



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

**VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN
HOMBRES Y MUJERES CON ESQUIZOFRENIA**

TESIS

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

PRESENTA:

ADRIANA LETICIA SOSA MILLAN

TUTOR:

DRA. CRISTINA ALEJANDRA MONDRAGÓN MAYA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. JUAN FELIPE SILVA PEREYRA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

DRA. YVONNE GERALDIN FLORES MEDINA
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

DRA. MAYARO ORTEGA LUYANDO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

MA. GUILLERMINA YÁÑEZ TÉLLEZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

LOS REYES IZTACALA, ESTADO DE MÉXICO
JUNIO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Reconocimiento

Al Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología, por el financiamiento otorgado (2018-000068-02NACF-236, CVU 920722) para realizar la presente investigación durante los estudios de Maestría en Psicología, Residencia en Neuropsicología Clínica del Programa de Maestría y Doctorado en Psicología, en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Agradecimientos

Madre, no hay una forma digna para agradecerte suficiente por todo tu apoyo, por cuidarme tanto, por tus palabras de aliento, y todas tus bromas para animarme. Eres la mujer más fuerte y resiliente que conozco, un excelente ejemplo a seguir. Te amo.

A Mamá Fina, porque sin saberlo, has influido mucho en mi crecimiento y en mi trato para con los pacientes. Espero que me disculpes por hacer una maestría en vez de haberme casado.

A Happy, por ser mi mejor amiga y por acompañarme en tantos desvelos escolares durante tus 17 años. Gracias por dejarme ser tu humana y por enseñarme a ser leal, paciente y comprensiva.

A Ale, por ser la mejor tutora ever. Gracias por por tu dedicación, por todas las horas invertidas, por las prórrogas (sorry), y por haberte convertido en mi lóbulo frontal en lo que respecta a la tesis.

A mi comité tutor: a la Dra. Yvonne, por ser tan humana conmigo, por compartirme sus vastos conocimientos, y por todos sus memes en los que me etiquetó; a la Dra. Guille, por su infinita paciencia, por su confianza y sus enseñanzas; a la Dra. Mayaro por siempre guiarnos y brindarnos sugerencias con un excelente sentido del humor y empatía.

A mis queridos neurohomies, por hacer de la maestría la mejor experiencia.

A Verónica y a Edgar, por estar siempre presentes y animarme en los días feos. Los quiero mucho.

Por último, al Instituto Nacional de Psiquiatría, a todas mis sedes de rotación, y a todos los pacientes y familiares que me brindaron su tiempo y su confianza.

CONTENIDO

RESUMEN	6
1. CAPÍTULO I. Generalidades.....	7
1.1. Antecedentes	7
1.2. Definición y epidemiología.....	12
1.3. Criterios diagnósticos actuales de la esquizofrenia	13
2. CAPÍTULO II. Causas y características de la esquizofrenia.....	14
2.1. Etiología de la esquizofrenia.....	14
2.2. Neurobiología y fisiopatología de la esquizofrenia	17
2.3. Neuroanatomía.....	23
2.4. Neuropsicología de la esquizofrenia.....	24
3. CAPÍTULO III. Velocidad de procesamiento en la esquizofrenia	30
4. CAPÍTULO IV. Dimorfismo sexual	34
4.1. Diferencias clínicas entre sexos en la esquizofrenia.....	34
4.2. Diferencias cognitivas entre sexos.....	36
4.3. Diferencias específicas entre sexos en la esquizofrenia	37
4.4. Velocidad de procesamiento en hombres y mujeres con esquizofrenia	39
5. Planteamiento del problema.....	40
5.1. Justificación y planteamiento del problema.....	40
5.2. Pregunta de investigación	41
5.3. Objetivos	42
5.3.1. Objetivo general	42
5.3.2. Objetivos específicos.....	42
6. HIPÓTESIS	42
7. MÉTODO.....	43
7.1. Participantes.....	43
7.2. Instrumentos.....	43
7.3. Procedimiento	45
7.4. Análisis de datos	45
8. RESULTADOS.....	46
8.1. Comparación entre grupos de los puntajes de los subcomponentes de velocidad de procesamiento	47

8.2.	Comparación entre grupos de los puntajes de síntomas clínicos y funcionalidad.	49
8.3.	Correlaciones entre los puntajes de los subcomponentes de la velocidad de procesamiento, los dominios cognitivos, los síntomas clínicos, la funcionalidad y los datos demográficos	50
9.	DISCUSIÓN.....	57
10.	ALCANCES, LIMITACIONES Y SUGERENCIAS.....	64
11.	CONCLUSIÓN.....	64
	REFERENCIAS.....	66

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno heterogéneo cuya presentación clínica y cognitiva puede diferir entre hombres y mujeres. Dado que uno de los principales déficits cognitivos del trastorno es en la velocidad de procesamiento (VP), el objetivo principal de este estudio fue comparar el dominio de VP y sus subcomponentes: procesamiento de respuesta, precisión, y velocidad psicomotora entre hombres y mujeres con esquizofrenia, y explorar la asociación de dichos subcomponentes con las variables clínico-demográficas. Se reclutaron 36 hombres y 20 mujeres con esquizofrenia, mismos que fueron valorados con la Escala del Síndrome Positivo y Negativo en Esquizofrenia para determinar la severidad de los síntomas; la Escala Breve de Funcionamiento para el dominio de funcionalidad; y con la *MATRICES Consensus Cognitive Battery*, para la evaluar la cognición y los subcomponentes de la VP. Las mujeres presentaron mejor ejecución que los hombres en los subcomponentes de procesamiento de respuesta y precisión, pero tuvieron menor velocidad psicomotora. En el grupo de hombres se encontraron correlaciones entre escolaridad y funcionalidad con procesamiento de respuesta; y entre funcionalidad y precisión. En el caso de las mujeres, la edad y la duración de la enfermedad se asociaron a la velocidad psicomotora. Finalmente, la sintomatología positiva se relacionó con la precisión en ambos grupos. Las diferencias asociadas al sexo con respecto al rendimiento de la VP y las correlaciones clínicas observadas implican que hombres y mujeres pueden diferir en la conectividad de las redes cerebrales, lo que resulta en discrepancias en el rendimiento del procesamiento de la información. Estas diferencias podrían explicar los patrones disfuncionales específicos de la VP y sus subcomponentes observados entre hombres y mujeres.

1. CAPÍTULO I. Generalidades

1.1. Antecedentes

La esquizofrenia es una entidad nosológica cuyos primeros intentos formales de descripción y clasificación del trastorno se realizaron entre los siglos XIX y XX y, desde ese entonces, no ha habido época en que no hubiese controversia sobre la naturaleza de los trastornos psicóticos, aunque en ciertos periodos se ha aceptado algún tipo de ortodoxia (Lemos et al., 2015), mismos que se mencionarán a continuación.

En 1860, el psiquiatra francés Benedict Augustin Morel introdujo el término *démence précoce* (demencia precoz) en su *Traité des maladies mentales* (Tratado de Enfermedades Mentales), el cual utilizó para desarrollar el concepto de “locura hereditaria”, que se caracterizaba principalmente por la pérdida de facultades mentales en personas jóvenes. Así, las descripciones de Morel se mantuvieron apegadas a un marco estricto de degeneracionismo, sin aislar una entidad clínica en particular (Novella & Huertas, 2010).

Décadas más tarde, el psiquiatra alemán Emil Kraepelin planteó clasificar la psicosis en una dicotomía basada en el patrón sintomatológico (Abel & Nickl-Jockschat, 2016). Para esta clasificación retomó el término moreliano *dementia praecox* y lo utilizó para identificar pacientes con mal pronóstico, deterioro de inicio temprano, alucinaciones e ideas delirantes (Sadock & Sadock, 2009); mientras que hizo uso del término *manisch depressives Irreseyn* (locura maniaco-depresiva) para referirse a pacientes con los síntomas clínicos antes mencionados pero con mejor pronóstico y que, además, presentaban simultáneamente distintos trastornos afectivos (Abel & Nickl-Jockschat, 2016).

Asimismo, para formalizar y completar la categoría de la *dementia praecox*, Kraepelin dividió la entidad nosológica en tres subcategorías. Para ello, empleó los términos de *hebefrenia* y *catatonia*, que eran procedentes de las descripciones realizadas por Edward Hecker y Karl Ludwig Kahlbaum respectivamente; reunió ambos cuadros clínicos y los denominó *Verblödungsprocesse* (procesos de deterioro), con los que pretendía diferenciar las formas evolutivas de la *dementia praecox*: la primera, una forma progresiva de deterioro permanente más o menos profundo; la segunda, forma que cursaba con síntomas de estupor, negativismo, hipersugestionabilidad, tensión muscular, estados de excitación, estereotipias e impulsividad, llevando eventualmente a un deterioro mental con o sin remisión (Kraepelin & Defendorf, 1907; Novella & Huertas, 2010).

