Falta de productividad.
 - Falta de esfuerzo.
 - Menor tiempo empeñado en actividades de interés.
 - Falta de iniciativa o perseverancia.
 - Disminución en la socialización o recreación.

2. Disminución en la cognición dirigida a metas indicado por:

Falta de interés, falta de interés en aprender nuevas cosas, falta de interés en nuevas experiencias.

Falta de preocupación por su persona, salud u otros problemas funcionales.

Disminución en la importancia o valor atribuidas a algunos dominios como socialización, recreación, productividad, iniciativa y curiosidad.

3. Disminución en la emoción asociada a las conductas dirigidas a metas indicado por:

Afecto aplanado.

Falta de una respuesta emocional ante eventos positivos y negativos.

Ausencia de excitación o intensidad emocional.

En esta línea, Levy y Dubois (2006) sugieren que la apatía no debería de ser definida como falta de motivación debido a que esto puede ser una interpretación psicológica de un cambio conductual. Ellos definen la apatía como un síndrome conductual observable que consiste en una reducción cuantitativa de conductas voluntarias, autogeneradas y propositivas. Además, especifican que este cambio es relativo al patrón previo de comportamiento del individuo y debe ocurrir en ausencia de cambios físicos y ambientales.

Muchos pasos son necesarios para poder realizar conductas dirigidas a metas (procesamiento de los determinantes externos e internos que influyen la intención de actuar, la elaboración del plan de acciones, iniciación, ejecución, retroalimentación de las respuestas conductuales, etc.), la apatía puede aparecer de una disfunción de algunos de estos pasos. Por ello es probable que la fisiopatología de la apatía no sea una entidad única, sino que dependerá de algunos de los procesos específicos que se encuentran dañados durante la realización de conductas dirigidas a metas. Con

base en esto, Stuss et al. (2000) propusieron dividir los síndromes apáticos en tres subtipos: emocional, cognitivo y conductual. Sin embargo, Levy y Dubois (2006) cambiaron el nombre a este último, ya que comentan que la apatía por sí misma se considera como conductual, por lo que adjudicaron el concepto de la auto activación, refiriéndose a una alteración fundamental de activación conductual que no se debía a un déficit emocional y cognitivo y que podía ser invertido por la estimulación externa. Esta división en tres grupos se basa en las observaciones clínicas de los pacientes con lesiones cerebrales que afectan la corteza prefrontal y los núcleos de la base. Cada uno de los tres grupos de mecanismos puede ser atribuido a lesiones de diferentes territorios de la corteza prefrontal y los núcleos de la base. A continuación, se describirá la clasificación de apatía planteada por estos autores.

Apatía relacionada con alteraciones del procesamiento afectivo-emocional

Esta forma se refiere a la reducción de las conductas dirigidas a metas debido a una incapacidad para asociar señales afectivas y emocionales con las conductas actuales y futuras. Las emociones y los sentimientos son necesarios para decodificar el contexto de un comportamiento dado y de proveer su valor motivacional. Cualquier cambio en la conexión entre afecto-emoción y conducta puede llevar a la apatía, ya sea por la reducción de la voluntad para generar acciones (pérdida de la voluntad, de metas, embotamiento emocional) y mantenerlas hasta la terminación o por el decremento en la habilidad para evaluar las consecuencias de futuras acciones. El embotamiento emocional es una de las principales características de la disfunción de la corteza prefrontal orbito-medial, que provee de información importante para la comprensión de este tipo de apatía ya que los déficits en esta zona decrementan la reactividad emocional y la sensibilidad a la recompensa, repercutiendo en la toma de decisiones. Esto se debe a la incapacidad para evaluar adecuadamente

las consecuencias de las acciones con base afectiva y emocional lo que induce a un decremento cuantitativo de las conductas dirigidas a metas (Levy & Dubois, 2006).

Anatómicamente la corteza prefrontal orbito-medial está conectada con áreas límbicas (amígdala, subículo, área tegmental ventral), viscerales (hipotálamo, sustancia gris periacueductal) y áreas sensitivas primarias. Es muy probable que todos estos *inputs* de áreas límbicas y de todos los sistemas sensitivos sean la base anatómica que provee el flujo emocional de información necesaria para que la corteza prefrontal orbito-medial influya las conductas del momento y en las conductas del porvenir. Además, la corteza prefrontal orbital y medial se proyectan a la porción ventral y medial de la cabeza, cuerpo y cola del núcleo caudado, además se proyecta al estriado ventral. Los *outputs* del estriado terminan en el globo pálido ventral y medial y en la parte media de la *sustancia nigra pars reticulata*. Las proyecciones pálido-talámicas terminan en la parte magnocelular del núcleo dorsomedial del tálamo, el cual se proyecta de regreso a la corteza prefrontal orbital y medial. En particular, la influencia de la corteza prefrontal orbito-medial es esencial cuando el contexto requiere que el sujeto adapte su conducta para mantener un resultado positivo y para anticipar el valor de recompensa de una conducta próxima. Las lesiones que afectan estas áreas conducen a una insensibilidad a la recompensa, la cual puede llevar a una disminución de actos voluntarios (Levy & Dubois, 2006).

En un estudio realizado por Ohtani et al. (2014), se realizó tractografía estocástica para examinar la sustancia blanca de la corteza orbitofrontal medial y la parte rostral de la corteza cingulada anterior en pacientes con esquizofrenia. Ellos observaron que la reducción en la anisotropía fraccional de las conexiones entre la corteza orbitofrontal posterior medial y la parte rostral de la corteza cingulada anterior está relacionada con síntomas severos de apatía y anhedonia. La

reducción de la anisotropía fraccional se ha asociado con muerte axonal, daño en la mielina y en la membrana del axonal.

Tomando en cuenta toda esta información se puede sugerir que la apatía parece resultar de una lesión en la corteza prefrontal orbito-medial. En este caso, la apatía podría relacionarse con una ruptura del procesamiento afectivo-emocional.

Apatía relacionada con alteraciones del procesamiento cognitivo

A esta forma se le puede denominar también inercia cognitiva y se refiere a la reducción de las conductas dirigidas a metas debido a alteraciones en las funciones cognitivas requeridas para elaborar un plan de acción. Resulta de alteraciones en una gran cantidad de funciones ejecutivas que son necesarias para planear y llevar a cabo las conductas dirigidas a metas, como la memoria de trabajo, planeación, abstracción y cambio de set. Muchas de las alteraciones cognitivas encontradas después de una lesión de la corteza prefrontal dorsolateral pueden contribuir de manera significativa a la reducción de conductas dirigidas a metas. En particular aquellas alteraciones en la planeación, abstracción, cambio de set, memoria de trabajo y en la auto activación de estrategias de recuperación en la memoria declarativa. Por esto es fácil comprender que las alteraciones en la planeación y memoria de trabajo afectan la secuenciación de ideas, mantenimiento de la representación mental de las metas y la manipulación de ellas, por lo que el individuo puede abortar la elaboración de las conductas dirigidas a metas y así reducirlas de manera cuantitativa. Además, la inercia cognitiva es frecuentemente observada en pacientes con lesiones laterales, asociadas con dificultades en la activación de estrategias mentales para generar reglas, recuperar palabras o información de la memoria declarativa. Esta pérdida de la auto activación de estrategias cognitivas puede empobrecer cuantitativamente la conducta (Levy & Dubois, 2006).

La porción lateral de la corteza prefrontal se encuentra íntimamente conectada con el núcleo caudado. Existe un gradiente de las porciones dorsal hacia la ventral del núcleo caudado que corresponde a proyecciones de las porciones dorsolaterales y ventrolaterales de la corteza prefrontal respectivamente. Estos resultados anatómicos apoyan un circuito funcional: las lesiones de la porción dorsal del núcleo caudado inducen a alteraciones en las tareas que se encuentran afectadas después de lesión de la corteza prefrontal dorsolateral (Levy & Dubois, 2006).

Tomando en cuenta toda esta información, se sugiere que la apatía puede resultar de lesiones de la corteza prefrontal dorsolateral y de lesiones de los territorios asociativos de los núcleos de la base, en particular lesiones de la porción dorsal de la cabeza del núcleo caudado, y que la apatía podría estar relacionada con la ruptura en el procesamiento cognitivo, también denominada inercia cognitiva y que se refiere a un síndrome disejecutivo, que está relacionado con dificultades en la elaboración de nuevos patrones de comportamiento.

Apatía relacionada con déficits de auto activación

Esta forma se refiere a dificultades en la activación de pensamientos o en la iniciación de un programa motor necesario para completar la conducta. Los pacientes con un déficit en la auto activación exhiben la forma más severa de apatía, caracterizada por dificultades en la auto iniciación de acciones o pensamientos. Parece que los déficits en la auto activación son resultado de una falla en alcanzar los umbrales de la iniciación/activación de pensamientos o acciones. Estos déficits se han reportado después de una lesión focal en los núcleos de la base. Este síndrome consiste en la pérdida espontánea de la activación que parece afectar respuestas cognitivas y emocionales. Los pacientes tienden a permanecer quietos en el mismo lugar o posición durante todo el día, sin hablar o tomar alguna iniciativa de manera espontánea. Cuando se les pregunta, los pacientes expresan un sentimiento como si su mente estuviera vacía. La disminución del número

de acciones espontáneas voluntarias se encuentra claramente asociado con que el paciente deje de manera drástica sus actividades de la vida diaria. El afecto se encuentra usualmente aplanado con anhedonia y con embotamiento emocional (Levy & Dubois, 2006).

Una de las características principales de este síndrome es que puede ser temporalmente revertido con la estimulación externa, cuando se le solicita, los pacientes pueden producir conductas relevantes. Este síndrome de apatía se debe generalmente a lesiones específicas en los núcleos de la base, en la mayoría de los casos afecta de manera bilateral a la porción interna del globo pálido. Cabe destacar que se ha descrito un síndrome muy similar después de la lesión bilateral del estriado-pálido, lesiones extensas, uni o bilateral, del núcleo caudado, lesiones en los núcleos dorsomediales y anterior del tálamo y en lesiones de la sustancia blanca profunda del lóbulo frontal. Lesiones más caudales que afectan el área motora suplementaria y la corteza cingulada anterior son responsables de la reducción de los movimientos auto-iniciados, denominado negligencia motora, caracterizada por una falta de uso del brazo contralateral en condiciones espontáneas (Levy & Dubois, 2006).

Estudios en humanos utilizando tomografía por emisión de positrones mostraron que el flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal mesial, y particularmente la porción rostral del área motora suplementaria, estaba asociado con la autogeneración de acciones motoras, pero no con aquellas solicitadas de manera externa. Estos estudios sugieren que las lesiones de la corteza prefrontal dorso-medial se encuentran asociadas con este síndrome apático que se explica por la incapacidad del sujeto para autogenerar acciones, mientras que estas acciones pueden ser elaboradas y realizadas cuando existe una fuerte y sostenida estimulación externa. Esta información también sugiere un continuo funcional a lo largo del eje rostro-caudal de las regiones mediales de los

lóbulos frontales desde funciones cognitivas y emocionales a funciones motoras dedicadas a la autoiniciación de las acciones y pensamientos (Levy & Dubois, 2006).

Tomando en cuenta toda esta información se puede concluir que la apatía puede resultar de las lesiones localizadas en los núcleos de la base en los territorios asociativos y límbicos, principalmente la región interna del globo pálido; estas lesiones se asocian con un patrón particular de apatía (déficits en la auto activación) en la cual las acciones auto generadas se encuentran drásticamente reducidas, en comparación con una relativa preservación de las acciones dirigidas de manera externa; y los déficits de auto activación después de lesiones en los núcleos de la base conllevan similitudes a los resultados después de una lesión en la corteza prefrontal dorso-medial. Sin embargo, no ha sido posible demostrar que las áreas lesionadas dentro de los núcleos de la base están preferencialmente conectadas con las áreas dentro de la corteza prefrontal medial.

Rol de la dopamina en la apatía

Como pudimos darnos cuenta, la apatía puede aparecer como resultado de lesiones estructurales en el estriado, globo pálido, en el tálamo o en áreas específicas de la corteza. Sin embargo, existen algunos trastornos que cursan con apatía y no necesariamente muestran lesiones estructurales visibles, esto ocurre en la enfermedad de Parkinson y en la esquizofrenia. En 1992, Starkstein demostró una diferencia significativa en la severidad de la apatía entre los estados “on” y “off” de pacientes con enfermedad de Parkinson, lo que sugiere que la apatía en esta enfermedad es en parte dependiente a los niveles de dopamina. Estudios observacionales han permitido apreciar la asociación entre la apatía encontrada en la enfermedad de Parkinson y la deficiencia de dopamina. Un ejemplo de esto es que los síntomas de apatía emergen cuando las dosis de la medicación antiparkinsonica se reduce, y mejoran cuando se incrementa. Además, los síntomas de apatía tienden a ser mayores en pacientes con dosis baja de levodopa. La relación entre la disfunción

dopaminérgica y la conducta apática en la enfermedad de Parkinson ha sido comprobada por estudios de neuroimagen que asocian a la apatía con anormalidades morfológicas en el núcleo *accumbens*, niveles reducidos de transportadores de dopamina en el estriado y reducción en la conectividad funcional de las vías frontoestriatales. Es claro que la apatía se ha encontrado en muchas otras patologías, y muchas de ellas no se caracterizan por déficits dopaminérgicos. Por ejemplo, en la parálisis supranuclear progresiva, accidentes vasculares y la demencia frontotemporal, todas se han asociado con anormalidades estructurales en regiones y vías frontoestriatales. En la enfermedad de Alzheimer, la apatía se ha relacionado con niveles anormales de transportadores de dopamina y con hipometabolismo en el área tegmental ventral (Chong, 2018)

1.4.3 Síntomas cognitivos

Desde las primeras descripciones de la esquizofrenia, Bleuler ya había indicado que los pacientes con este trastorno presentaban una serie de trastornos cognitivos. También Kraepelin mencionó que la eficiencia mental de los pacientes con esquizofrenia se encontraba siempre disminuida. Sin embargo, no se les había tomado importancia hasta épocas recientes, donde ya se han definido con claridad y se han comenzado a cuantificar las alteraciones cognitivas que presentan estos pacientes. Actualmente se ha establecido que los déficits cognitivos son factores que determinarán en mayor medida la funcionalidad de los pacientes con esquizofrenia, incluso más que los síntomas positivos (Barrera, 2006; Cavieres, 2005).

Respecto a la prevalencia no existen datos muy consistentes, sin embargo, Cavieres (2005) comenta que aproximadamente el 15% de los pacientes con este trastorno presentan un funcionamiento neuropsicológico normal y que el porcentaje restante manifiestan algún grado de

déficit cognitivo, con rendimientos estimados entre 1 y 3 desviaciones estándar por debajo del promedio de la población general.

Los déficits cognitivos en la esquizofrenia no son producto de los síntomas de la enfermedad, ya que no se ha encontrado relación entre la severidad de los síntomas positivos y los déficits cognitivos de la esquizofrenia. De hecho, los déficits cognitivos se detectan tiempo antes de que debuten los síntomas psicóticos o éstos ya son severos durante el primer episodio psicótico. Por otro lado, tampoco parecen ser producto de los síntomas negativos, aunque parecen estar relacionados de un modo complejo (Barrera, 2006).