De acuerdo con las descripciones de Kraepelin (1907), tanto en la forma hebefrénica como en la catatónica de la enfermedad, podía presentarse sintomatología delirante, sin embargo, ésta era de poca duración y con remisión al poco tiempo de inicio. Por ello, para clasificar y definir los cuadros clínicos caracterizados por alucinaciones y delirios persistentes, con deterioro más o menos rápido y estado de consciencia relativamente conservado, introdujo el término de *dementia paranoides*, también retomado de Kahlbaum. Posterior a ello, Kraepelin añadió el término *paraphrenia* para definir un cuadro similar a la *dementia paranoides*, pero con ideaciones delirantes más ricas y elaboradas, con mayor preservación del afecto, emoción y de aspectos volitivos, y con menos deterioro de la personalidad (Freitas et al., 2016).

Desde esas primeras descripciones formales, las diferencias clínicas entre sexos fueron llamativas. En su libro *Psychiatrie; ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, Kraepelin reportó que el 64% de los casos con la enfermedad en su forma hebefrénica eran

hombres, mientras que en las formas catatónica y paranoide predominaban los casos en mujeres. No obstante, en estudios posteriores se reportó que en las formas hebefrénica y catatónica predominaban los casos en hombres, mientras que en la forma paranoide al menos el 69% de los casos se presentaban en mujeres (Kraepelin & Defendorf, 1907). Más tarde, Kraepelin reportó 1054 casos de demencia praecox, en los cuales los hombres presentaban una edad media de inicio 2.2 años antes que las mujeres, además de que el porcentaje acumulativo de hombres que enfermaban cada lustro era mayor (Loranger, 1984).

De acuerdo con Green & Harvey (2014), las descripciones realizadas por Kraepelin no se limitaron a aspectos clínicos psiquiátricos, sino que también reportó que este grupo de pacientes presentaba anormalidades en el proceso atencional, mismas que se encontraban caracterizadas por una pérdida de la capacidad e iniciativa de mantener la atención durante un periodo determinado, así como también una atracción irresistible hacia estímulos externos casuales. Son precisamente estos hallazgos los que dieron reconocimiento, al menos de forma implícita, a la presencia de alteraciones cognitivas en el trastorno, logrando establecer los precedentes de la disfunción cognitiva que años después se ha consolidado como una característica propia de la esquizofrenia (Abel & Nickl, 2016; Manoach, 2017).

Más tarde, en 1908, el psiquiatra alemán Eugen Bleuler introdujo el término “esquizofrenia” mientras brindaba una lectura en un congreso en la *Deutscher Verein für Psychatrie* (Asociación Psiquiátrica Alemana en Berlín). En su plática, Bleuler argumentó que el cuadro clínico asociado a la *dementia praecox* no se relacionaba con la demencia ni la precocidad, y enfatizó que la división del funcionamiento psíquico era una característica esencial del padecimiento (Maatz et al., 2015), lo que le llevó a implementar el neologismo

“esquizofrenia”, formado a partir del verbo griego *schizein*, indicando división o escisión, en conjunto con otra palabra griega, *phren*, que significa mente, alma o espíritu (Yeragani et al., 2012; Fusar-Poli & Politi, 2008).

Además, Bleuler explicó que algunos de sus motivos para modificar el principio de pronóstico de Kraepelin yacían en sus hallazgos epidemiológicos y de la evolución de los pacientes. Pese a ello, Bleuler deseaba mantener la unidad nosológica del grupo de pacientes identificados con *dementia praecox*, e incluso compartía la suposición de Kraepelin acerca de la existencia de un proceso patológico físico subyacente que la ciencia de su época aún no podía identificar (Maatz et al., 2015).

En consecuencia, Bleuler propuso criterios alternativos, organizando la sintomatología en torno a dos distinciones dicotómicas: por un lado, los síntomas centrales y síntomas accesorios; por otro, los síntomas primarios y secundarios. Los síntomas centrales fueron considerados como aquellos que están presentes en cualquier caso de esquizofrenia, haciendo referencia a asociaciones anormales, comportamiento y pensamientos autistas, ambivalencia y afecto anormal; por su parte, los síntomas accesorios se caracterizaban por la presencia de alucinaciones e ideas delirantes, que podían ocurrir o no. Al respecto, Bleuler consideraba que, dependiendo de la capacidad de adaptación del individuo ante los síntomas principales y las circunstancias ambientales, el proceso patológico podía conducir a los síntomas accesorios (Maatz et al., 2015).

Por otra parte, la distinción entre síntomas primarios y secundarios pretendía hacer referencia a la etiología y a la patogénesis. Se describió que los síntomas primarios eran causados directamente por el proceso de enfermedad neurobiológica, mientras que los síntomas secundarios se consideraron reacciones de la psique a los síntomas primarios

perturbadores (Yeragani et al., 2012). Del conjunto de síntomas mencionados, la alteración de las asociaciones fue el único síntoma que Bleuler consideró tanto básico como primario y, por tanto, podía describirse como el síntoma central en la concepción bleuleriana de la esquizofrenia (Bleuler, 1919, como se citó en Maatz et al., 2015).

Es preciso mencionar que, en sus estudios, Bleuler también enfatizó algunas diferencias referentes al sexo, reportando que la media de edad de inicio de los pacientes hombres era 3.7 años antes que en el caso de las mujeres. También describió que una mayor cantidad de mujeres enfermaban después de los 40 años a comparación de los hombres, y especuló que la diferencia podía deberse a la influencia del climaterio (Loranger, 1984).

Así, aunque los componentes esenciales del concepto clínico de la esquizofrenia habían quedado medianamente establecidos con base en las obras de Kraepelin y Bleuler, todavía había preocupaciones acerca de la especificidad y la confiabilidad (Andreasen, 1995; Novella & Huertas, 2010). La aportación de Hughlings Jackson, un importante neurólogo del siglo XIX, tuvo un rol fundamental y se consideró una influencia que brindó solidez al concepto clínico, ya que a partir de sus premisas es que se construyen los conocidos síntomas positivos y negativos. Jackson parte de modelos que organizaban el cerebro en capas, siendo las porciones profundas más primitivas y las superficiales más complejas. Con ese supuesto, aplicó el mismo modelo a la psicosis, sugiriendo que los síntomas positivos (como delirios y alucinaciones) representaban un fenómeno de liberación, es decir, eran síntomas que emergían cuando se perdía un regulador cortical más complejo, causando que la actividad de un nivel más bajo se desbloqueara. De igual modo, estableció que los síntomas negativos, como afecto embotado o alteraciones en la volición, representaban una pérdida difusa o generalizada de centros complejos. A partir de ese

estudio, las investigaciones subsecuentes exploraron la sintomatología retomando los conceptos jacksonianos (Andreasen, 1995).

Posteriormente, el esfuerzo de la comunidad médica se intensificó, haciendo análisis exhaustivos de la psicopatología de la esquizofrenia con la finalidad de identificar signos y síntomas que permitiesen un diagnóstico más circunscrito y fiable. Lo anterior, llevó a la realización de diversas clasificaciones y observaciones del trastorno, tales como la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) (Novella & Huertas, 2010).

1.2. Definición y epidemiología

Actualmente, la OMS (2016) define la esquizofrenia como un trastorno mental grave que se caracteriza por una distorsión del pensamiento, la percepción, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta.

La prevalencia e incidencia del trastorno varía dependiendo de la zona y de los criterios diagnósticos utilizados, a menudo se estima que es del 0.5% al 1% de población mundial (aproximadamente 21 millones de personas) que desarrollan el trastorno, de las cuales 12 millones son hombres y 9 mujeres (Blackman & MacCabe, 2020).

En general, las personas con esquizofrenia suelen tener una esperanza de vida menor al resto de la población. En algunas revisiones sistemáticas se ha reportado que las principales causas son el suicidio en estadios tempranos de la enfermedad y las enfermedades cardiovasculares en periodos más tardíos (Kahn et al., 2015).

1.3. Criterios diagnósticos actuales de la esquizofrenia

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5 (DSM 5) define los trastornos psicóticos como síndromes clínicos más que como enfermedades, que se diferencian entre sí por su duración, perfil de síntomas, la relación entre síntomas psicóticos y episodios del estado de ánimo, y su etiología.

Los criterios diagnósticos de la esquizofrenia descritos en el DSM 5 (APA, 2013) son:

- A. Síntomas característicos: Dos o más de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser 1, 2 o 3:
 - 1. Delirios.
 - 2. Alucinaciones.
 - 3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
 - 4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
 - 5. Síntomas negativos (expresión emotiva disminuida, abulia).
- B. Durante un periodo significativo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento se ve afectado en uno o más ámbitos, tales como en el laboral, en las relaciones interpersonales o el cuidado personal.
- C. Los signos continuos del trastorno persisten un mínimo de seis meses, incluyendo al menos un mes de síntomas que cumplan el criterio A.
- D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas.
- E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica.

- F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autista o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones son notables, además de que los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia también están presentes durante mínimo un mes.

2. CAPÍTULO II. Causas y características de la esquizofrenia

2.1. Etiología de la esquizofrenia

Se han identificado diversos factores que influyen en la patogénesis y el curso de la esquizofrenia, siendo éstos principalmente de índole genética, ambiental, y social, así como la interacción entre éstos (Blackman & MacCabe, 2020; Kahn et al., 2015).

El componente genético ha sido uno de los más estudiados en las últimas décadas; los datos obtenidos en las investigaciones con gemelos monocigóticos indican rangos de concordancia de hasta el 50% y una estimación de heredabilidad del trastorno del 80%. A la fecha no se ha restringido un gen específico como causa de la esquizofrenia, pero se ha planteado que es una entidad altamente poligénica cuyo origen recae en los diversos alelos de riesgo con tamaño del efecto pequeño que se encuentran relacionados con las características del trastorno (Blackman & MacCabe, 2020; Kahn et al., 2015; Owen et al., 2016).

Esto ha sido confirmado durante las últimas dos décadas gracias a los estudios de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés), que han identificado

aproximadamente 108 loci genéticos distintos que confieren riesgo para desarrollar el trastorno (Blackman & MacCabe, 2020; Owen et al., 2016).

Entre los principales genes cuyos polimorfismos se han asociado a la génesis de la esquizofrenia se encuentran: (1) genes relacionados con el desarrollo de la corteza (NRG1, PRODH, DISC1, etc.); (2) genes involucrados en la transmisión del glutamato (DTNBP1), DAOA, RGS4, etc.); y (3) genes que inhiben las vías de señalización intracelular, que se activan mediante estrés (DISC1, PDE4B, RGS4, COMT, etc.) (Blackman & MacCabe, 2020; Fuster, 2015; Owen et al., 2016).

Por otra parte, ha sido de gran interés el estudio de los factores ambientales y la forma en la que éstos interactúan con las características genéticas. Se ha descrito ampliamente que los individuos que presentan exceso de complicaciones prenatales (p. ej. infecciones, estrés y desnutrición, etc.) y perinatales (p. ej. bajo peso al nacer, nacimiento prematuro, parto prolongado, hipoxia neonatal etc.) tienden a presentar mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia (Blackman & MacCabe, 2020; Kahn et al., 2015; Owen et al., 2016). Resulta interesante que también se ha observado una relación en la cual las personas nacidas entre invierno y primavera cursan con mayor riesgo de presentar el trastorno (del 7 al 10%), probablemente debido a una mayor exposición materna a infecciones respiratorias, malnutrición, deficiencia de ácido fólico y vitamina D durante los meses de invierno (Kahn et al., 2015).

También se ha considerado de importancia el vivir en áreas urbanas, pues implica un riesgo dos veces mayor de padecer esquizofrenia en comparación con los entornos rurales, especialmente cuando la inmersión del individuo se da en sitios urbanos con menor cohesión social y más desventajas sociales. Los aspectos migracionales y étnicos son otros

factores considerados de importancia, ya que se ha observado que el riesgo de desarrollar esquizofrenia es mayor en migrantes cuyo origen étnico es distinto al del país al que migran. Por otro lado, se ha reportado que el riesgo se reduce entre los grupos étnicos minoritarios que viven en áreas con una mayor densidad de su propio grupo étnico. Todas estas teorías tienen en común la exposición de los sujetos a ambientes altamente estresantes, razón por la cual debe considerarse estos factores medioambientales bajo dicho paradigma (Blackman & MacCabe, 2020; Kahn et al., 2015).

Para explicar cómo es que interactúan los factores previamente mencionados surge una de las teorías más aceptadas acerca del origen de la esquizofrenia, el modelo del neurodesarrollo y epigenética, que plantea que el trastorno resulta de la combinación a nivel molecular y de distintos genes que permanecen clínicamente silentes hasta que interaccionan con estresores ambientales que causan activación de estos genes alterados o la inactivación de genes que deben permanecer activos, causando un desarrollo anormal de las conexiones cerebrales (Stahl, 2013).

Estas premisas se relacionan íntimamente con el modelo de diátesis-estrés, que explica y aborda la etiología de la esquizofrenia dando cuenta de la compleja interacción que ocurre entre los factores genéticos y los ambientales, donde la vulnerabilidad alude a las características predisponentes y antecedentes, mientras que el riesgo se refiere a los factores ambientales que están vinculados con el aumento de la probabilidad de que se exprese el trastorno (Lemos et al., 2015).

Es por ello que la disfunción puede darse a partir de interacciones de déficits dados en el nacimiento o durante el desarrollo y la maduración, por ejemplo, anormalidades en las espinas dendríticas y patología axonal, fallas en la mielinización, alteración en apoptosis o

poda sináptica excesiva, cortisol elevado, que a su vez causen el desenmascaramiento de vulnerabilidades genéticas (Cannon, 2015).

Dependiendo de la dirección en la que se mire, se han formulado diversas hipótesis para explicar la gama de etiologías de la esquizofrenia, la mayoría derivadas de los hallazgos fisiopatológicos de la expresión clínica y de los resultados de los tratamientos (Lemos, et al. 2015).

2.2. Neurobiología y fisiopatología de la esquizofrenia

Han surgido diversas explicaciones acerca de las causas neurobiológicas y fisiopatológicas de la esquizofrenia, sin embargo, en este escrito se mencionarán las teorías más prominentes, que lejos de ser mutuamente excluyentes, se relacionan por sus sistemas y procesos implicados.

- Hipótesis de la dopamina

El rol de los sistemas dopaminérgicos en la fisiopatología y tratamiento en la esquizofrenia ha sido sujeto a diversas investigaciones, mismas que se remontan a mediados del siglo XX, cuando Jean Delay y Pierre Deniker descubrieron por casualidad los efectos antipsicóticos de la *clorpromazina*, un sedante quirúrgico utilizado en esa época. Ese descubrimiento fue parteaguas de la realización de múltiples estudios subsecuentes, destacando los hallazgos de Carlsson y Lindqvist en 1963, quienes reportaron que la acción antipsicótica de la *clorpromazina* y de un nuevo fármaco llamado *haloperidol*, se relacionaba con el bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂, lo que llevó a proponer la

hiperactividad de la transmisión dopaminérgica como causa de los síntomas positivos presentes en la esquizofrenia (Abel & Nickl, 2016; Abi & Moore, 2003; Stahl, 2018).

Esta teoría dopaminérgica clásica se limitaba a explicar la presencia de los síntomas positivos, pues únicamente consideró las regiones subcorticales en las que se localiza el receptor D₂, dejando de lado la fisiopatología de los síntomas negativos en el trastorno. No obstante, la creciente conciencia de la importancia de los síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia y su resistencia a los fármacos antagonistas del receptor D₂, llevó a los investigadores a reformular la hipótesis inicial (Abi & Moore, 2003).

Las evidencias obtenidas con técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés), permitieron integrar a la teoría original el compromiso del córtex prefrontal, cuyo funcionamiento es modulado por la transmisión dopaminérgica de receptores D₁, el principal receptor dopaminérgico en la neocorteza. Así, se propuso que el déficit en las proyecciones dopaminérgicas corticales podría explicar parcialmente los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas (Abel & Nickl, 2016; Abi & Moore, 2003; Lajtha, 2009). En la Tabla 1 se muestran los tipos de receptores dopaminérgicos.

Tabla 1
Tipos de receptores dopaminérgicos

Familia de receptores	Tipo de receptores	Estructura asociada
D1	D1	Distribuidos en la neocorteza de forma generalizada; mayor concentración en cuerpo estriado
	D5	Hipocampo y corteza entorrinal
D2	D2	Concentración en cuerpo estriado
	D3	Localizados en cuerpo estriado, con mayor concentración en el estriado ventral (núcleo accumbens)
	D4	Ubicados en la corteza prefrontal e hipocampo

Traducido de Lajtha, 2009

La descripción de esta gran variabilidad de los receptores dopaminérgicos y su intrincada distribución amplió las premisas de la hipótesis, y los descubrimientos se convirtieron en la base para sustentar que los síntomas de la esquizofrenia son resultado de hiperreactividad dopaminérgica, ya sea por un exceso de dopamina o por una hipersensibilidad a ella debido a un número elevado de receptores, en las proyecciones mesolímbicas, y el déficit de la transmisión dopaminérgica en las proyecciones mesocorticales (Abi & Moore, 2003; Gelder, 2009; Stahl, 2018).