Para poder dimensionar la severidad de estas alteraciones cognitivas de los pacientes con esquizofrenia se ha observado que tienen un rendimiento global en pruebas neuropsicológicas por debajo de lo observado en pacientes que han sufrido traumatismo craneoencefálico, también se ha observado que tienen un rendimiento similar en tareas de memoria a aquellos pacientes con epilepsia frontal o temporal. A grandes rasgos, las habilidades perceptivas básicas, memoria de reconocimiento y la denominación de figuras se encuentra entre 0.5 y 1 desviación estándar por debajo del promedio normal. La capacidad de concentración, la memoria de recuperación y la memoria de trabajo se encuentran entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo del promedio. Por último, la memoria declarativa verbal, funciones ejecutivas, atención, velocidad motora y la fluidez verbal se encuentran 2 o más desviaciones estándar por debajo del promedio (Barrera, 2006)

Dentro de todos los déficits cognitivos que padecen los pacientes con esquizofrenia, los más observados han sido las funciones ejecutivas. Se ha observado una similitud entre los síntomas negativos de la esquizofrenia y síntomas de pacientes con lesiones de la corteza prefrontal dorsomedial (CPFDM). También se han observado déficits en algunas tareas que se han

relacionado con la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL), estas alteraciones son: dificultades en la programación motora debido a problemas en la integración de la información temporal y sensorial, planeación, mantenimiento de conductas dirigidas a metas y flexibilidad cognitiva. También se han observado déficits en otras funciones ejecutivas como la memoria de trabajo, teoría de la mente, cognición social, regulación conductual y toma de decisiones (Slachevsky & Orellana, 2013).

1.5 Tratamiento

A pesar de los grandes avances que se han realizado al momento, aún es no es posible comprender la totalidad del proceso fisiopatológico de la esquizofrenia. Esto complica en cierta medida la generación de tratamientos o intervenciones más específicas para los pacientes con este trastorno. Actualmente el abordaje terapéutico de la esquizofrenia consta principalmente del tratamiento farmacológico, electroconvulsivo, intervenciones psicosociales y recientemente la rehabilitación cognitiva.

1.5.1 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos comenzó como serendipia del cirujano francés Henri Laborit y posteriormente del psiquiatra francés Pierre Hamon con el uso de clorpromazina, compuesto perteneciente a la familia de las fenotiazinas, que funciona como antagonista de los receptores dopaminérgicos D2. Ellos observaron que inducía un estado mental de indiferencia, este efecto posteriormente fue descrito como sedación sin narcosis (Tost, Alam & Meyer-Lindenberg, 2010).

Actualmente se tiene un catálogo extenso de medicamentos antipsicóticos, sin embargo, estos se clasifican de manera general como antipsicóticos típicos y atípicos.

Los antipsicóticos típicos también son conocidos como antipsicóticos convencionales o neurolépticos. Su mecanismo de acción es el de antagonistas de receptores dopaminérgicos, principalmente el receptor D2. Presentan una buena eficacia para tratar los síntomas positivos del trastorno. Además, presentan diversos efectos secundarios, tales como: síndrome extrapiramidal, síndrome deficitario inducido por neurolépticos, síndrome neuroléptico maligno, amenorrea, galactorrea, entre otros. Los antipsicóticos atípicos constituyen la segunda generación de antipsicóticos. Poseen una eficacia antipsicótica similar a la de los típicos, aunque se diferencian por presentar menor incidencia de efectos adversos. Respecto al mecanismo de acción de este grupo, este es más complejo ya que actúa en varios niveles de la neurotransmisión de diferentes moléculas. Actúan como antagonistas de receptores D2, algunos también bloquean a los receptores D3, antagonistas de 5HT_{2A}, antagonista parcial de 5HT_{1A}, actúan sobre receptores histamínicos (HT₂), receptores α -1 adrenérgicos (Stahl, 2013).

La mayoría de las medicinas antipsicóticas son más efectivas en tratar los síntomas psicóticos que los síntomas negativos y los cognitivos. Desde hace ya varias décadas, los tratamientos farmacológicos están más orientados a prevenir la desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica a sus distintos niveles. Sin embargo, la etiología de la esquizofrenia es mucho más compleja que solamente una alteración en la neurotransmisión dopaminérgica. Por otro lado, se ha observado que los síntomas cognitivos y negativos tiene una relación más fuerte con la disfunción social, más que los síntomas positivos (Kim, Choi, & Park, 2017).

Por lo tanto, se han realizado algunos estudios con otros mecanismos incluyendo serotonina, glutamato y GABA. En el caso de la serotonina, agentes antagonistas de D₂/5-HT_{2A} o agonistas parciales de 5-HT_{2A} se han evaluado para el tratamiento de los síntomas negativos y positivos con una mejor tolerancia. Los agonistas de 5-HT_{2C} y los antagonistas de 5-HT₆ han sido propuestos

como agentes útiles para la etapa temprana o prodrómica de la esquizofrenia. Respecto a la transmisión glutamatérgica se han encontrado algunos agentes terapéuticos prometedores como los agentes glicinérgicos, transportadores inhibidores de glicina, que estimulan indirectamente el receptor NMDA, además de los receptores metabotrópicos 2 y 3 (mGlu2/3) han demostrado una implicación clínica ya que atenúan la excesiva liberación de glutamato. En términos de GABA, los antagonistas de los receptores alostéricos GABA_A son agentes terapéuticos prometedores para la esquizofrenia (Kim et al., 2017).

1.6 Neuropsicología y esquizofrenia

Desde las primeras descripciones de la esquizofrenia, Kraepelin y Bleuler ya señalaban la presencia de déficits cognitivos en la esquizofrenia. A pesar de este conocimiento, nunca se dio gran relevancia a dichos síntomas. Fue hasta la década de los 70's que se comenzaron a realizar investigaciones para encontrar las relaciones entre los déficits cognitivos y alteraciones a nivel cerebral, esto gracias al desarrollo de las técnicas de neuroimagen (Selma, 2008).

Debido al gran complejo de alteraciones cognitivas, neurológicas y psicopatológicas se han propuesto dos modelos que buscan dar explicación a este trastorno:

a) *Modelos de enfermedad*: Los modelos de enfermedad se basan en algún supuesto que logre explicar el desarrollo de la esquizofrenia y considera que las alteraciones cognitivas son secundarias al mismo proceso. Un ejemplo es el *modelo del curso*, el cual se ha apoyado directamente sobre la observación e investigación, éste postula la presencia de una encefalopatía progresiva. Por otro lado, también se estableció otro modelo contrario, llamado *encefalopatía estática*, éste afirma que las alteraciones cognitivas están presentes desde el inicio de la enfermedad y que se mantiene sin variaciones a lo largo de la vida del paciente. Otro modelo que ha sido importante para explicar la esquizofrenia fue el *modelo de vulnerabilidad-estrés*, el cual

plantea que algunos individuos son vulnerables a la aparición de la esquizofrenia y que diversos factores ambientales estresantes influyen en la activación de esta predisposición, favoreciendo así la aparición de la enfermedad.

b) *Modelos de la función cognitiva*: toman de referencia esquemas de tipo neuropsicológico, y ven a la esquizofrenia como una consecuencia de un mal funcionamiento cerebral. El modelo más clásico es el *modelo psicoorgánico* el cual toma de referencia el localizacionismo de Broca, Wernicke y Broadmann. Este modelo considera que las alteraciones cognitivas son manifestaciones funcionales del daño estructural de un área cerebral. Pero la evidencia hace insostenible este modelo ya que no era infrecuente encontrar funciones alteradas que no correspondían con el daño estructural y viceversa. Por otro lado, el *modelo del procesamiento distribuido en paralelo* comprende al cerebro como una entidad física que actúa de acuerdo con las leyes de la bioquímica y que opera de forma paralela, de manera que el balance final de las sinapsis excitatorias e inhibitorias es lo que determina el flujo de respuesta neuronal. Existe otro modelo llamado *modelo de las redes neuronales* el cual asume como principio fundamental que el cerebro es un computador y los procesos simbólicos son el resultado de una gran actividad de unidades neuronales de procesamiento que están altamente intercorrelacionadas y que funcionan con base en algoritmos matemáticos. Este modelo propone que dada la relación neuronal y su constitución en redes, un proceso podría ser llevado a cabo incluso cuando parte del sistema o de la red de este proceso esté dañada ya que existen redes complejas que permiten que la misma función pueda realizarse por diferentes vías siempre y cuando las partes básicas del sistema estén intactas (Cuesta, Peralta, Zarzuela, & Cuesta, 2000).

Dentro del modelo de redes neuronales, Cuesta et al. (2000), relacionan 3 circuitos neuronales, con algunos síndromes y síntomas propios de la esquizofrenia:

- a) *Síndrome prefrontal dorsolateral*: Se relaciona con déficits ejecutivos y las estructuras que componen el circuito son: corteza prefrontal dorsolateral, caudado (dorsolateral), globo pálido (dorsomedial lateral), tálamo (ventral anterior y medial dorsal).
- b) *Síndrome orbitofrontal*: Se relaciona con alteraciones en la personalidad y las estructuras que componen el circuito son: corteza orbital lateral, caudado (ventromedial) globo pálido (dorsomedial medial), tálamo (ventral anterior y medial dorsal).
- c) *Síndrome cingulado anterior*: Se relaciona con los problemas de inhibición y las estructuras que componen el circuito son: corteza anterior cingulado, núcleo accumbens, globo pálido (rostrolateral), tálamo (medial dorsal).

1.6.1. Evaluación neuropsicológica en la esquizofrenia

La evaluación neuropsicológica es un método que pretende evaluar las capacidades cognitivas, motoras, conductuales, lenguaje y funciones ejecutivas. En el caso de la esquizofrenia, los métodos utilizados para evaluar la cognición son: *pruebas de lápiz y papel*, *pruebas tradicionales computarizadas* y *pruebas de realidad virtual* (Keefe, 2013)

Las *pruebas de lápiz y papel* se basan en los paradigmas tradicionales de la evaluación neuropsicológica. Estas tienen varias ventajas, permite identificar la función de los procesos en un ambiente controlado, la mayoría de las pruebas poseen datos normativos y propiedades psicométricas adecuadas, en algunos casos permite hacer un análisis más a detalle de los diferentes aspectos de un proceso cognitivo. A pesar de lo anterior, estas pruebas también poseen algunas desventajas que deben ser señaladas. Una de ellas es que, al ser en ambientes tan controlados y tareas muy concretas, pierde un poco de validez ecológica. Actualmente la batería en la evaluación neuropsicológica en esquizofrenia es la MATRICS Consensus Cognitive Battery, la cual evalúa 7

diferentes procesos (velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y visual, resolución de problemas y cognición social) y esta compuesta por 10 subpruebas. Las *pruebas tradicionales computarizadas* se basan, al igual que las de lápiz y papel, en un paradigma tradicional de la evaluación neuropsicológica. Dentro de las ventajas de estas se encuentra que requiere un menor entrenamiento por parte de quien lo aplica, además, minimiza errores a la hora de calificar y establecer tiempo de inicio o término. Dentro de sus desventajas es que presentan un mayor índice de respuestas inválidas o faltantes (Keefe, 2013).

Por último, *las pruebas neuropsicológicas en realidad virtual* pretenden situar a los sujetos en un ambiente de 3 dimensiones con el que puedan interactuar. Esto permite observar la conducta y el desempeño de los sujetos en contextos más semejantes a su día a día, lo cual permite tener una visión integral de el funcionamiento cognitivo del paciente en un contexto donde existen diversos estímulos. Estas pruebas presentan ventajas sobre las tradicionales principalmente en el ámbito de la validez ecológica, ya que permite observar y evaluar al sujeto en un contexto semejante a la realidad. Sin embargo, una de sus desventajas son las propiedades psicométricas, la disponibilidad de datos normativos y la estandarización y adaptación a diferentes contextos culturales (Veling, Moritz, & Gaag, 2014)

CAPITULO 2. FUNCIONES EJECUTIVAS EN LA ESQUIZOFRENIA

2.1 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas (FE) son funciones mentales que trabajan en conjunto para dirigir el comportamiento hacia la culminación de planes y logros planteados, facilitando así, la resolución de problemas que implican un alto nivel de complejidad para el individuo (Portellano & García,

2014). Las FE se reflejan como habilidades implicadas en la generación, la supervisión, la regulación, la ejecución y el reajuste de conductas adecuadas para alcanzar un objetivo, especialmente en aquéllos en los cuales se requiera un abordaje novedoso y creativo (Verdejo & Bechara, 2010).

Se asume con regularidad que las FE de la corteza prefrontal controlan los aspectos cognitivos de la acción organizada a través de sus influencias en la corteza y con otras estructuras subcorticales. Actualmente la conceptualización de las FE ha cambiado ya que no solamente es la corteza prefrontal la encargada de llevar a cabo dichas funciones, sino que se sustentan en una red cortical distribuida tanto en estructuras corticales, subcorticales y en algunos casos cerebelo (Bhattacharya, 2015).

En la actualidad, existen diversas propuestas sobre la clasificación de las FE, la más común es su división en cálidas y frías de acuerdo con la necesidad o no del procesamiento emocional. Las FE cálidas son aquéllas que requieren de un razonamiento emocional de la información manipulada y tienen su representación en la zona orbito-ventral de la corteza frontal (Marino & Julián, 2010). Por otro lado, las FE frías brindan un tratamiento más racional de la información proveniente de la subcorteza y tienen su principal representación en la zona medial y dorsolateral de la corteza frontal. La corteza prefrontal, a diferencia de otras regiones como las áreas responsables del procesamiento sensorial o motor, tiene un periodo más largo de maduración. Por lo que varios autores sostienen que las FE se desarrollan principalmente durante el periodo escolar y la adolescencia (Tirapu et al., 2012).

Aunque esta clasificación de las FE permite conocer el tipo de procesamiento emocional involucrado en cada una, dada la complejidad, diversidad e interrelación de las FE, éstas representan funciones susceptibles a ser clasificadas de acuerdo con criterios conductuales,

cognitivos y neuroanatómicos, por lo que no existe un consenso acerca de cuál es la clasificación más adecuada, pudiendo ser agrupadas también como estratégicas y dinámicas de acuerdo con su relación directa con la meta planteada (Huettel, Misiurek, Jurkowskil & McCarthy, 2004) o de acuerdo con sus bases neuroanatómicas pueden ser divididas en dorsolaterales prefrontales (procesamiento de la información), orbitofrontales (procesamiento ejecutivo de las emociones), ventromediales (motivación y automonitoreo) y frontopolares (control prospectivo de la conducta), por mencionar solo algunas (Slachevsky et al., 2005).

Sin embargo, no es posible separar las FE completamente, tanto a nivel anatómico como funcional. A pesar de ello, existe un parámetro físico que en cierto grado es capaz de separar y al mismo tiempo de unificar las FE, el tiempo. Esto se puede observar en una conducta motora o incluso el habla, ya que durante esta acción existe un momento en el cual una función domina sobre otras funciones, lo que permite la integración temporal de dichas funciones para llevarla a una meta o un fin. Además, de que todas las FE, sin excepción, están orientadas hacia el futuro. Todas las FE son prospectivas: planeación, set atencional, toma de decisiones y memoria de trabajo por definición, y otras lo son por implicación, como el monitoreo y control inhibitorio (Fuster, 2015).

2.1.1 Planeación

La planeación es necesaria para la conducta adaptativa en muchas situaciones más allá de las rutinas diarias, en donde los esquemas previos no son aplicables. De esta manera, una secuencia de comportamientos apropiado y propositivo debe ser identificado por la generación mental de una secuencia alternativa de acciones interdependientes y por la evaluación de las consecuencias de estas acciones anticipadas en relación con el objetivo buscado (Knapp, Viechtbauer, Leonhart, Nitschke, & Kaller, 2017).

Los planes no son creados de cero, sino que un nuevo plan es un reordenamiento de memorias o representaciones previas con un nuevo set de objetivos, un nuevo orden y línea temporal. De cualquier manera, ese plan se basa en experiencias previas para poder llevar a cabo su secuenciación y ejecución para un objetivo futuro (Fuster, 2015).