En la Tabla 2 se pueden observar las vías o proyecciones dopaminérgicas que explican parte de la sintomatología de la esquizofrenia (Stahl, 2013):

Tabla 2
Vías dopaminérgicas

Vía	Origen y destino	Función
Vía mesolímbica	Del área tegmental ventral del mesencéfalo a estructuras límbicas (núcleo accumbens, septum, hipocampo y amígdala)	Participa en conducta emocional, motivación, placer y recompensa. La hiperactividad en la vía podría ser la causante de los síntomas positivos; el déficit en la vía puede ser la causa de los síntomas negativos
Vía mesocortical	Del área tegmental ventral del mesencéfalo a la corteza prefrontal (CPF)	CPF dorsolateral: Regulación cognitiva y ejecutiva CPF ventromedial: Regulación afectiva El déficit en esta vía podría ser causa de los síntomas negativos
Vía nigroestriatal	De la sustancia negra del mesencéfalo a núcleos basales	Regulación del movimiento. Relativamente conservada en la esquizofrenia
Vía tuberoinfundibular	De neuronas dopaminérgicas del hipotálamo a porción anterior de la glándula pituitaria	Inhibir producción de prolactina. Relativamente conservada en la esquizofrenia
Vía talámica	De la sustancia gris periacueductal, mesencéfalo ventral a los núcleos hipotalámicos y al núcleo lateral parabraquial	Mecanismos de sueño y del despertar. Relativamente conservada en la esquizofrenia

Traducido de Stahl (2013)

- Hipótesis de disfunción glutamatérgica

Al menos durante 20 años, la hipótesis que mejor explicaba la fisiopatología de la esquizofrenia se centró en los mecanismos farmacológicos de los antagonistas dopaminérgicos y, aunque la hipofunción dopaminérgica paradójica podía explicar hasta cierto punto la presencia de los síntomas negativos, los planteamientos de esta hipótesis parecían limitarse exclusivamente a los síntomas positivos. Asimismo, el tiempo que tardaban los fármacos antagonistas dopaminérgicos en producir su efecto completo (días o semanas) sugería que el mecanismo de acción de la dopamina era indirecto. Debido a lo anterior, resultó necesario considerar la presencia de otros mecanismos de acción subyacentes (Coyle, 1996).

Como ya se describió previamente, en la esquizofrenia se encuentran comprometidas diversas áreas del cerebro, tales como la corteza cerebral, hipocampo, la porción anterior del cíngulo, el área prefrontal, la amígdala, el núcleo accumbens, el cuerpo estriado y el tálamo. Todas estas estructuras se vinculan por una característica común: el sistema neuronal excitador que las interconecta, el sistema glutamatérgico (Coyle, 1996).

Similar a la hipótesis de la dopamina, la hipótesis del glutamato parte de estudios farmacológicos que evidenciaron el rol fundamental de este neurotransmisor en la esquizofrenia (Ross et al., 2006; Stahl, 2018). En estos estudios se descubrió que los antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), como la ketamina o la penciclidina, pueden inducir síntomas psicóticos y cognitivos en personas sanas, mientras que en las personas con esquizofrenia suelen exacerbar los síntomas psicóticos (Canon, 2015; Gelder, 2009). Por otro lado, se observó también que la administración fármacos que modulan los receptores NMDA, como la D-serina, glicina o sarcosina, en pacientes con

esquizofrenia, tiene beneficios terapéuticos, incluso en los síntomas negativos (Ross et al., 2006).

Actualmente, el glutamato ha sido considerado como una de las claves para comprender la fisiopatología de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. Sin embargo, no excluye la disfunción dopaminérgica, sino que explica la desregulación de la dopamina como resultado de la hipofunción de receptores NMDA, que tiene como consecuencia la desregulación dopaminérgica prefrontal (Javed & Fountoulakis, 2019; Stahl, 2013; Stahl, 2018).

En la Tabla 3 se muestran algunas de las vías glutamatérgicas relevantes en la esquizofrenia (Stahl, 2013):

Tabla 3

Vías glutamatérgicas

Vía	Origen y destino	Función
Vía corticotroncoencefálica	De neuronas piramidales de la corteza hacia los centros de neurotransmisores en tallo cerebral (núcleos del rafe, área tegmental ventral, sustancia negra y locus coeruleus)	Regula la liberación de neurotransmisores, e inerva de forma indirecta neuronas monoaminérgicas mediante las neuronas cortico-glutamatérgicas por medio de interneuronas GABA que bloquean la liberación de neurotransmisores.
Vía corticoestriada	De neuronas piramidales de la corteza al complejo estriatal dorsal o al estriado ventral (núcleo accumbens)	La vía glutamatérgica termina en neuronas GABAérgicas de relevo que se irán al GP
Vía hipocampoestriatal	Del hipocampo al núcleo accumbens	Las proyecciones glutamatérgicas se dirigen al accumbens y termina en neuronas GABA que proyectan a una estación de relevo en el
Vía tálamocortical	De tálamo a corteza	Procesamiento de información sensorial
Vías corticocorticales (directa e indirecta)	De neuronas piramidales de la corteza a otras neuronas piramidales de la corteza	Excitar (directa) o inhibir (indirecta)

Traducido de Stahl, 2013

Otros estudios realizados en resonancia magnética por espectroscopía (SPECT por sus siglas en inglés) mostraron evidencia de niveles elevados de glutamato en la corteza prefrontal en pacientes con el primer episodio psicótico y niveles elevados de glutamina en la corteza del cíngulo anterior. Lo anterior parece explicarse por la desinhibición de células piramidales causada por la a hipofunción del receptor NMDA de las interneuronas GABAérgicas que, en condiciones normales, inhiben la actividad de las neuronas piramidales (Ross, 2006).

En la Figura 1 se muestra un modelo fisiopatológico de la esquizofrenia que incluye las vías afectadas de los principales neurotransmisores implicados.

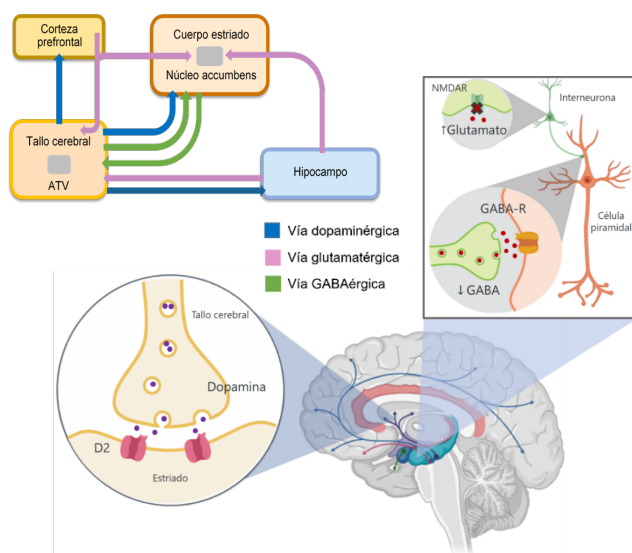


Figura 1. Modelo fisiopatológico de los trastornos de la esquizofrenia. Se observa corte sagital del cerebro que muestra las regiones implicadas en síntomas y trastornos psicóticos. Se piensa que los déficits en las interneuronas GABAérgicas del hipocampo y los receptores de glutamato de N-metil-D-aspartato (NMDA) hipofuncionales causan hiperactividad de las neuronas piramidales del CA1 del hipocampo, mismas que liberan más glutamato hacia el área tegmental ventral del mesencéfalo y el núcleo accumbens, desregulando así, las vías dopaminérgicas (Modificado de Lieberman & First, 2018, utilizando íconos del sitio web <https://app.biorender.com>.)

2.3. Neuroanatomía

Aunque muchos de los síntomas cardinales de la esquizofrenia sugieren la existencia de una patología característica y propia del lóbulo frontal, Fuster (2015) señala que atribuir únicamente los síntomas a la alteración de esta estructura podría resultar reduccionista, dado que esta visión no considera la importancia de las estructuras subcorticales y su papel en los síntomas negativos, motores y afectivos del trastorno.

Aunque es claro que los pacientes con esquizofrenia pueden presentar anomalías en la corteza cerebral (Fan et al., 2019), existe literatura que pone en evidencia diferencias importantes en estructuras subcorticales y en la sustancia blanca de estos pacientes (Fan et al., 2019; Sui et al., 2015; van Erp et al., 2016).

En general, se ha reportado que los individuos diagnosticados con esquizofrenia presentan un menor volumen intracraneal y una reducción total del cerebro a comparación de los controles sanos (Haijma et al., 2011). Estas alteraciones han sido descritas como progresivas, y se han encontrado principalmente en la sustancia gris total del cerebro y en la sustancia blanca del lóbulo frontal, temporal y parietal (Haijma et al., 2011; Olabi et al., 2011), siendo la porción prefrontal la más afectada (Haijma et al., 2011).

En contraposición a una teoría neurodegenerativa, los estudios realizados en el proyecto ENIGMA (van Erp et al., 2016) han mostrado que las principales anomalías en los volúmenes de estructuras subcorticales no son progresivas y se encuentran particularmente en el hipocampo, la amígdala, tálamo, y en el núcleo accumbens, mientras que el pálido y los ventrículos laterales resultaron tener un mayor volumen al normal (Fan et al., 2019).

En el caso específico de la sustancia blanca, se ha reportado de forma consistente que los pacientes con esquizofrenia presentan anomalías en la integridad de la microestructura axonal, nivel reducido de mielinización axonal y de densidad de células gliales, evidenciados en estudios postmortem o en técnicas de neuroimagen como las imágenes por tensor de difusión (DTI por sus siglas en inglés) (Karbassforoushan et al., 2015; Kochunov et al., 2017; Wright et al., 2015). De acuerdo con los resultados, dichas anomalías se infieren a partir de la anisotropía fraccionada (FA por sus siglas en inglés) cuantificada con DTI, mismas que se concentran en la corona radiada, en la sustancia blanca del área prefrontal y de los giros frontales inferior y superior, en el fascículo longitudinal y el fronto-occipital inferior, en las cápsulas interna y externa, en el fascículo del cíngulo y en la rodilla del cuerpo calloso (Gómez et al., 2019; Karbassforoushan et al., 2015).

2.4. Neuropsicología de la esquizofrenia

Los síntomas cognitivos son una de las afectaciones más comunes encontrándose en la mayoría de los pacientes con esquizofrenia (Mortimer, 2008). Por ende, resulta congruente que cada vez más expertos en el área consideran estos déficits no como un artefacto de otros síntomas, sino como un síntoma cardinal que, además, funciona como predictor de la función social y del pronóstico funcional (Green & Harvey, 2014; Manoach, 2017; Reichenberg, 2010).

En términos de desarrollo, se ha reportado que, en general, las personas con esquizofrenia suelen presentar cierta afectación cognitiva desde la infancia, misma que continúa con declive hasta que se estabiliza en etapas crónicas del trastorno (Sheffield et al., 2018).

Las investigaciones clínicas han reportado anormalidades del funcionamiento cognitivo general en estos pacientes (Krabbendam & Jolles, 2003), específicamente alteraciones neuropsicológicas consistentes en atención, funciones ejecutivas, memoria, y velocidad de procesamiento, así como también lenguaje, percepción y habilidades visuoespaciales, aunque estas últimas con afectación relativa (Mortimer, 2008; Reichenberg, 2010).

- Atención

Como se mencionó previamente, desde las primeras descripciones sobre la esquizofrenia se reconoció el déficit atencional como un aspecto fundamental del trastorno, incluso mucho antes del advenimiento de las pruebas neuropsicológicas formales o de la psicología experimental moderna (Kraepelin & Defendorf, 1915; Reichenberg, 2010).

La mayoría de los modelos con los que se aborda la atención dejan claro que no es un constructo unitario, sino que puede dividirse en subtipos distintos que incluyen la capacidad de mantener un estado de alerta, de orientarse a nuevos estímulos, y del control ejecutivo de la atención al seleccionar una respuesta (Krabbendam & Jolles, 2003; Mortimer, 2008; Reichenberg, 2010).

Dos componentes principales del control ejecutivo atencional son la atención sostenida, que se refiere a la habilidad para mantener un estado de concentración para responder a cambios en el ambiente, y la atención selectiva, que se entiende como la capacidad de focalizar estímulos objetivo mientras se inhibe o se ignora la información irrelevante (Mortimer, 2008).

De acuerdo con Nuechterlein et al. (2015), en la actualidad el estudio de la atención sostenida es el aspecto de la atención que ha generado la investigación más extensa

sobre este tipo de déficits, llegando incluso a ser considerada como un endofenotipo de la esquizofrenia debido a que este tipo de falla se encuentra presente en cualquier estadio de la enfermedad y en familiares sanos de personas que padecen el trastorno.

- Funciones ejecutivas

El constructo de funciones ejecutivas es aún menos unitario que el concepto de atención y, pese a la amplia cantidad de definiciones que se han formulado, en general se les considera un conjunto diverso de habilidades cognitivas y emocionales que permiten generar respuestas flexibles en lugar de respuestas reflejas ante eventos, y que son necesarias para coordinar el pensamiento y la acción en la búsqueda de objetivos inmediatos o remotos (Manoach, 2018; Mortimer, 2008).

Lezak (1995) refiere que las funciones ejecutivas permiten la capacidad de la actividad volitiva y de autorregulación, mismas que comprenden funciones específicas como planeación, flexibilidad cognitiva, set atencional, toma de decisiones, memoria de trabajo, monitoreo y verificación, y control inhibitorio (Fuster, 2015).

Todas estas funciones permiten el mantenimiento o modificación voluntario de las respuestas con la finalidad de guiar una secuencia conductual hacia una meta.

Asimismo, aunque se considera que todas las funciones ejecutivas son prospectivas, el control ejecutivo empata la memoria del pasado y la anticipación del futuro, permitiendo generar y elegir entre alternativas conductuales, así como también modificar la planeación de acuerdo con la retroalimentación ambiental recibida (Fuster, 2015; Mortimer, 2008; Orellana & Slachevsky, 2013).

Diversos estudios han señalado que estas habilidades subyacen a redes neuronales basadas, pero no limitadas, a los lóbulos frontales, particularmente en la porción prefrontal (Fuster, 2015; Manoach, 2018; Mortimer, 2008)

En el caso específico de las personas con esquizofrenia, se ha reportado que el déficit en el funcionamiento ejecutivo es sumamente común en cualquier estadio del trastorno, el cual suele reflejarse en una conducta que en muchas ocasiones está ligada a estímulos en lugar de ser guiada por el contexto, es decir, de tipo perseverante y estereotipada, así como dificultad para inhibir tendencias de respuestas preponderantes, pero contextualmente inadecuadas. Esto último, también se puede traducir en un consistente aumento de errores y/o mayores latencias para brindar respuestas correctas en tareas que requieren inhibición o, en el caso de la vida diaria, en un comportamiento impulsivo y socialmente inapropiado (Manoach, 2018; Orellana & Slachevsky, 2013).

También se ha descrito que pueden presentar fallas al realizar tareas que requieren un cambio flexible de un conjunto de reglas a otro en respuesta a contingencias cambiantes, lo que, por lo general, genera costos en forma de mayor latencia de respuesta, errores y perseveraciones.

Por otra parte, también se ha observado que pueden tener alteraciones para retener y manipular información para ejecutar una respuesta. Al respecto, se ha hipotetizado que se debe a representaciones internalizadas empobrecidas que dificultan llevar a cabo actividades diarias, desde ensayar mentalmente un número de teléfono hasta considerar perspectivas y resultados alternativos (Manoach, 2018).

- Memoria y aprendizaje

Aunque en los primeros estudios sobre la esquizofrenia no se consideraba que la memoria estuviese particularmente afectada, los hallazgos modernos, basados en técnicas de medición neuropsicológica estandarizada y más sofisticada, contrastan con esas primeras observaciones clínicas acerca del funcionamiento mnésico (Reichenberg, 2010). Actualmente, las alteraciones en la memoria de los pacientes con esquizofrenia han sido ampliamente reportadas en diversos estudios, representando una de las principales causas de disfuncionalidad en la vida diaria y que, generalmente, se considera que pueden ser secundarias a distintos factores, tales como la medicación, la duración de la enfermedad, estadio del trastorno, severidad de los síntomas psicóticos, etc. (Guo et al., 2018; Krabbendam & Jolles, 2003).

Las alteraciones que suelen presentar son específicamente en la memoria declarativa-episódica, mientras que las de tipo no declarativas-procedimentales se han considerado relativamente conservadas (Guo et al., 2018; Krabbendam & Jolles, 2003; Manoach, 2015; Mortimer, 2008; Reichenberg, 2010).