Es por ello por lo que es difícil saber la representación de un plan en la corteza frontal, debido a esto Fuster (2015) menciona que el plan se representa en forma de una red frontal ejecutiva o cognitiva que incorpora el esquema de un plan, sus componentes esenciales de acción y la meta. Se puede asumir entonces que esta red y sus componentes se encuentran organizados jerárquicamente. El esquema abstracto del plan estaría representado en regiones prefrontales (probablemente frontopolar) y sus elementos más concretos de acción en niveles inferiores, motores y premotores. Inclusive algunos de estos elementos pudieran no estar representados en la corteza, sino que tendrían su representación en el cerebelo o los núcleos de la base. Cabe destacar que la corteza prefrontal, en los niveles más altos del ciclo, solamente interviene cuando existe ambigüedad de alternativas, incertidumbre, o contingencias temporales difíciles de mediar.

Una de las fallas más aparentes en pacientes con lesiones frontales se da en la integración temporal. Esto supone una dificultad en el ordenamiento de las acciones para conseguir una meta y más notablemente en la mediación de contingencias temporales. La integración temporal depende críticamente de estas contingencias para la implementación de un nuevo plan dirigido a una meta. Existen muchos tipos de contingencias e incluyen la dependencia entre elementos separados temporalmente, como la formulación del plan, la meta, los *inputs* sensoriales que ocurren durante la realización y los actos individuales en busca de la meta (Fuster, 2015).

Planeación en la esquizofrenia

Knapp et al. (2017), realizaron un metaanálisis en donde buscaban entender de mejor manera los déficits de planeación en la esquizofrenia. A partir de sus resultados, mostraron que, efectivamente, los pacientes con esquizofrenia presentan un rendimiento de 1 o más desviaciones estándar por debajo del promedio en la tarea de Torre de Londres. También encontraron que estas alteraciones incrementan cuando la dificultad de las tareas aumenta. Dentro de la Torre de Londres, existen diversos ítems en los que se requieren pocos movimientos y que pueden ser resueltos únicamente por estrategias simples de emparejamiento perceptual. Fallas en estos ítems sencillos, se podrían relacionar con alteraciones en procesos cognitivos de bajo orden, como la atención selectiva, memoria de trabajo o inhibición, en lugar de alteraciones específicas en la planeación. Sin embargo, Knapp et al. (2017) encontraron que la diferencia entre los pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos era más grande cuando se comparaban los ítems que demandaban mayor planeación (los ítems con un mínimo número de movimientos de 4 o más), en comparación con ítems con menor demanda (mínimo número de movimientos 2 o 3). Esto sugiere que los pacientes con esquizofrenia tienen alteraciones específicas en la planeación y que las fallas en estas pruebas no se deben únicamente a fallas en otros dominios. Cabe destacar, que también se encontró gran heterogeneidad en cuanto a la severidad de las alteraciones, en las cuales pudieran ser causa de factores sociodemográficos (escolaridad, edad de inicio de padecimiento, etc.) o biológicos (Knapp et al., 2017)

Por otro lado, existen otros paradigmas que buscan evaluar las funciones ejecutivas. La realidad virtual por su parte pretende sumergir a los sujetos a un ambiente de realidad virtual que sea capaz de emular algunos contextos cotidianos. En este sentido, existen diversos paradigmas, por ejemplo, el utilizado por Josman, Elbaz, Klinger y Shevil (2009), en el cual el sujeto se encontraba en un supermercado, en donde se le pedía que realizaran la compra de 7 artículos. En este estudio

encontraron diferencias significativas entre el desempeño de sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia, incluso mostró sensibilidad para diferenciar entre subgrupos en los pacientes con esquizofrenia, correspondiente con alteraciones en planeación leves y severas. Recientemente, en un estudio realizado por Siddiqui et al. (2019) demostró que los pacientes con esquizofrenia tienen alteraciones en la planeación. Ellos utilizaron un paradigma que consistió en que el participante navegara en una ciudad virtual y completara 8 encargos predeterminados (p. ej. ir de compras, retirar dinero de un banco, asistir a una cita, ir a la oficina de correo, etc.) con la finalidad de completar todas las actividades en 15 minutos.

2.1.2 Set atencional

Set atencional

Para llevar a cabo conductas dirigidas a objetivos se requiere de un gran número de funciones, desde procesos muy básicos como el estado de alerta, a otros más complejos como la atención ejecutiva. Esto se lleva a cabo a través de una amplia red que involucra gran cantidad de estructuras corticales y subcorticales. Desde el sistema noradrenérgico en el tallo cerebral, la formación reticular, hipotálamo, tálamo, amígdala hasta regiones corticales. En términos neurobiológicos la atención es la asignación selectiva de recursos neurales limitados para el procesamiento óptimo de la información neural. A su vez, esta asignación selectiva viene acompañada de la inhibición de recursos que no son necesarios, incluyendo a aquéllos que puedan interferir con el foco atencional en algún momento (Fuster, 2015).

Set ejecutivo

En niveles más elevados de la jerarquía de los procesos atencionales se encuentran el set perceptual y el set ejecutivo. De manera general el set perceptual es el *priming* selectivo anticipatorio de un

sector de sistemas sensoriales para un percepto sensorial esperado al inicio o durante conductas dirigidas a objetivos o lenguaje. Por otro lado, el set ejecutivo es la preparación para la acción. Esto quiere decir que constituye a la atención enfocada en la acción que está por venir, así como a la preparación de las redes ejecutivas necesarias para la ejecución de la acción. El set preparatorio podría involucrar la coordinación anticipatoria de acciones para el mantenimiento de la meta principal de la acción o de metas secundarias. Del set ejecutivo o el set motor se deriva la intención de actuar. La intención consciente de realizar un acto ya sea al inicio de una secuencia de acciones o a la mitad de ellos, podría preceder al set preparatorio del aparato motor para la acción (Fuster, 2015).

El set atencional para la coordinación de acciones dentro de un esquema dirigido a metas involucra un procesamiento *top-down* a través de cognits en la jerarquía ejecutiva. Dentro de la conceptualización de Fuster, un cognit representa una red neural cortical que ha sido asociada con la experiencia (ya sea por la experiencia de la especie, memoria *filética*, o de la experiencia de un organismo), existe una inmensa variedad de cognits, en términos de tamaño (número y distribución cortical de las neuronas que lo forman) y en términos de contenido. El contenido de un cognit deriva estrictamente de las neuronas que lo componen y sobre todo de la relación entre ellas. Teniendo esto en cuenta, el set inicia en el nivel más alto de la jerarquía que codifica reglas, planes y objetivos a largo plazo. Posteriormente desciende a niveles premotores y motores que codifican acciones más concretas para el mantenimiento de metas parciales. Así como las metas y los cognits en la organización jerárquica de acciones en la corteza frontal, los sets parciales son funcionalmente anidados dentro de sets más grandes. Así, en la organización de conductas complejas dirigidas a metas, es posible que una cascada de activación inicia en los niveles más

altos de redes frontales con las más bajas, en conjunto con monitoreo y corrección de acciones en cada paso (Fuster, 2015).

Set ejecutivo en la esquizofrenia

Diversos estudios apuntan a que el control ejecutivo de la atención se encuentra afectado en la esquizofrenia. Esta forma de atención ejecutiva comprende los mecanismos para monitorear y resolver conflictos entre pensamientos, emociones y respuestas. Además, que este sistema atencional se ha involucrado con tareas de memoria de trabajo, planeación y control inhibitorio, y que los déficits en éste pueden llegar a alterar el funcionamiento de otros procesos cognitivos. A pesar de ello, algunos estudios correlacionales han demostrado que las alteraciones en la atención explican solamente una pequeña proporción de la varianza en otros dominios cognitivos en la esquizofrenia (Bhattacharya, 2015).

2.1.3 Memoria de trabajo

Uno de los primeros en describir la memoria de trabajo fue Baddeley, quien la definió como un almacén temporal de la información necesaria para realizar una tarea o resolver un problema en un corto plazo. Concibe a la memoria de trabajo como el centro de su hipotético ejecutivo central. De acuerdo con la teoría del ejecutivo central, menciona que la memoria de trabajo tiene varios componentes o funciones subordinadas. Estos elementos son el bucle articulatorio y el “*sketch-pad*” visuoespacial. Asumía que el bucle articulatorio tenía dos componentes; un almacén fonológico y un proceso de prueba articulatoria. Por otro lado, el “*sketch pad*” visuoespacial se especializa en el mantenimiento y manipulación de estímulos visuoespaciales (Baddeley, 1992)

Por otro lado, Fuster (2015), la define como la habilidad para mantener un ítem de información para la ejecución prospectiva de la acción que es dependiente de dicha información. La memoria

de trabajo es una forma de atención sostenida enfocada en un cognit ejecutivo para el procesamiento de una acción prospectiva y es crítica para la mediación de contingencias temporales en la integración temporal, lenguaje y conductas dirigidas a metas. Este cognit pudiera estar conformado por un ítem de la memoria a largo plazo que ha sido actualizado por un nuevo ítem que es crítico para un buen desempeño de la acción. Sin embargo, el contenido de la memoria de trabajo no se limita a este nuevo ítem, sino que se extiende por completo a su contexto, el cual incluye la representación de la acción por sí misma. El foco o centro de la atención sostenida se encontrará en el nuevo estímulo, al cual llamó memorándum (enfaticando la característica de “cosa que hay que hacer” de la memoria de trabajo y derivado del sufijo en latín -ndum-) y la acción prospectiva asociada que evoca. En la medida en que la atención sostenida de la memoria de trabajo incorpora perceptos y acciones, la memoria de trabajo opera de manera muy cercana con el set atencional.

Existen dos características distintivas de la memoria de trabajo: su carácter asociativo y su perspectiva hacia el futuro. El contenido de la memoria de trabajo es asociativo y generado por asociaciones. Este contenido, memorándum, es un ítem de información que, antes de que sea percibida para la retención en la memoria de trabajo, se ha asociado con muchos otros ítems en su contexto. También pudiera estar asociado con la adquisición previa de lexicones o conductas. En cualquier caso, solamente una porción de la información asociada se encuentra en el foco de la atención de la memoria de trabajo en un momento dado. El punto aquí es que, mientras el foco de la memoria de trabajo es un ítem discreto (lexicón o sensorial), este ítem se encuentra inmerso en una constelación de ítems asociados que le brindan significado y propósito. En otras palabras, este ítem es parte de una red neural asociativa extensa, un cognit extenso en la memoria a largo plazo con componentes perceptuales y ejecutivos, los cuales se activan no solo con la finalidad de

mantener el estímulo sino también para proveerlo con un contexto histórico y conductual. Por lo tanto, es posible que la memoria de trabajo sea vista en gran medida consistente con la activación temporal de la actualización de la memoria a largo plazo. Apoyando esta afirmación, hay datos tomados de la corteza de primates que muestran que las células que participan en la memoria de trabajo pertenecen a redes distribuidas ampliamente sincronizadas a múltiples condiciones asociadas del memorándum, incluso si estas condiciones pertenecen a diferentes modalidades sensoriales (Fuster, 2015).

La segunda característica crítica de la memoria de trabajo es su perspectiva en el futuro. Se debe enfatizar que la memoria de trabajo siempre tiene un propósito ya sea en un futuro a corto o largo plazo, este propósito pudiera ser una meta biológica o la solución de un problema. Esta perspectiva en el futuro es lo que distingue a la memoria de trabajo de otras formas de memoria a largo plazo. En la medida en que la acción y el set para ella son parte de esta perspectiva, la memoria de trabajo podría ser llamada “memoria del futuro”. Naturalmente esta caracterización aplica no solamente para la memoria de trabajo, sino también para la planeación y otras funciones prefrontales. Ambas funciones son elementos distintivos de la teleología fundamental de los mecanismos prefrontales. Esta aparente causalidad paradójica del futuro sobre el presente solamente puede ser comprendida en el contexto de la participación de la corteza prefrontal en la renovación de memorias antiguas y en el ciclo percepción-acción (Fuster, 2015).

Por otro lado, la topografía de la memoria de trabajo es la topografía de sus contenidos y, por lo tanto, de la activación de sus redes ejecutivas. La anatomía de las funciones prefrontales es la anatomía de las redes neurales en las cuales estas funciones procesan información, así, la anatomía de las funciones prefrontales coincide con la anatomía de las redes neurales que almacenan la

información en la memoria reciente o a largo plazo. Si la memoria de trabajo parece estar localizada en la corteza prefrontal dorsolateral, es debido a que esta corteza contiene los cognits ejecutivos activados comúnmente en pruebas de memoria de trabajo. Estos cognits incluyen *gestalts* de movimientos oculares voluntarios, movimientos musculoesqueléticos y lenguaje, todos ellos contienen retrasos temporales para ser unidos con la memoria de trabajo y son representados en la corteza de la convexidad prefrontal (Fuster, 2015).

Memoria de trabajo en la esquizofrenia

Los déficits en memoria de trabajo en la esquizofrenia se pueden caracterizar por pérdida del control voluntario en el mantenimiento y manipulación de información, los pacientes olvidarán constantemente lo que estaban haciendo después de periodos cortos de interferencia. Estas alteraciones interferirán en la formulación de planes o para cambiar de estrategia una vez que ésta no le sea útil. Existen diversos paradigmas para evaluar la memoria de trabajo, dentro de los más estudiados están: paradigmas n-back, retención de dígitos en orden inverso, CPT, test de span de números y letras, entre otros. Estudios demuestran que los déficits de memoria de trabajo en la esquizofrenia son consistentes en todos los paradigmas antes mencionados. Para realizar de manera correcta una tarea de memoria de trabajo es necesario que el sujeto codifique el objetivo, que realice una representación interna del objetivo, que mantenga esta representación mental mientras que inhibe información irrelevante y que recupere la representación mental en el momento adecuado. En el caso de la esquizofrenia, se ha reportado que lo pacientes tienden a fallar desde la codificación de la información.

2.1.4 Toma de decisiones

Una decisión es la formulación de rumbo de acción con la intención de ejecutarla. Esta es otra función con una perspectiva en un futuro más o menos inmediato. Esta amplia definición aplica

tanto para planes como para acciones discretas. En cualquier caso, una decisión, como cualquier otra operación cognitiva en donde participa la corteza prefrontal, requiere de un impulso básico para realizarla. La toma de decisiones se basa en la presencia de un nivel mínimo de impulso, y la fuerza de la decisión está en función de ese nivel de impulso. La elección de una decisión es un acto determinado por la corteza frontal después del análisis y evaluación de diversos ítems de percepción sensorial, memoria y movimiento (Fuster, 2015).

Por otro lado, la hipótesis del marcador somático (Damasio, 1994) propone que la toma de decisiones es un proceso que depende de las emociones y que la amígdala y la corteza orbitofrontal son parte de un circuito neural crítico para el juicio y la toma de decisiones (error de decartes).

Según Bechara, Damasio y Damasio (2000), esta hipótesis se basa en cuatro supuestos básicos:

1. El razonamiento humano y la toma de decisiones dependen de muchos niveles de operación neural, tanto conscientes como no conscientes.
2. Estas operaciones cognitivas, independientemente de su contenido, dependerán de procesos como la atención, memoria de trabajo y emociones.
3. Que el razonamiento y la toma de decisiones dependen de la disponibilidad de conocimiento sobre la situación, los sujetos que jueguen un papel en la situación, opciones, resultados; estos conocimientos están almacenados de forma disponible a través de cortezas de alto orden y algunos núcleos subcorticales; este conocimiento se puede volver explícito en la forma de una respuesta motora, de varios tipos y complejidad, y por imágenes.
4. Este conocimiento se puede clasificar de las siguientes formas: (a) conocimiento innato y adquirido respecto a procesos biorreguladores y a estados corporales y acciones, incluyendo aquéllos que son explícitos como las emociones; (b) el conocimiento acerca de entidades, hechos y acciones, es usualmente generado a partir de imágenes; (c)

conocimiento acerca del enlace entre los ítems (a) y (b), reflejado en la experiencia individual; (d) conocimiento resultante de la categorización de los ítems en (a), (b) y (c).