La memoria declarativa suele subdividirse en tres etapas: codificación, almacenamiento y evocación. La codificación y la evocación son elementos activos, volitivos y, por ende, sumamente dependientes de otros procesos, tales como la atención o las funciones ejecutivas. Dado lo anterior, resulta coherente que el registro y el recuerdo libre de información sean los déficits mnésicos más comunes en la esquizofrenia. El almacenamiento, por su parte, es una parte del proceso dependiente de la mediación hipocampal, estructura que suele tener anomalías funcionales y estructurales en las personas que padecen el trastorno. No obstante, no hay evidencia consistente acerca de las fallas en el almacenamiento, salvo los casos con mayor severidad en la

sintomatología, en los cuales el almacenamiento puede encontrarse francamente comprometido (Krabbendam & Jolles, 2003, Manoach, 2015; Mortimer, 2008).

- Cognición social

La cognición social es un constructo que abarca las operaciones mentales necesarias para percibir, interpretar y procesar la información necesaria para tener interacciones sociales adaptativas, lo que le convierte en una importante influencia de la funcionalidad y en mediador entre neurocognición y funcionamiento social (Green et al., 2019; Javed & Charles, 2018)

El interés en la cognición social y su relación con la esquizofrenia es relativamente reciente, pero ha crecido de manera significativa, lo que es reflejo en gran medida de la sólida evidencia de que la cognición social se encuentra entre los correlatos conocidos más fuertes del mal funcionamiento de los individuos a lo largo del curso de la esquizofrenia (Green et al., 2019; Vasskin & Horan, 2020).

Generalmente el procesamiento de las emociones y la mentalización son los aspectos de la cognición social más estudiados en personas con el trastorno. El procesamiento de las emociones hace referencia a la capacidad de percibir, utilizar y regular las emociones de manera adaptativa, siendo la percepción o identificación de las emociones faciales el rubro más estudiado en esta área. Por otro lado, mentalizar alude a la habilidad de inferir las intenciones, disposiciones, emociones y creencias de los demás, incluso si son sinceros, sarcásticos o engañosos (Green et al., 2019).

Actualmente, la forma de estudiar y medir la cognición social continúa siendo un reto, dado que la mayoría de las pruebas o mediciones existentes de cognición social tienen propiedades psicométricas insatisfactorias o no cuentan con adecuada validez

ecológica, lo que impide una comprensión adecuada de su estructura factorial subyacente (Browne et al., 2016; Vasskin et al., 2020)

- Velocidad de procesamiento

La velocidad de procesamiento es un fenómeno típicamente asociado a la integridad de la sustancia blanca, por lo que resulta lógico que sea una de las principales afectaciones en la esquizofrenia (Alloza et al., 2016; Knowles et al., 2010; Kochunov et al., 2017).

La evidencia aportada por las investigaciones ha sido tan consistente que dichas alteraciones se han consolidado como un endofenotipo para el trastorno (Alloza et al., 2016), principalmente debido a que 1) en distintos estudios se ha observado que es el principal déficit cognitivo en las personas con esquizofrenia, 2) la afectación se encuentra presente en personas con riesgo de desarrollar esquizofrenia 3) así como también en familiares que no tienen diagnóstico de esquizofrenia (Ojeda et al., 2012). Se abordará este rubro con mayor profundidad en el siguiente apartado.

3. CAPÍTULO III. Velocidad de procesamiento en la esquizofrenia

Aunque ya desde la época de Galton y Wundt la velocidad de procesamiento comenzaba a ser considerada relevante para la medición de las habilidades intelectuales, es a partir del siglo XX que tomó auge como un componente central relacionado con la cognición, llegando a ser reconocido como uno de los indicadores más sensibles de disfunción cerebral en distintos trastornos, incluida la esquizofrenia (Alloza et al., 2016; Dickinson et al., 2007; Knowles et al., 2010; O'Brien & Tulsky, 2013).

La velocidad de procesamiento es un constructo con múltiples definiciones y metodologías diversas para su cuantificación. La falta de consenso teórico y metodológico para su estudio radica en que no ha sido descrito como un proceso aislado de otras habilidades cognitivas, por lo que su estudio y abordaje ha sido controversial (O'Brien & Tulskey, 2013).

Si bien hoy en día continúa en discusión cuál es la mejor forma de definir el constructo y su naturaleza, conceptualmente se acepta que la velocidad de procesamiento *es la velocidad con la que se pueden llevar a cabo diferentes operaciones cognitivas*; mientras que psicométrica y operacionalmente se define como *la cantidad de respuestas correctas dadas en un tiempo determinado*, usualmente en un rango de 60 a 120 segundos (Dickinson et al., 2007; Salthouse, 1996).

Estas definiciones cumplen su cometido, especialmente en el contexto de las pruebas tradicionales utilizadas para inferir la velocidad de procesamiento, tales como Dígitos y Símbolos, Claves, Trail Making Test-A (TMT-A) y BACS-SC, cuyas variables dependientes son el tiempo requerido para completar la operación mental y/o la cantidad de aciertos (Cella & Wykes, 2013).

El principal inconveniente con la información previa es que las fallas presentadas en dichas subpruebas suelen ser interpretadas como alteraciones o déficits globales en la velocidad de procesamiento (Knowles et al, 2015). Esta interpretación de los datos no incluye dentro de sus premisas la participación de otros dominios cognitivos necesarios para la ejecución de las tareas, por ejemplo, rastreo visual, atención sostenida, memoria de trabajo, set shifting, etc., y cada elemento demanda tiempo para sí (Bachman et al., 2010). Dado lo anterior, pareciera que más que un dominio cognitivo *per se*, la velocidad de procesamiento se trata de un epifenómeno de los sistemas de procesamiento que participan en una tarea concreta. Así, se resalta el rol crítico que juega al interactuar con otros

procesos cognitivos, pues la existencia de fallas en la velocidad de procesamiento de la información condicionaría o dificultaría el funcionamiento de procesos como la percepción, atención, memoria y otros dominios de mayor complejidad (Kail & Salthouse, 1994).

En 1996, Salthouse enfatizó el carácter cognitivo complejo de la velocidad de procesamiento, así como su capacidad de influir en otras funciones cognitivas mediante dos mecanismos: el *mecanismo de tiempo limitado*, que postula que el tiempo dedicado a realizar funciones cognitivas básicas afectará la capacidad de completar funciones cognitivas más complejas que se encuentren más adelante en una secuencia cognitiva cuando se impone un límite de tiempo; y el *mecanismo de simultaneidad*, que explica que las acciones cognitivas realizadas al inicio de una secuencia de una tarea cognitiva compleja pueden perderse, ser olvidadas o no ser completadas en un periodo determinado, causando que las tareas consecutivas no ocurran o se lleven a cabo de forma inadecuada.

Este modelo proporciona un referente para comprender cómo la velocidad de procesamiento puede tener un impacto significativamente negativo en otras habilidades cognitivas y, además, sugiere que las funciones cognitivas pueden dividirse en secuencias cuyos componentes varían en complejidad.

Así, resultaría importante diferenciar entre el tiempo que requiere responder a un estímulo simple lo más rápido posible (como en tareas de tiempo de reacción o de elección simples) y el que requiere el procesar información cognitiva más compleja de manera eficiente o rápida para obtener una conclusión correcta mientras se mantiene la información en la mente. Partiendo de esa premisa, O'Brien & Tulsky (2013) afirman que los tipos de velocidad de procesamiento simple y compleja son cualitativamente distintos y que, por lo tanto, también deberían medirse de manera diferente.

Por su parte, en su estudio de la velocidad de procesamiento en pacientes con esquizofrenia, Cella & Wykes (2013) enfatizaron que la medición tradicional tiende a minimizar el error en la tarea al tomarlo solo como resultante de la alteración global del dominio. Esto los llevó a proponer que los errores también son parte de la información relevante del proceso y pueden interactuar de forma significativa con la ejecución.

Considerando esta la información, Cella & Wykes (2013) propusieron descomponer la velocidad de procesamiento en 3 subcomponentes:

1. Velocidad psicomotora: Tiempo necesario para emitir una respuesta conductual.
2. Proceso de respuesta: Tiempo necesario para completar operaciones mentales y realización de plan de respuesta
3. Precisión: Número de errores cometidos

Los principales hallazgos de estos autores consistieron en que la severidad global de los síntomas y la edad en los pacientes con esquizofrenia fueron los predictores más significativos de la velocidad psicomotora, misma que a su vez, se vincula a la presencia de síntomas negativos. El procesamiento de respuesta, que es el componente más cognitivo, se relacionó principalmente con las tareas de mayor demanda cognitiva, como las de funcionamiento ejecutivo. Finalmente, la precisión estuvo asociada con el tiempo de evolución de la enfermedad y la cronicidad y el pronóstico funcional.

Por otra parte, otros estudios también han enfatizado que la puntuación en las tareas de velocidad de procesamiento se asocia de manera importante con la funcionalidad en pacientes con esquizofrenia, especialmente las de aquellas con contenido de mayor complejidad como atención sostenida o funciones ejecutivas (Lahera et al., 2017)

4. CAPÍTULO IV. Dimorfismo sexual

4.1. Diferencias clínicas entre sexos en la esquizofrenia

Por mucho tiempo, las diferencias presentadas entre hombres y mujeres han generado un interés científico considerable, lo que ha llevado a la realización de numerosas investigaciones con el objetivo de encontrar, analizar y explicar esas diferencias (Wahl, 1977). Lo anterior dio pie a que, a partir de 1993, el Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) promoviera que los estudios clínicos incluyeran hombres y mujeres con la finalidad de mejorar el entendimiento acerca de cómo el sexo impacta en ciertas condiciones médicas, con la finalidad de desarrollar protocolos de tratamientos específicos (Galea et al., 2017). Así, se ha logrado detectar que las diferencias entre sexos pueden repercutir en la incidencia, prevalencia, la trayectoria premórbida, severidad de la sintomatología, comorbilidades, y progresión de una gran variedad de enfermedades neuropsiquiátricas, incluida la esquizofrenia (Galea et al., 2017; Leger & Neill, 2016; Riecher-Rössler, 2016).

Como ya se mencionó previamente, las primeras diferencias entre hombres y mujeres con esquizofrenia fueron descritas por Kraepelin y Bleuler, quienes documentaron evidencia de edades de inicio más tempranas y mayor prevalencia en hombres (Loranger, 1984). Esas diferencias han sido replicadas y ratificadas en los años subsecuentes, siendo la más consistente la diferencia en la edad de inicio (Abel et al., 2010; Sommer et al., 2020; Warner & de Girolamo, 1995), en la que se ha precisado que los hombres suelen tener un inicio más temprano con un solo pico de inicio entre los 18 y los 25 años, mientras que las mujeres suelen tener una edad de inicio más tardía pero de tipo bimodal, siendo el primer pico entre los 25 y los 30 años, y el segundo pico durante los periodos de perimenopausia y postmenopausia. Por otro lado, sobre la prevalencia se ha reportado que existe un mayor

número de casos de hombres con esquizofrenia que de mujeres, de 1:1.4 aproximadamente (Fernando et al., 2020; Gogos et al., 2015; Owen et al., 2016; Sommer et al., 2020).

Cabe destacar que la evidencia indica que esta importante diferencia en la edad de inicio del padecimiento no es artefacto de los diferentes criterios que se utilizan para determinar o definirla aparición o el inicio del trastorno, como puede ser el primer tratamiento, la primera hospitalización, o el momento en que la familia se percató por primera vez de la enfermedad (Loranger, 1984).

Además de esos hallazgos, se han descrito diferencias entre sexos en otras características de la enfermedad, tales como la presentación clínica, severidad de la sintomatología, curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento (Abel et al., 2010). Acerca de ello, varios estudios han referido que, en los hombres, el estadio prodrómico se presenta de forma más evidente, lo que hasta cierto punto favorece el diagnóstico temprano; además, también se ha reportado que suelen presentar mayor consumo de sustancias, especialmente de cannabis. De igual forma, se ha observado que las mujeres, años previos al inicio de la enfermedad, a menudo sufren de estrés y mayor cantidad de experiencias de eventos traumáticos (Fernando et al., 2020).

Con relación a la sintomatología principal de la esquizofrenia, también se ha sugerido que el factor del sexo puede influir en la predominancia de éstos. Sobre ello, los datos indican que las mujeres suelen presentar síntomas positivos más pronunciados y mayor comorbilidad con alteraciones afectivas, mientras que los hombres frecuentemente muestran más síntomas negativos (Abel et al., 2010; Fernando et al., 2020; Sommer et al., 2020).

Estas diferencias han sido consideradas en la literatura como una especie de ventaja por parte de las mujeres sobre los hombres, ya que presentan menor deterioro debido a la edad tardía de inicio de la enfermedad y a que sus síntomas suelen responder mejor a los tratamientos disponibles, lo que se traduce en un mejor pronóstico clínico y funcional. No obstante, estos beneficios parecen volverse difusos conforme aumenta la edad (Seeman, 2019; Sommer et al., 2020).

Las diferencias clínicas asociadas al factor del sexo resultan tan relevantes, que autores como Fernando et al., (2020) y Li et al. (2016) proponen incluir dichas diferencias en las guías de tratamiento con la finalidad de mejorar y personalizar los tratamientos e intervenciones disponibles.

4.2. Diferencias cognitivas entre sexos

La literatura actual, aún no llega a una conclusión definitiva sobre el dimorfismo sexual de la función cognitiva, principalmente debido a que los estudios existentes han arrojado resultados relativamente inconsistentes (Leger & Neill, 2016).

Leger & Neill (2016) realizaron una revisión sistemática de estudios cuyos resultados sugieren que el sexo es un factor que confiere ciertas ventajas específicas en algunos dominios cognitivos. Diversos estudios han apuntado que muchas de estas diferencias se encuentran presentes tanto en grupos de pacientes con esquizofrenia como en grupos de personas sanas, lo que sugiere que el trastorno por sí mismo, no modifica estos patrones cognitivos. Ejemplo de esta consistencia puede encontrarse en las ventajas observadas en mujeres del grupo clínico y control en comparación con los hombres en tareas de aprendizaje y memoria en modalidad verbal, así como también en fluidez fonológica y semántica, y en

la velocidad de procesamiento y la eficacia del set shifting medidos con el *Trail Making Test* A y B (Bozikas et al., 2010; Leger & Neill, 2016; Torniainen et al., 2011). Asimismo, en otros estudios también se ha observado que las mujeres con esquizofrenia presentaban un rendimiento cognitivo significativamente mejor en los rubros de memoria verbal, velocidad de procesamiento y función ejecutiva, además de que se asociaban con un mejor funcionamiento social y reconocimiento de emociones (Leger & Neill, 2016; Vaskinn et al., 2011).

De forma similar, se han reportado algunas ventajas por parte de los hombres, particularmente en tareas en modalidad visual, tales como habilidades visoespaciales, organización espacial, rotación mental, memoria espacial, memoria de trabajo, memoria facial y resolución de problemas (Leger & Neill, 2016; Torniainen et al., 2011).

Lo anterior se podría resumir en la existencia de dos dimorfismos sexuales principales presentes en la población general, con una ventaja femenina para las tareas verbales y una ventaja masculina para las tareas visoespaciales, que se encuentran aparentemente preservadas en pacientes con primer episodio psicótico y pacientes crónicos que padecen esquizofrenia. En conjunto, los datos sugieren que los dimorfismos cognitivos se conservan de forma independiente a la variable de presentación del trastorno (Leger & Neill, 2016).

4.3. Diferencias específicas entre sexos en la esquizofrenia

Aunque pocos, existen algunos estudios que han revelado diferencias cognitivas específicas entre hombres y mujeres con esquizofrenia que no se observan en la población general, es decir, que parecen ser específicos en grupos de hombres y mujeres con esquizofrenia. Por el

contrario, también hay estudios que no han encontrado este tipo de diferencias, por lo que el tema permanece en discusión (Leger & Neill, 2016; Louzã & Elkis, 2020).

Las investigaciones disponibles sobre el tema indican que, en general, las mujeres con esquizofrenia suelen mantener las ventajas similares a las observadas en grupos control y, además, tienden a presentar menor disfunción cognitiva que los hombres, lo que ha sido atribuido a efectos de protectores en la fisiopatología de la enfermedad por parte de las hormonas reproductivas, como el estrógeno y la progesterona (Leger & Neill, 2016; Louzã & Elkis; 2020; McGregor et al., 2017; Mu et al., 2020). No obstante, vale la pena señalar que la evidencia que relaciona al estrógeno y la progesterona con la esquizofrenia es inconsistente, dado que algunos estudios incluso han descartado que estas hormonas tengan un efecto significativo en los pacientes. Otros estudios también han sugerido que las diferencias sexuales en la esquizofrenia pueden atribuirse parcialmente a diferencias en aspectos interpersonales, sociales, y culturales, mismos que están relacionados con la función cognitiva (Mu et al., 2020; Seeman, 2019).