En los últimos años se ha puesto de manifiesto el papel de la corteza prefrontal orbital en la toma de decisiones, esto debido a que esta región posee gran cantidad de terminales dopaminérgicas provenientes de estructuras subcorticales que poseen un vasto número de receptores a dopamina, las cuales se han relacionado con el procesamiento de la recompensa. Además, la corteza orbitofrontal recibe diversos de inputs viscerales (“marcadores somáticos”) de diferentes puntos de origen dentro del medio interno. Finalmente, se sabe que la corteza orbitofrontal es parte de un sistema neural complejo, en donde se conecta con estructuras límbicas, especialmente la amígdala, las cuales están fuertemente asociadas con la conducta emocional y para la evaluación de la valencia motivacional de inputs externos e internos. Por lo anterior, la corteza orbitofrontal se ha propuesto como un centro crucial para la integración de la conducta asociada a emociones y, al mismo tiempo, provee de información emocional y visceral que influenciará el proceso de la toma de decisiones (Fuster, 2015).

Toma de decisiones en la esquizofrenia

En un meta-análisis realizado por Woodrow et al. (2019), se confirmó que los pacientes con psicosis presentan alteraciones leves en la toma de decisiones, aunque 28% de los sujetos con psicosis no presentarán fallas en la toma de decisiones. Para este metaanálisis se incluyeron 50 estudios con un total de 4200 participantes. Se analizaron aquellos estudios que reportaron la relación entre psicosis y toma de decisiones, evaluada con el Iowa Gambling Test (IGT) o Cambridge Gambling Test (CGT). Otro criterio de inclusión fue que al menos el 50% de participantes en un grupo o más tuvieran el diagnóstico de psicosis no afectiva (trastornos del espectro de la esquizofrenia). El IGT y el CGT evalúan el grado en el cual una persona puede usar

información emocional para guiar de manera exitosa su toma de decisiones durante la incertidumbre. Cabe destacar que aquellos sujetos con diagnóstico de trastorno afectivo con algún intento suicida, trastorno de la conducta alimentaria y dependencia a alcohol presentaron fallas de moderadas a severas.

2.1.5 Control inhibitorio

El control inhibitorio es otra función ejecutiva que no puede ser claramente separada de las otras, tanto en términos de fisiología como de topografía. El control inhibitorio juega un rol clave en la fisiología del lóbulo frontal, esto se asume del hecho de que el neurotransmisor GABA es el más abundante en el lóbulo frontal. Esta función es esencial para todas funciones cognitivas, por ejemplo, la atención, memoria de trabajo y toma de decisiones requieren no solamente de enfocar en aquello que sea relevante y necesario, también requieren de la inhibición de aquello que es irrelevante e innecesario. El control inhibitorio ayuda a prevenir la interferencia de estímulos externos e internos y a evitar conductas que lo alejen del cumplimiento de objetivos o metas (Fuster, 2015).

Los procesos atencionales, además de su componente inclusivo (focalización selectiva), tiene un componente excluyente que protege los estímulos que se han seleccionado de la interferencia proveniente de sistemas perceptuales o mnésicos. Debido a ello, la inhibición protege la estructura de la conducta, lenguaje o pensamiento de la interferencia que pudiera generar conflicto y por ende que lleve a la desorganización o pérdida del objetivo de la conducta o pensamiento. Existe una gran variedad de factores que pueden interferir, y, por ende, interrumpir el progreso de una conducta dirigida a una meta. Estos factores pueden ser externos o internos. Los factores externos se componen principalmente por estímulos sensoriales, lo cuales pueden interferir en la selección adecuada de estímulos, memoria o de la acción que se esté realizando. Por otro lado, las influencias

internas incluyen rastros mnésicos de estructuras conductuales previas o de estímulos sensoriales previos y estímulos viscerales, los cuales pudieran contaminar o desorganizar la conducta que se está llevando a cabo (Fuster, 2015).

Actualmente existe evidencia que señala a la corteza prefrontal orbital y medial como estructuras que permiten el control inhibitorio de diversas funciones. En el caso de la memoria, la corteza orbitomedial se encargará de suprimir la interferencia de memorias previas, mientras que la corteza lateral se encargará de la retención en la memoria de elementos relevantes de la conducta. Como se había mencionado anteriormente, la atención tiene un componente de control inhibitorio a su disposición, a lo que algunos estudios apuntan que este control inhibitorio de la atención se origina en áreas del cíngulo anterior adyacentes a la corteza prefrontal orbitomedial. Se ha observado que, en lesiones en la corteza orbitofrontal, las personas muestran alteraciones para inhibir la interferencia de estímulos irrelevantes, lo que se manifiesta como distractibilidad, hiperreactividad e impulsividad. Además de la corteza orbitomedial, existen otras estructuras que están involucradas en este proceso. Se ha sugerido que la corteza orbitomedial genera impulsos inhibitorios a regiones corticales posteriores a partir de los núcleos mediales del tálamo. En el caso de las representaciones motoras, éstas serán suprimidas por impulsos inhibitorios tanto de la corteza orbitofrontal, como de los núcleos de la base. Respecto a otras influencias internas, se ha propuesto que sean suprimidas a partir de impulsos inhibitorios de la corteza orbitomedial hacia el hipotálamo y otras áreas del sistema límbico (Fuster, 2015).

Control inhibitorio en la esquizofrenia

La evaluación del control inhibitorio y sus subprocesos puede ser variado, sin embargo, uno de los paradigmas son las tareas *Stop*, la cual permite la evaluación de la velocidad de los procesos de inhibición conductual y la habilidad para desencadenar de manera efectiva los procesos

inhibitorios. En este paradigma, la evidencia sugiere que existen alteraciones en el desencadenamiento de procesos inhibitorios, aunque los resultados son algo contradictorios ya que otros estudios apuntan a que lo que se encuentra alterado es la velocidad de dichos procesos (Enticott, Ogloff, & Bradshaw, 2008). Otro paradigma que es utilizado es el de la prueba *Stroop Word-Color Interference Test*, en el cual se evalúa el control de la interferencia. En este sentido, los pacientes con esquizofrenia presentan un rendimiento significativamente menor a personas sanas e incluso a personas diagnosticadas con trastorno bipolar con síntomas psicóticos. Los pacientes con esquizofrenia presentan gran dificultad para controlar la interferencia, la que se ve reflejado en el número de errores cometidos y el tiempo empleado en la culminación de la tarea (Ancín, Cabranes, Santos, Sánchez-morla, & Barabash, 2013)

2.2 Velocidad de procesamiento

Según Salthouse (1996), la velocidad de procesamiento (VP) se puede definir como el tiempo de ejecución de una tarea determinada. Es evidente que esta definición da muy poco énfasis en los errores, su efecto potencial de interferencia, y la influencia en otros sistemas cognitivos. De manera tradicional, las tareas de VP evalúan el tiempo que le tomó al sujeto completar la operación mental y la implementación de la respuesta conductual. Cabe destacar que la mayoría de las tareas de VP, se evalúan en conjunto con otros procesos mentales y la ejecución conductual (Cella & Wykes, 2016). Además, existe evidencia que sugiere que la VP es una habilidad compleja y multidimensional formada de un número de subprocessos cognitivos simples (Chiaravalloti, Christodoulou, Demaree, & Deluca, 2003). Un ejemplo de esto es la tarea de codificación de símbolos y dígitos, en la cual los participantes deben sustituir símbolos y dígitos utilizando unas claves bajo una condición temporal. En esta tarea el evaluador infiere la VP a partir del número de respuestas correctas dadas en un periodo de tiempo. Sin embargo, la evidencia sugiere que el

desempeño en esta tarea pudiera relacionarse con habilidades cognitivas más complejas, como la memoria y las funciones ejecutivas (Knowles et al., 2015).

Actualmente existe evidencia de que el funcionamiento cognitivo depende de la actividad sincronizada entre redes neurales distribuidas por el cerebro. Una transferencia de información veloz y eficiente entre regiones cerebrales distantes depende de la sustancia blanca. Es por ello, que la VP de la información se ha propuesto como un recurso cognitivo clave que facilita procesos cognitivos de alto orden al permitir la disponibilidad simultánea de múltiples procesos cognitivos. Se ha encontrado que las diferencias individuales en la VP dependen de las variaciones estructurales en la sustancia blanca, la cual facilita y limita la comunicación entre nodos dentro de las redes cerebrales (Alloza et al., 2016).

Velocidad de procesamiento en la esquizofrenia

Existe evidencia consistente sobre enlentecimiento de la VP en individuos diagnosticados con esquizofrenia. En un meta-análisis se concluyó que los pacientes con esquizofrenia tienen la alteración más severa en la prueba de codificación de dígitos y símbolos que cualquier otra evaluación neuropsicológica (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007). Estas alteraciones en la VP se observan en pacientes con esquizofrenia incluso antes del primer episodio psicótico y se ha asociado con variables clínicas y con la funcionalidad de estos pacientes. Cabe mencionar que estas alteraciones también se encuentran presentes entre familiares (sin diagnóstico de esquizofrenia), de primer o segundo grado, de pacientes con esquizofrenia, lo cual sugiere que existe una vulnerabilidad a un enlentecimiento en la VP y se han considerado tales alteraciones como un endofenotipo de esta enfermedad (Bachman et al., 2010). Estas alteraciones cognitivas son inespecíficas y se han encontrado correlaciones con una variedad de variables clínicas como las actividades de la vida diaria, mantenimiento de empleo y autonomía.

2.3 Creatividad

La creatividad se ha definido de manera tradicional como la habilidad para generar ideas nuevas y originales que tienen un valor o efectividad en un contexto particular. Los procesos creativos implican una serie de habilidades cognitivas que permitirán la innovación y la resolución de problemas (Crabtree y Green, 2016).

La inteligencia creativa es la capacidad para crear nuevas metas, proyectos y planes. Sin embargo, en la creatividad humana no existe el futuro sin un pasado, es por ello, que resulta difícil disociar la inteligencia creativa del funcionamiento de la corteza prefrontal, debido a que esta estructura se encarga de aspectos como la organización temporal de la conducta, lenguaje y razonamiento. La organización temporal se basa en la integración temporal, la cual conlleva no solamente la reconciliación del futuro con el pasado, sino también la construcción del futuro en el pasado. Con otras palabras, conductas futuras, lenguaje y el razonamiento se basan en representaciones generadas en el pasado, en la memoria a largo plazo. Todas las nuevas acciones dentro de estos tres dominios mencionados anteriormente son creadas a partir de representaciones (cognits, memorias) existentes y, por tanto, ninguna acción nueva es concebible sin algún precedente en la experiencia del individuo. El pasado está representado en un sinfín de redes de la corteza anterior y posterior. Dentro de estas redes existentes, la corteza prefrontal crea nuevos planes y, con su ejecución, nuevas experiencias. Estos planes y su ejecución requieren de imaginación, la cual se basa en rehacer antiguos perceptos (cognits perceptuales) al servicio de nuevas formas en los campos artísticos, científicos, sociales, económicos, etc. La imaginación puede ser interpretada como una nueva percepción generada de manera interna a partir de influencias *top-down* de cortezas prefrontales hacia cortezas sensoriales (Fuster, 2015).

El desarrollo de la inteligencia creativa se da a la par de dos fenómenos interrelacionados: un momento de expansión de la habilidad del lenguaje y la maduración de la corteza prefrontal. La maduración de la corteza prefrontal añade niveles nuevos y más elevados al ciclo percepción-acción, abriendo redes corticales más amplias para representar estos niveles más elevados de la acción. Estas representaciones resultan, en mayor medida, de la divergencia de representaciones de niveles más bajos. Las representaciones convergentes incluyen tanto al razonamiento deductivo como el inductivo, lo que lleva a inferencias lógicas, mientras que las representaciones divergentes se encuentran libres de restricciones lógicas, lo que lleva a interpretaciones libres de la realidad a partir de la utilización de la imaginación (Fuster, 2015). En general, las definiciones más aceptadas de pensamiento divergente comparten diversos conceptos como la fluidez, flexibilidad, originalidad y elaboración. Sin embargo, existe un componente clave para comprender este fenómeno y es el papel que juega el control inhibitorio (Crabtree y Green, 2016).

En el proceso creativo, la corteza prefrontal se encuentra influenciada por tres tipos de inputs: (1) inputs provenientes del tallo cerebral y estructuras límbicas; (2) inputs provenientes de cortezas asociativas posteriores; y (3) inputs provenientes de órganos sensitivos. Los inputs provenientes del tallo cerebral, a través de sistemas glutamatérgicos y monoaminérgicos, contribuyen a la corteza prefrontal con señales relacionadas a impulsos biológicos, atención, y recompensa, todas esenciales para el acto creativo. Dentro de los inputs límbicos, aquellos provenientes de la amígdala proveen señales de la valencia motivacional de las asociaciones creativas. Tanto los inputs provenientes del tallo y del sistema límbico afectan las redes prefrontales a través de la corteza orbital, cingulada y prefrontal. Por otro lado, los inputs de la corteza de asociación posterior, a través de asociaciones cortico-corticales, contribuyen a las señales de la corteza prefrontal desde las redes de memoria perceptual que ayudarán en la formación de nuevas redes

ejecutivas. Finalmente, los inputs sensoriales provocarán y modularán la producción creativa bajo el control cognitivo de la corteza prefrontal. Estos inputs pudieran ser esenciales para la iniciación de la producción o, en algún punto, de su curso. No obstante, lo que indudablemente impulsa y guía la corteza prefrontal del artista o científico no es en gran parte lo que viene a través de los sentidos, sino una diversidad de influencias del medio interno y del cúmulo interno de memoria y conocimiento alojado en la neocorteza (Fuster, 2015).

Creatividad y esquizofrenia

En un estudio realizado por Kyaga et al. (2011), se analizó la ocupación profesional de familiares de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión. Este estudio mostró que las personas con trastorno bipolar, al igual que familiares sanos de personas con esquizofrenia, tienen una mayor tendencia a desempeñar una ocupación que se considera creativa (ya sea en el ámbito artístico o científico) en comparación con controles sanos. En el caso de los familiares de un individuo con esquizofrenia, puntuaron más alto respecto a rasgos esquizotípicos en comparación con controles sanos. Cabe destacar, que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia no tuvieron un puntaje significativo en cuanto a realizar una profesión creativa, lo que sugiere que la enfermedad impide la expresión creativa, aunque también se podría asociar a otros factores como la dificultad de los pacientes para mantener un empleo. Otros estudios han demostrado que rasgos esquizotípicos como experiencias perceptuales inusuales y rasgos antisociales, se han asociado positivamente con un mejor pensamiento divergente, por otro lado, rasgos de desorganización del pensamiento se han asociado negativamente con el pensamiento divergente (Crabtree y Green, 2016).

Por otro lado, la búsqueda de esfuerzos creativos asume por implicación que un individuo exhibe un buen desarrollo de su motivación intrínseca y/o la habilidad para demorar la recompensa. En

un estudio realizado por Ahn et al. (2011), observaron que los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar muestra una mayor preferencia para las recompensas inmediatas en lugar de las recompensas demoradas, incluso cuando la recompensa sea mayor. Por lo tanto, es plausible que la regulación de los sistemas de recompensa pudieran ser características necesarias de individuos creativos exitosos. En este sentido, Crabtree y Green (2016) mencionan que las conductas dirigidas a objetivos representan factores que distinguen a los sujetos altamente creativos como aquéllos que pueden regular el sistema de recompensas para continuar en búsqueda de dicho objetivo y mantener la motivación durante el proceso. En el contexto de la esquizofrenia, se han observado déficits severos en el procesamiento de las recompensas, las cuales pudieran estar asociadas con la apatía.

En otro estudio realizado por (Abraham, Windmann, & Mckenna, 2007), se comparó a una muestra de pacientes con esquizofrenia con controles sanos, en diversas tareas que evalúan diferentes componentes del pensamiento creativo. Observaron que los pacientes con esquizofrenia tuvieron peor desempeño en todas las tareas presentadas. Mostraron mayor dificultad para resolver problemas analíticos, para inventar usos únicos o generar diferentes usos para objetos comunes, e inventar objetos que fueran funcionales en una tarea de imaginiería. También mostraron dificultades para expandir conceptos y ser originales cuando intentaban objetos en la tarea de imaginiería.

2.4 Memoria prospectiva

La memoria prospectiva (MP) es un constructo relativamente nuevo. Algunos autores como Wilkins y Baddeley (1978) se refirieron a este proceso como “*recordando recordar (remembering to recall)*” (citado en Cohen & Hicks, 2017). La MP involucra la intención para realizar una acción futura, posteriormente, algunos aspectos del ambiente desencadenarán el recuerdo para finalmente

completar la intención (Cohen & Hicks, 2017). Por su parte, Ellis (1996), describió cuatro fases de la MP: (a) codificación e intención; (b) mantenimiento de la intención en la memoria mientras se realizan otras actividades; (c) inicio de la intención en el momento apropiado; y (d) evaluación del resultado. Se ha vuelto complicado definir este constructo debido a que es un proceso complejo y posee muchos subdominios, además, de que un buen número de procesos cognitivos se han implicado en la MP, dentro de los cuales se incluye la memoria de trabajo, memoria retrospectiva, integración temporal y funciones ejecutivas, entre otras (Cohen & Hicks, 2017). Ellis y Kvavilashvili (2000) mencionan que “la memoria prospectiva nos permite moldear y dirigir nuestros recursos cognitivos en la búsqueda de acciones y planes futuros. Por tanto, es un elemento crítico en el control y coordinación de los procesos cognitivos que subyacen nuestra habilidad para completar muchas de las actividades de la vida cotidiana”. Finalmente, Pink y Dodson (2013) agregan que la definición de MP debe incluir la necesidad de recordar en no realizar una intención en caso de que ésta ya se haya completado (Cohen & Hicks, 2017).

Se supone que las tareas de MP se apoyan tanto en un componente prospectivo como en uno retrospectivo. El componente prospectivo se encarga de que una acción futura se realice una vez que la clave apropiada es encontrada. Por otro lado, el componente retrospectivo se encarga de la habilidad para recordar una intención cuando la clave es detectada. En otras palabras, el componente prospectivo involucra recordar que algo se debe de hacer, y el componente retrospectivo ayuda a recordar aquello que se debía hacer. A pesar de que ambos componentes de la MP están interconectados, éstos son funcionalmente distintos (Cohen & Hicks, 2017). Dentro de las tareas y paradigmas utilizados para evaluar la MP se han diferenciado dos tipos: las tareas basadas en tiempo (p. ej., dar click al botón izquierdo cada 5 minutos); y las tareas basadas en evento (p. ej. dar click al botón izquierdo cada vez que aparezca una figura en la pantalla). A la

realización de estas tareas se han asociado una serie de funciones cognitivas: memoria de trabajo, memoria episódica, memoria retrospectiva, atención, autorregulación de la conducta y la motivación (León, Martínez, Meilán, & Hernández, 2010).

Actualmente ya es muy reconocida la participación de las regiones frontales en la MP, sin embargo, muchas otras regiones se han asociado con este proceso, tales como: núcleos de la base; las vías frontoestriatales; y la corteza prefrontal anterior (León et al., 2010). Algunos estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética funcional (fMRI) sugieren que la corteza prefrontal (CPF) se encuentra activa cuando los sujetos mantienen una intención mientras realizan alguna tarea y cuando los sujetos deben responder a las claves durante la tarea. Cabe destacar, que la parte lateral rostral de la CPF se encuentra más activa durante bloques de ensayos, en los cuales los sujetos mantienen una intención, mientras que la parte rostral medial de la CPF se encuentra menos activa. También se ha reportado que el área lateral de BA 10 es mayor cuando se dan más claves a los bloques (p. ej. 3 claves contra 1 clave). Esto se ha asociado con decremento en el desempeño de una tarea determinada, cuando un sujeto mantiene alguna intención (Cohen & Hicks, 2017).

Memoria prospectiva en la esquizofrenia

Chen et al. (2016) realizaron un estudio donde sometieron a 22 sujetos con esquizofrenia y 25 controles sanos a resonancia magnética funcional mientras realizaban tareas que evaluaban MP. Sus resultados indicaron que los sujetos con esquizofrenia mostraron menor precisión en las tareas de MP basadas en evento en comparación con los sujetos control. Además, los pacientes con esquizofrenia presentaron menor activación en la corteza prefrontal, incluyendo el BA 10, y otras regiones como el giro cingulado anterior, precuneo, giro parahipocampal y putamen. Estos resultados sugieren que las alteraciones de MP en la esquizofrenia se relacionan con áreas

cerebrales que median procesos neurocognitivos como el control atencional, codificación y mantenimiento. Respecto al desempeño de los sujetos con esquizofrenia en diferentes tareas de MP, los resultados son consistentes en que todos los tipos de MP se encuentran alterados. Es cierto que existe discrepancia en los resultados de diferentes estudios respecto a si un componente de la MP se encuentra más alterado que otro. Sin embargo, la mayoría apunta a que la MP basada en tiempo se encuentra más alterada que la basada en evento (Wang, Chan, & Shum, 2018). A pesar de que las alteraciones en MP son muy consistentes, se ha puesto en duda si las alteraciones en otros procesos son causantes de estas fallas o si las alteraciones en MP son primarias. En este sentido, diversos estudios han encontrado que las alteraciones en MP se mantienen incluso después de controlar otros procesos cognitivos, lo que sugiere que las alteraciones en MP son primarias en la esquizofrenia (Ordemann, Opper, & Davalos, 2014).

CAPITULO 3. FUNCIONALIDAD EN LA ESQUIZOFRENIA

Dentro de las primeras definiciones de funcionalidad, se encuentra la realizada por Webster en 1970, quien menciona que la funcionalidad “es aquello que permite a un individuo participar de manera significativa en el contexto de actividades de la vida” (Frattali, 1998), Sin embargo, con el paso de los años esta definición fue cambiando y adoptando diversas posturas. En el año 2001 la OMS, mediante la Clasificación Internacional del Funcionamiento de la Discapacidad y de la Salud (CIF), define funcionamiento como “un término genérico que incluye funciones corporales, estructuras corporales, actividades y participación. Indica los aspectos positivos de la interacción entre un individuo (con una “condición de salud”) y sus factores contextuales (factores ambientales y personales)”. Esta interacción positiva entre los estados de salud y los factores contextuales se

logra gracias a la integridad funcional y estructural de las personas, lo que les permite llevar a cabo las demandas que su contexto le pide (Segovia & Torres, 2011).

En el contexto de la esquizofrenia, diversos estudios apuntan a que la funcionalidad se encuentra alterada, llegando a afectar algunos dominios como las relaciones interpersonales, funcionamiento laboral y funcionamiento en las actividades de la vida diaria. Incluso estos déficits se mantienen en aquellos pacientes que responden de manera adecuada al tratamiento farmacológico y psicosocial (Strassnig et al., 2015). Estas alteraciones en la funcionalidad dificultan que los pacientes con esta enfermedad logren su autonomía y así generen un gasto, tanto económico, como de sobrecarga en los cuidadores primarios y familiares.

Actualmente sabemos que dentro de los signos y síntomas que presentan las personas con esquizofrenia, los síntomas negativos y los déficits cognitivos son los que representan las principales fuentes de disfuncionalidad, llegando a impactar en áreas tales como la autonomía, situación laboral, relaciones interpersonales, entre otras. Cabe destacar, que tanto los síntomas negativos como las alteraciones cognitivas, no muestran una buena respuesta ante el tratamiento con antipsicóticos (Strassnig et al., 2015).

En esta línea, en un estudio realizado por Ventura et al. (2009), concluyeron que tanto los síntomas negativos, como las alteraciones cognitivas predecían las alteraciones funcionales, sin embargo, los síntomas negativos mediaban parcialmente la relación longitudinal entre cognición y funcionalidad, y sugirieron que la cognición tiene efectos tanto directos como indirectos sobre la funcionalidad. Lin et al. (2013), sugirieron que los síntomas negativos median la influencia de la cognición sobre el funcionamiento.

Finalmente, algunos meta-análisis han sugerido que los déficits cognitivos no sociales muestran una menor relación con alteraciones en el funcionamiento social en comparación con la influencia

de la cognición social y que las alteraciones funcionales sociales muestran una menor respuesta a intervenciones sobre funciones cognitivas y de habilidades funcionales, en comparación con las funciones instrumentales y laborales (Strassnig et al., 2015).

CAPITULO 4. JUSTIFICACIÓN

La apatía es uno de los síntomas negativos que más se ha relacionado con alteraciones en la funcionalidad de los pacientes con esquizofrenia, además, si bien se ha postulado que los síntomas positivos y negativos, son categorías diferentes a los síntomas cognitivos, se ha encontrado una relación difusa entre la apatía y las funciones ejecutivas. Por otro lado, actualmente existen diversas herramientas de medición que nos permiten evaluar las funciones ejecutivas desde la conducta integrada, esto quiere decir, que nos permite evaluar cómo se desempeña un sujeto en un contexto virtual que se asemeja a una situación de la vida diaria. Este tipo de evaluaciones ha mostrado mayor sensibilidad para identificar algunas fallas en el día a día del paciente en comparación con algunas otras pruebas neuropsicológicas.

Por lo anterior, se vuelve importante explorar si la relación que existe entre la apatía y el funcionamiento ejecutivo es más evidente con tareas que simulan un contexto determinado. Además, es de gran interés conocer cuál de los dos, si la apatía o el funcionamiento ejecutivo, tiene un mayor peso para explicar las alteraciones en la funcionalidad que presentan los pacientes con esquizofrenia. Esta información será de utilidad para la creación de estrategias terapéuticas específicas que busquen estimular los procesos motivacionales y/o ejecutivos involucrados que pudieran repercutir en la funcionalidad y calidad de vida del paciente.

Finalmente, los datos obtenidos contribuirán al proceso de adaptación y validación del instrumento *Apathy Evaluation Scale*, tanto en su versión clínica como autoaplicada. Asimismo, los datos del presente estudio contribuirán a la adaptación y validación en población mexicana de la tarea virtual *Jansari Assessment of Executive Functions*. Esto es relevante ya que actualmente no contamos con escalas clínicas que nos brinden una medida más profunda de la apatía. Asimismo, la adaptación y validación de una prueba ecológica de funcionamiento ejecutivo será de gran utilidad en la práctica clínica e investigación.

CAPITULO 5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Comparar el nivel de apatía, funcionamiento ejecutivo y funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos.

5.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la apatía en pacientes con esquizofrenia.
2. Comparar los niveles de apatía entre pacientes con esquizofrenia y sujetos control.
3. Evaluar y describir el funcionamiento ejecutivo de pacientes con esquizofrenia con una prueba de realidad virtual.
4. Comparar el desempeño en tareas de funciones ejecutivas de pacientes con esquizofrenia y sujetos control.
5. Evaluar y describir la funcionalidad en pacientes con esquizofrenia
6. Comparar el nivel de funcionalidad entre pacientes con esquizofrenia y sujetos control

7. Evaluar la relación entre apatía, funcionamiento ejecutivo y funcionalidad en pacientes con esquizofrenia.

CAPITULO 6. HIPÓTESIS

H₁ Se encontrarán diferencias significativas en los niveles de apatía, el funcionamiento ejecutivo y la funcionalidad entre el GE y GC.

H₀ No habrá una relación significativa entre los niveles de apatía, el funcionamiento ejecutivo y la funcionalidad en el GE.

H₂ Se encontrará una relación significativa entre los niveles de apatía, el funcionamiento ejecutivo y la funcionalidad en el GE.

H₀ No habrá una relación significativa entre los niveles de apatía, el funcionamiento ejecutivo y la funcionalidad en el GE.

CAPÍTULO 7. MÉTODO

7.1 Participantes

La muestra se conformó por 36 participantes de edades entre 58 y 22 años. De éstos, 24 sujetos formaron el grupo de pacientes con esquizofrenia (GE), los cuales fueron previamente diagnosticados por un psiquiatra y 12 sujetos conformaron el grupo control (GC), que se conformó por sujetos sanos, sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas o neurológicas, pareados en características sociodemográficas (edad, escolaridad y sexo).

Los sujetos del grupo GE fueron reclutados del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” (INPRF), su diagnóstico fue realizado por psiquiatras especializados. El GC estuvo conformado por individuos sanos que fueron reclutados en universidades, y por medios electrónicos y digitales. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado, la cual mencionaba que su participación era voluntaria y que podían retirarse en el momento que así lo decidieran. La investigación cumplió con los principios Básicos Científicos aceptados en las declaraciones sobre Investigación Biomédica en Seres Humanos de Helsinki II (CIOMS, 1993) y fue aceptada por el Comité de Ética de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala y del INPRF (clave SC18086.0).

7.1.1 Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres
- Edad mínima 18 años
- Escolaridad mínima de 6 años
- Que acepten participar en el proyecto y firmen el consentimiento informado

Los criterios de inclusión adicionales para el GE fue tener el diagnóstico de esquizofrenia y estar bajo tratamiento farmacológico.

El criterio de inclusión adicional para el GC fue que tuvieran características sociodemográficas (edad, escolaridad y sexo) similares respecto a los sujetos del GE.

7.1.2 Criterios de exclusión

- Tener algún diagnóstico neurológico o deficiencia intelectual.
- Dependencia al alcohol o drogas, excepto tabaco.
- Problemas auditivos o visuales severos que impidan la evaluación.

Los criterios de exclusión adicionales para el GE fueron: tener diagnóstico adicional de otro trastorno del Eje 1 de acuerdo con el DSM-5 (APA, 2013) y cursar con episodio psicótico al momento de la evaluación.

Los criterios de exclusión adicionales para el GC fue que no presentaran síntomas de enfermedad psiquiátrica en la MINI Entrevista Psiquiátrica Internacional y tener algún familiar de primer grado con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

7.1.3 Criterios de eliminación

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

7.2 Variables

7.2.1 Clasificación

Variable independiente: Diagnóstico con esquizofrenia.

Variables dependientes: niveles de apatía, puntajes en las pruebas neuropsicológicas y puntajes en la escala de funcionalidad.

7.2.2 Definición conceptual

Esquizofrenia: Enfermedad mental crónica, caracterizada por síntomas positivos, negativos, cognitivos y alteraciones en la funcionalidad. Es una de las enfermedades psiquiátricas que genera más discapacidad y demanda una gran cantidad de recursos. Los síntomas positivos se caracterizan por alucinaciones, delirios, pensamiento o lenguaje desorganizado y comportamiento motor anormal. Por otro lado, los síntomas negativos se asocian con deficiencias importantes de

motivación, comunicación verbal y no verbal, afecto y función cognoscitiva y social (Darbà, Minoves, Rojo, Jimenez, & Rejas, 2011).

Apatía: Síndrome conductual observable que consiste en la reducción cuantitativa de conductas voluntarias, autogeneradas y propositivas. Además, se especifica que este cambio es relativo al patrón previo de comportamiento del individuo y debe ocurrir en ausencia de cambios físicos y ambientales (Levy & Dubois, 2006).

Funciones ejecutivas: Son funciones mentales que trabajan en conjunto para dirigir el comportamiento hacia la culminación de planes y logros planteados, facilitando así la resolución de problemas que implican un alto nivel de complejidad para el individuo (Portellano & García, 2014).

Memoria prospectiva: La MP involucra la intención para realizar una acción futura, posteriormente, algunos aspectos del ambiente desencadenarán el recuerdo para finalmente completar la intención (Cohen & Hicks, 2017). Por su parte, Ellis (1996), describió cuatro fases de la MP: (a) codificación e intención; (b) mantenimiento de la intención en la memoria mientras se realizan otras actividades; (c) inicio de la intención en el momento apropiado; y (d) evaluación del resultado.

Creatividad: Habilidad para generar ideas nuevas y originales que tienen un valor o efectividad en un contexto particular. Los procesos creativos implican una serie de habilidades cognitivas que permitirán la innovación y la resolución de problemas (Crabtree y Green, 2016).

Velocidad de procesamiento: El número de respuestas correctas que una persona es capaz de ofrecer en una prueba que requiere una serie de operaciones cognitivas en un tiempo limitado de ejecución (Lahera et al., 2017).

Funcionalidad: Término general para las funciones corporales, las estructuras corporales, la actividad y la participación, que denota los aspectos positivos de la interacción entre una persona (con una afección de salud) y los factores contextuales de esa persona (factores ambientales y personales) (OMS, 2015).

7.2.3 Definición operacional

Esquizofrenia: Diagnóstico emitido por un psiquiatra especializado, basándose en el DSM-5 (APA, 2013), a partir de la presencia de uno o más en los siguientes dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento o lenguaje desorganizado, conducta motora anormal y síntomas negativos. Cada uno con una duración de al menos 1 mes y en donde al menos 1 de los síntomas corresponda con uno de los primeros tres. Estos síntomas, además, no son atribuibles a los efectos de otras enfermedades médicas o debido a el uso de alguna sustancia.

Apatía: Puntuaciones obtenidas en la *AES-CL* y *AES-A*. Las puntuaciones oscilan entre 4 tipos de respuesta, a los cuales se le asignaron valores numéricos; nunca (4), pocas veces (3), algunas veces (2), muchas veces (1). A mayor puntaje más altos son los niveles de apatía.

Funciones ejecutivas: Puntuación obtenida en las escalas de planeación, priorización, selección y adaptación del *JEF*. La escala de planeación está compuesta por una total de 6 puntos, priorización por 4 puntos, selección por 4 puntos y adaptación por 4 puntos. A mayor puntaje se espera un mejor rendimiento.

Memoria prospectiva: Puntuación obtenida en las escalas de memoria prospectiva basada en acción (MP-A), memoria prospectiva basada en tiempo (MP-T), memoria prospectiva basada en evento (MP-E) del *JEF*. Las puntuaciones de estas escalas van del 0 a 4 para cada una de ellas. A mayor puntaje se espera un mejor rendimiento.

Creatividad: Puntuación obtenida en la escala de creatividad del *JEF*. La puntuación varia de 0 a 4 puntos. A mayor puntaje se espera un mejor rendimiento.

Velocidad de procesamiento: Índice obtenido de las 3 subpruebas que lo componen de la *MCCB-MATRICES* (TMT, BACS y fluidez verbal) expresado en puntuaciones T; los puntajes entre 35 y 65 se consideran dentro del promedio y los puntajes por debajo de 35 se consideran como una alteración clínicamente significativa.

Funcionalidad: Puntaje obtenido en la escala *FAST*. Las puntuaciones comprenden de 0 a 4. Un mayor puntaje se asocia con más alteraciones en las diferentes escalas de la funcionalidad.

7.3 Tipo de estudio

El presente estudio es no experimental, transversal, correlacional, comparativo de casos y controles.

7.4 Instrumentos y materiales

Para la evaluación de la sintomatología clínica y la apatía en el GE se utilizó:

- *Apathy Evaluation Scale (AES)* (Marín et al., 1991). Esta escala se desarrolló como un método para medir la apatía como resultado de alguna patología. Es una escala tipo Likert y consiste en 18 ítems relacionados con la apatía, el rango total de puntajes es de 18-72, un puntaje mayor corresponde a más apatía. Se utilizó la versión clínica (*AES-CL*) y la versión autoaplicada (*AES-A*).

- *MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional* (Ferrando, Bobes & Gibert, 2000). Es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10.

- *Escala de Calgary para Depresión en Esquizofrenia* (Addington, 2018). Es una entrevista semiestructurada diseñada para evaluar los síntomas de depresión en sujetos con esquizofrenia.

- *Escala del Síndrome Positivo y Negativo en Esquizofrenia (PANSS)* (Fresán et al., 2005). Con este instrumento se evaluará la intensidad y frecuencia de los síntomas positivos, negativos y generales presentes en los grupos clínicos.

- *Brief Negative Symptoms Scale (BNSS)* (Mané, 2014). Se utilizará este instrumento, en su versión en español, para evaluar la sintomatología negativa.

Para la evaluación neuropsicológica se utilizaron las siguientes pruebas:

- *Jansari Assessment of Executive Functions (JEF)* (Jansari et al., 2014). Es una batería ecológica de realidad virtual que permite evaluar el funcionamiento ejecutivo en un ambiente de oficina. El participante debe jugar el rol de asistente de oficina, por lo que debe cumplir con diferentes tareas que requieren de funcionamiento ejecutivo: inhibición, monitoreo, actualización de la memoria. Se evalúa cada función ejecutiva de acuerdo con el cumplimiento de las tareas y brinda un puntaje promedio del desempeño general del participante.

- *Subescala de velocidad de procesamiento de la MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)* (Nuechterlein & Green, 2006). Es una batería que intenta proveer de una breve evaluación de algunos de los dominios cognitivos más relevantes para la esquizofrenia y otros trastornos relacionados. La subescala de velocidad de procesamiento está compuesta por el Trail Making Test A, BACS-SC y Fluidez verbal.

Para evaluar la funcionalidad se utilizó:

-Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (FAST) (Ribeiro, 2008). Es un instrumento sencillo, de fácil y rápida aplicación (3-6 minutos). Fue desarrollado para la valoración clínica de las limitaciones que presentan los enfermos psiquiátricos. Pretende ser una escala de valoración de dificultades objetivas. Consta de 24 ítems y de 6 subescalas: Autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio.

7.5 Procedimiento

La identificación del grupo GE se llevó a cabo por psiquiatras especializados del INPRF. Se les explicó el objetivo y procedimiento del estudio a los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión. A aquéllos que aceptaron participar en el estudio se les entregó un consentimiento informado y posteriormente lo firmaron. Se realizó una entrevista breve con la finalidad de obtener datos sociodemográficos y de relevancia para el presente estudio (criterios de inclusión/exclusión). Posteriormente, se les aplicó la *AES-CL*, *AES-A*, *Escala de Calgary para Depresión en Esquizofrenia*, *PANSS*, *BNSS*, *FAST*, *MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional*, las tareas que componen el índice de velocidad de procesamiento del *MATRICES-MCCB* y el *JEF*. El grupo control se conformó por individuos sanos, similares en sexo, edad y escolaridad al GE. Fueron contactados en universidades y por medios electrónicos e impresos. Se verificaron los criterios de inclusión y exclusión y se procedió de la misma forma que el GE, a excepción de que no se les aplicó la *Escala de Calgary para Depresión en Esquizofrenia*, *PANSS* y *BNSS*.

7.6 Análisis estadístico

Para los datos sociodemográficos de tipo nominal de ambos grupos, se utilizó chi cuadrada. Para las variables sociodemográficas de tipo escalar, se utilizó *t* de student para muestras independientes.

Para la correlación entre los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y las escalas de apatía y funcionalidad, se utilizó una correlación de Spearman. Posteriormente se realizó una regresión lineal simple para el puntaje total de memoria prospectiva, puntaje total de la AES-CL y el puntaje total del FAST. Además, se realizó una regresión lineal múltiple por pasos para observar el efecto del puntaje total de memoria prospectiva, puntaje total de AES-CL y la subescala de Autonomía del FAST.

Finalmente, para las comparaciones entre los puntajes del GE y el GC en las pruebas neuropsicológicas y escalas de apatía y funcionalidad se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

CAPÍTULO 8. RESULTADOS

En la tabla 1, se observan los datos sociodemográficos de ambos grupos. Se encontraron diferencias significativas en la variable ocupación.

Tabla 1. Resultados del análisis de los datos sociodemográficos para los grupos

Datos demográficos	GE	GC	<i>p</i>
Edad M (DE)	39.25 (11.38)	39.08 (12.01)	.968 _a
Escolaridad M (DE)	12.71 (3.32)	14.75 (3.49)	.097 _a
Sexo N (%)			
Femenino	6 (25%)	5 (41.7%)	.446 _b

Masculino	18 (75%)	7 (58.3%)	
Ocupación N (%)			
Empleado	8 (33.3%)	5 (41.7%)	
Comerciante	2 (8.3%)	0 (0%)	
Estudiante	0 (0%)	1 (8.3%)	.027*
Docente	1 (4.2%)	3 (25%)	
Desempleado	11 (45.8%)	0 (0%)	
Hogar	2 (8.4%)	2 (16.7%)	
Jubilado	0 (0%)	1 (8.3%)	

a: Prueba t para grupos independientes, b: Prueba exacta de Fisher, c: X^2 de Pearson. * $p < 0.05$

8.1 Comparación entre grupos de los puntajes de funcionamiento ejecutivo, apatía y funcionalidad

Las comparaciones entre grupos mostraron diferencias significativas para el puntaje de la AES-CL ($p = .000$) y la mayoría de las subescalas del JEF y FAST, sin embargo, no se encontraron diferencias en la subescala de priorización del JEF, la subescala de finanzas del FAST y el puntaje total de la AES-A ($p = .115$). Todos los resultados se describen en la Tabla 7.

Tabla 2. Comparación entre grupos en el JEF, AESA, AESCL y FAST

Variables	GE	GC	p^a
	Md (R)	Md (R)	
JEF-Planeación	4 (3)	5 (4)	.006**

JEF-Priorización	2 (5)	3 (2)	.753
JEF-Selección	2 (4)	3.5 (2)	.000**
JEF-Creatividad	1 (2)	2.5 (3)	.000**
JEF-Adaptabilidad	0 (4)	2 (4)	.003**
JEF-Memoria prospectiva basada en acción	1 (2)	2 (4)	.001**
JEF-Memoria prospectiva basada en evento	1 (4)	3 (2)	.002**
JEF-Memoria prospectiva basada en tiempo	1(4)	2 (2)	.018*
JEF-Puntuación total	12 (21)	21.5 (13)	.000**
AES-Autoaplicada-Puntuación total	34 (30)	26 (25)	.115
AES-Clínica-Puntuación total	49 (39)	20.5 (19)	.000**
FAST-Autonomía	5 (9)	0 (1)	.000**
FAST-Funcionamiento laboral	8 (14)	0 (8)	.000**
FAST-Funcionamiento cognitivo	6 (13)	1 (2)	.000**
FAST-Finanzas	2 (6)	1 (2)	.114
FAST-Relaciones interpersonales	8 (13)	0.5 (9)	.000**
FAST-Ocio	3 (6)	0.5 (2)	.003**
FAST-Puntuación total	32 (46)	4 (16)	.000**

GE- Grupo de pacientes con esquizofrenia; GC- Grupo control, Md- Mediana, R- Rango JEF- Jansari assessment of Executive Function; AESCL- Apathy Evaluation Scale versión clínica; AESA- Apathy Evaluation Scale versión autoaplicada; FAST-Prueba breve de evaluación del funcionamiento; BNSS-Brief Negative Symptom Scale; PANSS-Positive and Negative Symptom Scale. a- U de Mann-Whitney; * $p < 0.05$; ** $p < .01$, *** < 0.001

8.2 Correlaciones entre funcionamiento ejecutivo, apatía y funcionalidad en el GE

Respecto a los resultados obtenidos de la prueba de Spearman, se obtuvieron las siguientes correlaciones:

Funciones ejecutivas

Se encontraron correlaciones negativas entre el puntaje total del JEF y la subescala cognitiva ($r = -.416, p = .043$), conductual ($r = -.546, p = .006$) y con el puntaje total ($r = -.473, p = .02$) de la AES-CL. También, se encontró una correlación negativa entre el puntaje total del JEF y la subescala de relaciones interpersonales ($r = -.438, p = .047$) y el puntaje total ($r = -.529, p = .014$) del FAST. En la tabla 2 se describen las correlaciones entre las subescalas de JEF y las escalas AES en su versión clínica y auto aplicada, las subescalas del FAST.

Tabla 3. Resultados de las correlaciones entre subescalas del JEF y la AES versión clínica y autoaplicada y el FAST en el GE

Subescalas del JEF		AES- AES-A	FAST- CL	FAST A	FAST- -FL	FAST- FN	FAST- RI	FAST- O	FAST- TOTAL
Planeación	<i>r</i>	.008	-.415*	-.390	-.538*	-.124	-.346	-.175	-.408
	<i>p</i>	.971	.044	.080	.012	.591	.125	.447	.066
Priorización	<i>r</i>	.008	.047	.078	.084	.047	.016	.283	.057
	<i>p</i>	.969	.827	.736	.717	.839	.946	.214	.807
Selección	<i>r</i>	-.072	-.357	-.412	-.091	-.402	-.359	.022	-.364
	<i>p</i>	.737	.086	.064	.695	.070	.110	.924	.105
Creatividad	<i>r</i>	-.571**	-.433*	.066	-.090	-.147	-.389	-.666**	-.245
	<i>p</i>	.004	.035	.775	.699	.526	.082	.001	.284
Adaptabilidad	<i>r</i>	-.140	-.445*	-.589**	-.410	-.255	-.374	-.316	-.536*

	<i>p</i>	.513	.029	.005	.065	.265	.095	.163	.012
Memoria	<i>r</i>	-.076	-.329	-.648**	-.227	-.546*	-.400	.290	-.469*
prospectiva									
acción	<i>p</i>	.724	.116	.001	.322	.011	.073	.202	.032
Memoria	<i>r</i>	-.200	-.482*	-.647**	-.304	-.491*	-.284	.021	-.477*
prospectiva									
evento	<i>p</i>	.348	.017	.002	.181	.024	.212	.927	.029
Memoria	<i>r</i>	-.401	-.353	-.601**	-.399	-.267	-.421	-.229	-.519*
prospectiva									
tiempo	<i>p</i>	.052	.091	.004	.073	.242	.057	.319	.016

JEF- Jansari assessment of Executive Function; AESCL- Apathy Evaluation Scale versión clínica; AESA- Apathy Evaluation Scale versión autoaplicada; FAST-Prueba breve de evaluación del funcionamiento; FAST A- Subescala de autonomía del FAST; FAST FL- Subescala de funcionamiento laboral del FAST; FAST Fn- Subescala de finanzas del FAST; FAST RI- Subescala de relaciones interpersonales del FAST; FAST O- Subescala de ocio del FAST; FAST TOTAL – Puntaje total del FAST. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Apatía

Se encontró una correlación positiva entre la subescala cognitiva de la AES-A y la subescala de ocio ($r = .473, p = .030$) del FAST. Además, se encontró una correlación positiva entre la subescala conductual de la AES-A y la subescala de interacción social ($r = .482, p = .020$) de BNSS.

Por otro lado, se encontró una correlación positiva entre el puntaje total de la AES-CL y las subescalas de autonomía ($r = .680, p = .001$), funcionamiento laboral ($r = .609, p = .003$), finanzas ($r = .730, p = .0001$), relaciones interpersonales ($r = .713, p = .0002$), ocio ($r = .620, p = .003$) y el puntaje total ($r = .828, p = .000004$) del FAST. Se encontró una correlación positiva entre el puntaje total de la AES-CL y la subescala de síntomas negativos ($r = .485, p = .03$) de la PANSS.

Finalmente, se encontró una correlación positiva entre el puntaje total de la AES-CL y las subescalas de anhedonia ($r = .448, p = .032$), interacción social ($r = .600, p = .002$), abulia ($r = .824, p = .000001$), embotamiento afectivo ($r = .570, p = .005$), alojia ($r = .490, p = .018$) y el puntaje total ($r = .664, p = .001$) de la BNSS. En la tabla 3 se describen las correlaciones entre las subescalas de la versión clínica de la AES y las subescalas del FAST, BNSS y PANSS.

Tabla 3. Resultados de las correlaciones entre las subescalas de la versión clínica de la AES y las subescalas del FAST, BNSS y PANSS en el GE

		FAST- A	FAST- FL	FAST- FN	FAST- RI	FAST- O	FAST- TOTAL
AES-CL	<i>r</i>	.533**	.522*	.679***	.593**	.603**	.688***
COG	<i>p</i>	.013	.015	.001	.005	.004	.001
AES-CL	<i>r</i>	.651***	.736***	.539*	.733***	.598**	.811***
COND	<i>p</i>	.001	.000	.012	.000	.004	.000
AES-CL	<i>r</i>	.368	.153	.290	.236	.447*	.322
AFEC	<i>p</i>	.101	.509	.202	.303	.042	.155
AES-CL	<i>r</i>	.680***	.609**	.730***	.713***	.620**	.828***
TOTAL	<i>p</i>	.001	.003	.000	.000	.003	.000

AESCL-Apathy Evaluation Scale versión clínica; FAST-Prueba breve de evaluación del funcionamiento; FAST A- Subescala de autonomía del FAST; FAST FL- Subescala de funcionamiento laboral del FAST; FAST FN- Subescala de finanzas del FAST; FAST RI- Subescala de relaciones interpersonales del FAST; FAST O- Subescala de ocio del

FAS; FAST TOTAL – Puntaje total del FAST. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

8.3 Regresión lineal entre funcionamiento ejecutivo, apatía y funcionalidad en el GE

Debido a que se encontraron correlaciones estadísticamente significativas y consistentes entre el puntaje total de las subescalas de memoria prospectiva (MP-JEF), el puntaje total de la AES-CL y el puntaje de la subescala de autonomía del FAST, se decidió realizar un análisis de regresión lineal múltiple por pasos, para identificar el grado de explicación de las variables independientes (MP total y puntaje total de la AES-CL) sobre la subescala de autonomía del FAST (véase Tabla 5). Así como también conocer el grado de importancia de cada variable sobre el resultado. En este sentido, se encontró un buen ajuste del modelo cuando la variable predictora era la memoria prospectiva ($r^2 = .545$), sin embargo, el modelo tuvo un mejor ajuste cuando se le agregó la variable de apatía ($r^2 = .692$). Cabe destacar que la MP fue la variable que más relevancia tuvo en la ecuación del modelo ($\beta = -.738$; $p = .000$) en comparación con la apatía ($\beta = .428$; $p = .009$).

Tabla 5. El efecto de la memoria prospectiva y la apatía sobre la autonomía (FAST) calculado usando un análisis de regresión lineal multivariado por pasos

Resumen del modelo								
Variables	Estadísticos de cambio				Coeficientes estandarizados		Estadísticos de colinealidad	Durbin-Watson
	R ²	R ² ajustado	Cambio en R ²	Cambio en F (<i>p</i>)	β	<i>p</i>	VIF	
Paso 1^a	.545	.521	.545	.000***				
MP Total					-.738	.000***	1.00	1.464
Paso 2^b	.692	.657	.147	.009**				
AES-CL					.428	.009**	1.24	

FAST-Prueba breve de evaluación del funcionamiento; MP Total= suma de puntajes de las subescalas de memoria prospectiva basada en acción, tiempo y evento; AESCL-Apathy Evaluation Scale versión clínica; β – coeficiente de regresión estandarizado; VIF – Factor de inflación de la varianza.

^a Mp total y AES-CL Total; ^b Mp total y AES-CL Total. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Además, se encontraron correlaciones significativas entre la MP-JEF, AES-CL y la puntuación total del FAST, por lo que se buscó conocer el grado en que la MP y la apatía predicen las alteraciones funcionales en los sujetos con esquizofrenia. Para ello se realizaron dos regresiones lineales simples para conocer, de manera individual, el grado en que la puntuación de MP-JEF y de la AES-CL predecían el puntaje total del FAST. En la Tabla 6 se muestran los resultados de los diferentes análisis de regresión. Se encontró que el puntaje total de la AES-CL ($r^2 = .668$; $\beta = .817$; $p = .000$) explica en mayor medida la varianza del puntaje total del FAST, en comparación con el puntaje total de MP-JEF ($r^2 = .340$; $\beta = -.583$; $p = .005$). Finalmente, se encontró que el modelo que mejor se ajusta es cuando se toma en cuenta el puntaje total del MP-JEF y AES-CL ($r^2 = .668$; $\beta = .817$; $p = .000$). Los resultados previamente descritos tuvieron índices de colinealidad (VIF) muy bajos y los niveles de autocorrelación se encuentran dentro de los límites permitidos tomando en cuenta el índice de Durbin-Watson.

Tabla 6. El efecto de la memoria prospectiva y la apatía sobre el funcionamiento (FAST puntaje total)

Variables	R²	R²	β	F	<i>p</i>	VIF	Durbin- Watson
		ajustado					
Univariada							
MP Total	.340	.306	-.583	9.807	.005**	1.000	2.271
AES-CL	.668	.651	.817	38.268	.000***	1.000	1.295
Multivariada							
AES-CL y MP total	.728	.698		24.137	.000***	1.247	1.243

FAST-Prueba breve de evaluación del funcionamiento; MP Total= suma de puntajes de las subescalas de memoria prospectiva basada en acción, tiempo y evento; AESCL-Apathy Evaluation Scale versión clínica; β – coeficiente de regresión estandarizado; VIF – Factor de inflación de la varianza.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

8. Discusión

El objetivo principal del presente estudio fue comparar el desempeño de pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos en la prueba *JEF* y en la escala *AES* en su versión clínica y autoaplicada. De igual manera, se buscó evaluar la relación entre la apatía, el funcionamiento ejecutivo y la funcionalidad en pacientes con esquizofrenia. Cabe destacar que, a nuestro conocimiento, este es el primer estudio que correlaciona la apatía y diferentes dominios del funcionamiento ejecutivo utilizando una prueba de realidad virtual.

Como se mostró en los resultados, los dos grupos fueron similares en edad, sexo y escolaridad. Sin embargo, los grupos difirieron significativamente en la ocupación. Se observó que el 45.8% de los sujetos del GE no reportan alguna ocupación, mientras que del GC todos los participantes tenían una ocupación formal. Esto es algo que se esperaba, debido a que los pacientes con esquizofrenia presentan disfunción social y laboral significativa, la cual se ha asociado con la presencia de la sintomatología, principalmente los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas (APA, 2013).

En este estudio, se encontraron diferencias significativas entre el GE y el GC en las subescalas y la puntuación total del *JEF*, excepto en la subescala de priorización. En este sentido observamos que la prueba *JEF* es sensible y permite diferenciar entre sujetos sanos y sujetos con esquizofrenia. Además, estos resultados son consistentes con una vasta cantidad de literatura que indica que los sujetos con esquizofrenia presentan alteraciones significativas en el funcionamiento ejecutivo (Knapp et al., 2017; Ancín, Cabranes, Santos, Sánchez-morla, & Barabash, 2013; Bachman et al.,

2010; Ordemann, Opper, & Davalos, 2014; Wang, Chan, & Shum, 2018). Por otro lado, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el GE y GC en los puntajes de la AES-CL. Esto también se esperaba, ya que la apatía es uno de los síntomas nucleares del trastorno (APA, 2013). Cabe destacar que no se encontraron diferencias significativas en el puntaje total de la AES-A. Esto probablemente se puede deber a que los pacientes pudieran presentar dificultades para identificar la presencia y/o el nivel de severidad de los síntomas. En este sentido Rickelman (2009) y Orellana et al (2006) mencionan que los pacientes con esquizofrenia presentan cierto grado de anosognosia o falta de insight y que esta se asocia con alteraciones en el funcionamiento del lóbulo frontal. Finalmente, nuestros resultados son consistentes con las alteraciones en la funcionalidad por parte de sujetos con esquizofrenia como se muestra en otros estudios (Strassing et al., 2015; Chen et al., 2013; Ventura, Helleman, Thames, Koellner, & Nuechterlein, 2009).

En el caso del otro objetivo de esta investigación, se encontró que el puntaje total del JEF se correlacionó negativamente con el puntaje total de la AES-CL. Cabe destacar que nuestros resultados sugieren que el subdominio cognitivo y emocional fueron los que tuvieron una mayor correlación con el puntaje total del JEF. Además, se observó una correlación negativa con la subescala de interacción social y el puntaje total de la BNSS. En este sentido, en un estudio realizado por Faerden et al. (2009), encontraron correlaciones negativas entre el funcionamiento ejecutivo, evaluado a partir de las tareas de números y letras, fluidez semántica y fonológica, con la AES-CL en pacientes con un primer episodio psicótico. También, Konstantakopoulos et al. (2011) encontraron una relación entre apatía y fluidez fonológica, TMT B y con el número de categorías del Wisconsin Card Sorting Test (WCST), ellos sugieren que existe una relación específica entre el funcionamiento ejecutivo y la apatía en la esquizofrenia y que ambas pudieran

representar diferentes manifestaciones del mismo síndrome, donde probablemente compartan un sustrato neural en común. En nuestro estudio, encontramos que las funciones que se correlacionan más fuerte, y con más consistencia a través de las diferentes mediciones de la apatía, son: planeación, creatividad, adaptabilidad y memoria prospectiva.

En el caso del subdominio de planeación del JEF se observó una correlación significativa con la subescala conductual y el puntaje total de la AES-CL. En esta línea, Siddiqui et al. (2019) realizaron un estudio donde buscaron correlacionar diferentes aspectos clínicos, dentro de ellos la apatía, y las funciones ejecutivas, principalmente planeación mediante una prueba de realidad virtual. Ellos encontraron una correlación negativa entre la apatía, evaluada a partir puntaje de apatía de la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* y la AES-CL, y el desempeño en la prueba *Multitasking in the City* (MCT), principalmente en el dominio de “Path Efficiency”, el cual se ha asociado a la ejecución de un plan. Ellos sugieren que existen alteraciones específicas en la ejecución de planes en pacientes con esquizofrenia, y que éstas se relacionan con una disminución de la conducta motivada, incluso más que la planeación por sí misma y otras capacidades cognitivas. Por otro lado, Liemburg et al. (2014) realizaron un estudio donde sometieron a un grupo de pacientes con esquizofrenia y a un grupo control a un estudio de fMRI con una tarea adaptada de la Torre de Londres. Encontraron que la apatía se relacionó con una activación anormal del tálamo y regiones parietales durante la ejecución de la Torre de Londres. Ellos concluyen que la disfunción de las áreas cerebrales relacionadas con la planeación y las conductas dirigidas a objetivos pudieran subyacer la apatía en la esquizofrenia.

En el caso de la relación entre apatía y creatividad, en este estudio se encontró que mayor severidad de síntomas de apatía se correlacionaba con una deficiencia para generar soluciones creativas y resolver un problema. En este sentido, se ha asociado que las personas altamente creativas

presentan una buena motivación intrínseca y/o habilidad de tolerar la demora para las recompensas. Pudiera ser que las conductas dirigidas a metas representan factores que distinguen a los sujetos altamente creativos como aquéllos que son capaces de regular el sistema de recompensas para buscar y mantener la motivación. Algunos hallazgos han sugerido que aquéllos con trastorno bipolar tienen una alta sensibilidad a la recompensa, pero una pobre motivación, por otro lado, las personas con esquizofrenia exhiben déficits mayores en el procesamiento de las recompensas que se pudiera asociar con la apatía (Crabtree & Green, 2016).

Por otro lado, la subescala de adaptabilidad del JEF contiene elementos de diversas funciones ejecutivas, entre ellas solución de problemas y flexibilidad cognitiva. En estas tareas, los sujetos deben cambiar el proyector descompuesto que se encuentra en una sala de juntas, por uno que se encuentra en su oficina cuando se den cuenta de ello, así como también, realizar los ajustes del correo interno cuando el mensajero de la compañía no llega por éste. En este sentido, en ambas tareas los sujetos deben ser capaces de identificar que debe solucionar un problema, aún cuando no se les brinda de manera explícita la instrucción, además, deben ser capaces de encontrar una solución adecuada al problema y llevarla a cabo. En el presente estudio, se encontró una relación entre la subescala de adaptabilidad y el puntaje total del AEC-CL. Nuestros resultados son consistentes con investigaciones previas, que si bien, no han realizado una evaluación de las habilidades de solución de problemas similar a la del presente estudio, sí han encontrado una relación entre los síntomas negativos (incluyendo apatía) y las habilidades de solución de problemas de la vida diaria (Revheim et al., 2006), así como en otras tareas cognitivas que involucran habilidades de solución de problemas, planeación y flexibilidad cognitiva (Siddiqui et al., 2019; Liemburg et al., 2014; Konstantakopoulos et al., 2011).

Respecto a la relación entre memoria prospectiva y apatía, en nuestro estudio encontramos que las tareas de memoria prospectiva basada en evento fueron las que tuvieron una correlación más amplia y consistente con las diversas medidas de apatía, en comparación con las basadas en acción y en tiempo. En este sentido, no se han llevado a cabo estudios donde se correlacione el rendimiento en tareas de memoria prospectiva con la apatía. A pesar de ello, en un estudio realizado por Lam, Lui, Wang, Chan, & Cheung (2013) y otro por Zhou et al. (2012), encontraron que las tareas de memoria prospectiva se correlacionaban con la subescala de síntomas negativos de la PANSS.

Nuestros resultados pudieran apoyar la hipótesis de que el funcionamiento ejecutivo y la apatía comparten redes neuronales. A pesar de que en este estudio no se utilizaron medidas de neuroimagen, los datos obtenidos a través de las pruebas neuropsicológicas nos dan una idea del funcionamiento cerebral. En esta línea, la apatía se ha asociado con alteraciones en la corteza prefrontal, corteza cingulada anterior, corteza motora suplementaria, núcleos de la base y tálamo. En este sentido, las redes frontoestriatales, las cuales están compuestas por el estriado ventral, estriado dorsal, sustancia nigra, núcleo subtalámico y el globo pálido, se han asociado con funciones motoras, funciones ejecutivas, respuestas emocionales y la generación y mantenimiento de conductas dirigidas a objetivos. Existen diferentes caminos a través de los cuales se conectan las estructuras subcorticales con la corteza frontal. Se ha encontrado que 3 estructuras conectan a los núcleos de la base con la corteza prefrontal dorsolateral; corteza cingulada anterior, corteza orbitomedial y la corteza lateral orbitofrontal. Se ha propuesto que una alteración en el funcionamiento de estas redes, ya sea ocasionado por alguna lesión estructural o funcional, conlleva una alteración en el funcionamiento ejecutivo, mecanismos motivacionales y el uso de

información emocional para generar conductas apropiadas (Levy & Dubois, 2006; Bortolon, Macgregor, Capdevielle, & Ra, 2018).

En lo que respecta a la relación entre funcionamiento ejecutivo y la funcionalidad en pacientes con esquizofrenia, en este estudio se encontró que las subescalas del JEF que más se correlacionaban con la funcionalidad fueron las tareas de MP. En esta línea, existe una abundante evidencia de la relación entre la memoria prospectiva y la funcionalidad, en un estudio realizado por Au et al. (2014) encontraron que la memoria prospectiva predecía el nivel de habilidades comunitarias y de funcionamiento. En 2018, Narvaez, Twamley, Mckibbin, Heaton, & Patterson mencionaron que la MP predecía las habilidades financieras y comunicativas, además de que presentaba una relación fuerte con capacidades funcionales. Esto es similar a lo que encontramos en nuestro estudio, ya que las tareas de MP basadas en acción y evento se correlacionaron con la subescala de finanzas del FAST. Además, diversos estudios apuntan a que las alteraciones en MP se asocian con un mal manejo de los medicamentos y una mala adherencia terapéutica (Ordermann et al., 2014; Wang et al., 2018; Lam et al., 2013; Au et al., 2014).

En cuanto a la relación entre la apatía y la funcionalidad en sujetos con esquizofrenia, encontramos la apatía es la variable que más se asocia con las alteraciones funcionales, incluso más que el funcionamiento ejecutivo. Nuestros resultados concuerdan con los encontrados por Foussias et al. (2011); Kiang, Christensen, Remington, & Kapur (2003); Konstantakopoulos et al. (2011). Cabe destacar que esta relación también se encuentra presente en etapas tempranas de la enfermedad (Faerden et al., 2010; Fervaha, Foussias, Agid, & Remington, 2013). Una de las fortalezas del presente estudio fue la utilización de la AES-CL, ya que ésta nos brinda una evaluación específica de la apatía, además, de que logra identificar entre diversos aspectos de la apatía (cognitivo,

conductual y emocional). En este sentido, encontramos que las subescalas cognitivo y conductual fueron las que tuvieron una correlación alta, en comparación con la subescala emocional.

Finalmente, se observó que la apatía es un buen predictor y explica en gran medida la variación de la funcionalidad en pacientes con esquizofrenia. Incluso más que la memoria prospectiva, sin embargo, se observó que la memoria prospectiva explica en mejor medida la variación de la autonomía, aunque esto solo sucede en este dominio del funcionamiento. Nuestros resultados son consistentes con lo encontrado en otros estudios, en donde la apatía es la variable que más explica la funcionalidad en los sujetos con esquizofrenia, incluso en mayor medida que otras variables clínicas y cognitivas (Foussias et al., 2011; Kiang, Christensen, Remington, & Kapur, 2003; Konstantakopoulos et al. 2011).

9. CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo aportan evidencia sobre la relación que existe entre la apatía y el funcionamiento ejecutivo, en donde destacan la relación de la apatía con planeación, creatividad, adaptabilidad y con la memoria prospectiva. Esto se ha asociado a que se comparten redes neurales entre el funcionamiento ejecutivo y la motivación para comenzar y terminar conductas dirigidas a objetivos. También, se encontró que la apatía explica de manera amplia las alteraciones funcionales, sin embargo, la memoria prospectiva aporta más de la varianza explicada para el dominio de autonomía. Los resultados muestran que las evaluaciones neuropsicológicas de realidad virtual son útiles para diferenciar entre el rendimiento de un sujeto sano de alguien con esquizofrenia. Además, de que nos aportan una perspectiva diferente del fenómeno, ya que nos permite evaluar la conducta integrada del paciente en un ambiente cercano a un contexto cotidiano.

11. LIMITACIONES

El presente estudio cuenta con algunas limitaciones que deben ser señaladas. Primero que nada, el tamaño de la muestra para ambos grupos fue pequeña, por lo que los resultados presentados deben ser considerados como preliminares. En este sentido, se planea aumentar el número de la muestra para poder tener un mayor poder estadístico. Otro factor importante para tomar en cuenta fue que tanto el JEF, como la AES no están baremadas para población mexicana, es por ello que se optó por un grupo control pareado para poder realizar las comparaciones. Además de que aún se requiere realizar un análisis factorial exploratorio para identificar si los subdominios de la AES se agrupan, tanto conceptualmente, como estadísticamente. Por ello, se planea realizar la baremación en población mexicana y realizar los análisis estadísticos correspondientes para darle un mayor peso estadístico a los datos presentados.

REFERENCIAS

- Abraham, A., Windmann, S., & Mckenna, P. (2007). Creative thinking in schizophrenia : The role of executive dysfunction and symptom severity, *12*(3).
<https://doi.org/10.1080/13546800601046714>
- Ahn, W., Rass, O., Fridberg, D. J., Bishara, A. J., Forsyth, J. K., Breier, A., ... Donnell, B. F. O. (2011). Temporal Discounting of Rewards in Patients With Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 120*(4), 911–921.
- Alloza, C., Cox, S. R., Duff, B., Semple, S. I., Bastin, M. E., Whalley, H. C., & Lawrie, S. M. (2016). Psychiatry Research : Neuroimaging Information processing speed mediates the relationship between white matter and general intelligence in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 254*, 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.05.008>
- Ancín, I., Cabranes, J. A., Santos, J. L., Sánchez-morla, E., & Barabash, A. (2013). Executive deficits : A continuum schizophrenia e bipolar disorder or specific to schizophrenia? *Journal of Psychiatric Research, 47*, 1564–1571.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.07.008>
- Au, R. W. C., Man, D., Xiang, Y., Shum, D., Lee, E., Ungvari, G. S., & Tang, W. (2014). Prospective memory predicts the level of community living skills in schizophrenia. *Psychiatry Research, 219*(1), 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.055>
- Bachman, P., Reichenberg, A., Rice, P., Woolsey, M., Chaves, O., Martinez, D., ... Glahn, D. C. (2010). Deconstructing processing speed de fi cits in schizophrenia : Application of a parametric digit symbol coding test, *118*, 6–11.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1029>

Barrera P., A. (2006). Los trastornos cognitivos de la esquizofrenia. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria*, 44(3), 215–221. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272006000300007>

Bhattacharya, K. (2015). Cognitive function in schizophrenia: A review. *Journal of Psychiatry*, 18(1), 1–8. <https://doi.org/10.4172/Psychiatry.1000187>

Bortolon, C., Macgregor, A., Capdevielle, D., & Ra, S. (2018). Neuropsychologia Apathy in schizophrenia : A review of neuropsychological and neuroanatomical studies.

Neuropsychologia, 118(September 2017), 22–33.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.033>

Cannon, T. D. (2015). How Schizophrenia Develops: Cognitive and Brain Mechanisms

Underlying Onset of Psychosis. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(12), 744–756.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.09.009>

Cavieres, A. (2005). Funcionamiento cognitivo y calidad de vida en la esquizofrenia. *Revista*

Chilena de Neuropsiquiatría, 43(2), 97–108. [https://doi.org/10.4067/S0717-](https://doi.org/10.4067/S0717-92272005000200003)

[92272005000200003](https://doi.org/10.4067/S0717-92272005000200003)

Cella, M., & Wykes, T. (2016). Understanding processing speed — its subcomponents and their

relationship to characteristics of people with schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*,

18(5), 437–451. <https://doi.org/10.1080/13546805.2012.730038>

Chen, X., Wang, Y., Wang, Y., Yang, T., Li, F., Chen, A., ... Chan, R. C. K. (2016). Neural

Correlates of Prospective Memory Impairments in Schizophrenia. *Neuropsychology*, 30(2),

169–180.

- Chiaravalloti, N. D., Christodoulou, C., Demaree, H. A., & Deluca, J. (2003). Differentiating Simple Versus Complex Processing Speed : Influence on New Learning and Memory Performance, *25*(4), 489–501.
- Chong, T. T. J. (2018). Updating the role of dopamine in human motivation and apathy. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *22*, 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.010>
- Cohen, A., & Hicks, J. L. (2017). *Prospective Memory: remembering to remember, remembering to forget*. Cham: Springer.
- Crabtree, J., & Green, M. J. (2016). Creative Cognition and Psychosis Vulnerability : What ' s the Difference ? *Creativity Research Journal*, *28*(1), 24–32. <https://doi.org/10.1080/10400419.2015.1030305>
- Cuesta, M. J., Peralta, V., Zarzuela, A., & Cuesta, M. (2000). Neuropsicología y esquizofrenia Neuropsychology and schizophrenia. *ANALES Sis San Navarra*, *2323*(1), 51–62.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the Obvious: A Meta-analytic Comparison of Digit Symbol Coding Tasks and Other Cognitive Measures in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *64*(5), 532–542.
- Enticott, P. G., Oglhoff, J. R. P., & Bradshaw, J. L. (2008). Response inhibition and impulsivity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *157*, 251–254. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.04.007>
- Faerden, A., Finset, A., Friis, S., Agartz, I., Ann, E., Nesvåg, R., ... Melle, I. (2010). Apathy in first episode psychosis patients : One year follow up. *Schizophrenia Research*, *116*(1), 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.10.014>

- Faerden, A., Vaskinn, A., Finset, A., Agartz, I., Barrett, E. A., Friis, S., ... Melle, I. (2009). psychosis, 8, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-1>
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2013). Amotivation and functional outcomes in early schizophrenia. *Psychiatry Research*, 210(2), 665–668. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.07.024>
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2015). Motivational deficits in early schizophrenia : Prevalent , persistent , and key determinants of functional outcome. *Schizophrenia Research*, 166(1–3), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.040>
- Foussias, G., Mann, S., Zakzanis, K. K., Reekum, R. Van, Agid, O., & Remington, G. (2011). Prediction of longitudinal functional outcomes in schizophrenia : The impact of baseline motivational de fi cits. *Schizophrenia Research*, 132(1), 24–27. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.026>
- Frattali, C. M. (1998). Assessing Functional Outcomes: An Overview. *Seminars in Speech and Languaje*, 19(3), 209–221.
- Fuster, J. (2015). Overview of Prefrontal Functions: E Pluribus Unum – Coordinating New Sequences of Purposeful Action. In *The Prefrontal Cortex* (Fifth edit, pp. 389–425). London: Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407815-4.00009-X>
- Jansari, A. S., Devlin, A., Agnew, R., Akesson, K., Murphy, L., & Leadbetter, T. (2014). Ecological Assessment of Executive Functions: A New Virtual Reality Paradigm. *Brain Impairment*, 15(02), 71–87. <https://doi.org/10.1017/BrImp.2014.14>
- Josman, N., Elbaz, A., Klinger, E., & Shevil, E. (2009). Using virtual reality to evaluate

executive functioning among persons with schizophrenia : A validity study. *Schizophrenia Research*, 115(2–3), 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.015>

Keefe, R. (2013). Assessment of cognition in schizophrenia treatment studies. En: *Cognitive Impairment in Schizophrenia: Characteristics, Assessment and Treatment* (pp. 231-246). New York: Cambridge University Press.

Kiang, M., Christensen, B. K., Remington, G., & Kapur, S. (2003). Apathy in schizophrenia : clinical correlates and association with functional outcome. *Schizophrenia Research*, 63, 79–88. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00433-4](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00433-4)

Kim, Y. K., Choi, J., & Park, S. C. (2017). A novel bio-psychosocial-behavioral treatment model in schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4). <https://doi.org/10.3390/ijms18040734>

Knapp, F., Viechtbauer, W., Leonhart, R., Nitschke, K., & Kaller, C. P. (2017). Planning performance in schizophrenia patients: A meta-analysis of the influence of task difficulty and clinical and sociodemographic variables. *Psychological Medicine*, 47(11), 2002–2016. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000459>

Knowles, E. E. M., Weiser, M., David, A. S., Glahn, D. C., Davidson, M., & Reichenberg, A. (2015). Archival Report The Puzzle of Processing Speed , Memory , and Executive Function Impairments in Schizophrenia : Fitting the Pieces Together, (5), 786–793. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.01.018>

Konstantakopoulos, G, Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Soumani, A., Papadimitriou, G. N., & Politis, A. M. (2011). Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 133(1–3), 193–198.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.003>

Konstantakopoulos, George, Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Soumani, A.,

Papadimitriou, G. N., & Politis, A. M. (2011). Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *133*(1–3), 193–198.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.003>

Kyaga, S., Lichtenstein, P., Boman, M., Hultman, C., Långström, N., Kyaga, S., ... La, N.

(2011). Creativity and mental disorder: family study of 300 000 people with severe mental disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *199*, 373–379.

<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.085316>

Lam, J. W. S., Lui, S. S. Y., Wang, Y., Chan, R. C. K., & Cheung, E. F. C. (2013). Prospective memory predicts medication management ability and correlates with non-adherence to medications in individuals with clinically stable schizophrenia ☆. *Schizophrenia Research*, *147*(2–3), 293–300. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.010>

León, F. G., Martínez, J. M. A., Meilán, J. J. G., & Hernández, L. M. (2010). Efecto de la emoción sobre la memoria prospectiva : un nuevo enfoque basado en procedimientos operantes The effect of emotion on prospective memory : a new approach based on operant procedures. *Escritos de Psicología / Psychological Writing*, *3*(4), 40–47.

<https://doi.org/10.5231/psy.writ.2010.2112>

Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*, *16*(7), 916–928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>

Liemburg, E. J., Lange, J. J. L. A. S. D., Bais, L., Knegtering, H., Osch, M. J. P. Van, Renken, R. J., & Aleman, A. (2014). Neural correlates of planning performance in patients with

schizophrenia — Relationship with apathy. *Schizophrenia Research*, 1–9.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.028>

Marin, S. (1991). Apathy : Neuropsychiatric Syndrome approach. *Journal of Neuropsychiatry*, 3(3), 243–254.

Narvaez, J. M., Twamley, E. W., Mckibbin, C. L., Heaton, R. K., & Patterson, T. L. (2008).

Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 98(1–3), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.001>

Ohtani, T., Bouix, S., Hosokawa, T., Saito, Y., Eckbo, R., Ballinger, T., ... Kubicki, M. (2014).

Abnormalities in white matter connections between orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex and their associations with negative symptoms in schizophrenia : A DTI study. *Schizophrenia Research*, 157(1–3), 190–197.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.016>

Ordemann, G. J., Opper, J., & Davalos, D. (2014). Prospective memory in schizophrenia : A review. *Schizophrenia Research*, 155(1–3), 77–89.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.008>

Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1228–1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>

Revheim, N., Schechter, I., Kim, D., Silipo, G., Allingham, B., Butler, P., & Javitt, D. (2006).

Neurocognitive and symptom correlates of daily problem-solving skills in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 83(2006), 237–245. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.12.849>

Rickelman, B. L. (2009). Anosognosia in individuals with schizophrenia: toward recovery of

insight. *Issues in Mental Health Nursing*, 25(3), 227–242.

<https://doi.org/10.1080/01612840490274741>

Salthouse, T. A. (1996). The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition.

Psychological Review, 103(3), 403–428.

Selma, H. (2008). Neuropsicología de la esquizofrenia. *Cuaderno De Neuropsicologia*, 2, 79–

134.

Siddiqui, I., Saperia, S., Fervaha, G., Da, S., Jeffay, E., Zakzanis, K. K., ... Foussias, G. (2019).

Goal-directed planning and action impairments in schizophrenia evaluated in a virtual environment. *Schizophrenia Research*, 206, 400–406.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.10.012>

Starkstein, S. E., & Leentjens, A. F. G. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice, 1088–1092. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136895>

Stone, J. M., Erlandsson, K., Arstad, E., Squassante, L., Teneggi, V., Bressan, R. A., ...

Pilowsky, L. S. (2008). Relationship between ketamine-induced psychotic symptoms and NMDA receptor occupancy - A [123I]CNS-1261 SPET study. *Psychopharmacology*, 197(3), 401–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-1047-x>

Strassnig, M. T., Raykov, T., Gorman, C. O., Bowie, C. R., Sabbag, S., Durand, D., ... Harvey, P. D. (2015). Determinants of different aspects of everyday outcome in schizophrenia : The roles of negative symptoms , cognition , and functional capacity. *Schizophrenia Research*, 165(1), 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.03.033>

Veling, W., Moritz, S., & Gaag, M. Van Der. (2014). Brave New Worlds — Review and Update

on Virtual Reality Assessment and Treatment in Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1194–1197. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu125>

Ventura, J., Helleman, G. S., Thames, A. D., Koellner, V., & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia : A meta-analysis ☆. *Schizophrenia Research*, 113(2–3), 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035>

Wang, Y., Chan, R. C. K., & Shum, D. H. K. (2018). Schizophrenia and prospective memory impairments: a review. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(5), 1–22. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1406144>

Woodrow, A., Sparks, S., Bobrovskaja, V., Paterson, C., Murphy, P., & Hutton, P. (2019). Decision-making ability in psychosis : a systematic review and meta-analysis of the magnitude , specificity and correlates of impaired performance on the Iowa and Cambridge Gambling Tasks. *Psychological Medicine*, 49, 32–48.

Zhou, F., Xiang, Y., Wang, C., Dickerson, F., Au, R. W. C., Zhou, J., ... Ungvari, G. S. (2012). Characteristics and clinical correlates of prospective memory performance in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 135(1–3), 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.12.001>