Aunque la mayoría de los estudios carecen de unanimidad y consenso entre los autores, algunos de los hallazgos más relevantes se mencionarán a continuación. En un estudio realizado por Longenecker et al. (2010), se encontró que las mujeres con esquizofrenia mostraron mejor rendimiento que los hombres en tareas de memoria de reconocimiento visual y memoria de rostros, efecto que no se presentó en los grupos conformados por controles sanos.

Por su parte, Mu et al. (2020), reportaron diferencias significativas entre hombres y mujeres del grupo control en tareas de memoria de trabajo, en donde los hombres presentaron mejor ejecución que las mujeres. En el caso del grupo de pacientes, esta particular ventaja

presentada por los hombres desapareció, dado que las mujeres con esquizofrenia presentaron un mejor rendimiento.

Algunos estudios han encontrado déficits específicos en los hombres con esquizofrenia correspondientes a mayor disfunción atencional, en memoria verbal, en flexibilidad cognitiva, lenguaje, memoria de trabajo, memoria inmediata. Otras investigaciones han referido que los grupos de mujeres presentan más fallas que los hombres en tareas de memoria verbal, habilidades visoconstructivas, y memoria de trabajo visual. No obstante, la mayoría de estos resultados no han logrado ser replicados de manera sistemática, lo que puede ser explicado en parte debido a diferencias en aspectos importantes como el diseño de estudio, características muestrales, control por edad y nivel educativo, etapas del ciclo menstrual o uso de anticonceptivos hormonales, las pruebas cognitivas elegidas y los efectos de la medicación (Leger & Neill, 2016; Mu et al., 2020).

4.4. Velocidad de procesamiento en hombres y mujeres con esquizofrenia

Si bien, en población sana se han documentado diferencias sustanciales entre sexos en la velocidad de procesamiento, siendo el desempeño de las mujeres superior al de los hombres (Camarata & Woodcock, 2006), en las personas con esquizofrenia no se ha logrado determinar con certeza la existencia y/o el comportamiento de dichas diferencias. En general, los estudios que comparan la ejecución en tareas de velocidad de procesamiento entre hombres y mujeres con esquizofrenia han arrojado resultados inconsistentes, algunos reportando una mejor ejecución por parte de las mujeres (Vaskinn et al., 2011), y otros que no han encontrado diferencias entre sexos (Bozikas et al., 2010).

Una posible causa de estas inconsistencias puede ser la gran variabilidad en las formas de abordar y de medir la velocidad de procesamiento, dado que las subpruebas tradicionales para este fin cuentan con diferentes niveles de complejidad y de demanda cognitiva (Bachman et al., 2010; Chiaravalloti et al., 2003; Papadopoulos et al., 2018). Adicionalmente, debe considerarse la confusión al emplear terminología apropiada a este constructo cognitivo, pues algunos estudios interpretan de manera indiscriminada los resultados asociados a términos como *velocidad de procesamiento*, *velocidad psicomotora*, *tiempos de reacción*, *atención compleja*, *velocidad cognitiva* como si fuesen sinónimos (Chiaravalloti et al., 2003; Papadopoulos et al., 2018). Al respecto, algunos autores han planteado el uso de un constructo de velocidad de procesamiento universal para seleccionar tareas que funjan como instrumentos válidos para su estudio, así como la reevaluación de algunas de las tareas y los procesos cognitivos que la miden, e incluso, la deconstrucción del proceso para optimizar su abordaje (Bachman et al., 2010; Cella & Wykes, 2013; Knowles et al., 2015; Papadopoulos et al., 2018; Kail et al., 2013).

5. Planteamiento del problema

5.1. Justificación y planteamiento del problema

Se estima que los síntomas cognitivos son sumamente comunes en la esquizofrenia, y se ha encontrado que se asocian íntimamente a una disfuncionalidad considerable que afecta el desempeño educativo, laboral y social (Krabbendam & Jolles, 2003).

Entre los aspectos cognitivos afectados se ha brindado especial reconocimiento a la velocidad de procesamiento, debido a que diversos autores la consideran un endofenotipo del trastorno (Alloza et al., 2016; Ojeda et al., 2012). Dado que este dominio funge como

mediador de otros procesos, a menudo su alteración repercute en distintas áreas cognitivas, lo que a su vez está ligado a una menor funcionalidad y a peor pronóstico para el individuo. (Kail & Salthouse, 1994; O'Brien & Tulsy, 2013; Salthouse, 1996)

Por otra parte, la literatura sustenta ampliamente que gran parte de la sintomatología clínica de la esquizofrenia (incluidos los síntomas cognitivos y la velocidad de procesamiento) se vincula a factores relacionados con el sexo y, aunque mucho se ha hipotetizado, la realidad es que poco de los hallazgos ha podido replicarse de forma sistemática (Leger & Neill, 2016; Mu et al., 2020).

Con base en lo anterior, se puede concluir que, si se omiten las características asociadas al sexo, y si los bajos puntajes en pruebas de velocidad de procesamiento son interpretados como una alteración difusa, se estaría perdiendo información cualitativa valiosa para una intervención más precisa que permita implementar una estrategia o compensación específica para el déficit. Atendiendo a la problemática planteada, resulta relevante la realización de estudios que aborden la velocidad de procesamiento no como un proceso unitario, sino analizando de forma independiente los elementos que la componen y, considerando también, el rol de las diferencias cognitivas entre sexos.

5.2. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias en los subcomponentes de la velocidad de procesamiento entre hombres y mujeres con diagnóstico de esquizofrenia?

5.3. Objetivos

5.3.1. Objetivo general

- Evaluar, analizar y comparar las medidas de los subcomponentes de la velocidad de procesamiento entre hombres y mujeres con esquizofrenia

5.3.2. Objetivos específicos

- Describir y analizar los subcomponentes de la velocidad de procesamiento (velocidad psicomotora, precisión, procesamiento de respuesta) en hombres y mujeres
- Comparar el desempeño en los subcomponentes de la velocidad de procesamiento (velocidad psicomotora, precisión, procesamiento de respuesta) entre hombres y mujeres
- Explorar asociaciones entre los subcomponentes de la velocidad de procesamiento (velocidad psicomotora, precisión, procesamiento de respuesta) y otros dominios cognitivos en hombres y mujeres
- Explorar asociaciones entre los subcomponentes de la velocidad de procesamiento (velocidad psicomotora, precisión, procesamiento de respuesta) y las variables clínicas, demográficas y de funcionalidad en hombres y mujeres

6. HIPÓTESIS

- **Hi1:** Existen diferencias en el desempeño en los subcomponentes de la velocidad de procesamiento (velocidad psicomotora, precisión, procesamiento de respuesta) entre hombres y mujeres con esquizofrenia

- **Hi2:** Existe relación entre los subcomponentes de la velocidad de procesamiento (velocidad psicomotora, precisión, procesamiento de respuesta) afectados y otros dominios cognitivos de los participantes con esquizofrenia
- **Hi3:** Existe relación entre los subcomponentes de la velocidad de procesamiento (velocidad psicomotora, precisión, procesamiento de respuesta) afectados, los síntomas y el nivel de funcionalidad de los participantes con esquizofrenia

7. MÉTODO

7.1. Participantes

La muestra se conformó por 56 pacientes (36 hombres y 20 mujeres) captados en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” (INPRF). Todos los participantes contaban con diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo con los criterios del DSM-5 (APA, 2013), presentaban una edad mayor a 18 años, escolaridad mínima de 6 años y se encontraban bajo tratamiento farmacológico al momento de la evaluación.

No se incluyeron en el estudio a aquellos con dependencia a alcohol o drogas (excepto tabaco), con otro trastorno psiquiátrico o neurológico comórbido, con problemas físicos severos que impidieran la evaluación, o que cursasen con un episodio psicótico al momento de la evaluación.

7.2. Instrumentos

Los datos clínicos se obtuvieron a partir del expediente médico de los pacientes y mediante entrevista clínica. La severidad de los síntomas fue valorada con la Escala de Síntomas

Positivos y Negativos Versión en Español (PANSS por sus siglas en inglés) (Fresán et al., 2015), de la cual se obtuvieron variables como *Síntomas positivos*, *Síntomas negativos*, *Síntomas cognitivos*, *Síntomas de excitabilidad*, *Síntomas de ansiedad y depresión* y la puntuación *Total*. El nivel de funcionamiento se obtuvo mediante la Escala Breve de Funcionamiento (FAST por sus siglas en inglés) (Ribeiro, 2006), que incluye los rubros de *Autonomía*, *Funcionamiento laboral*, *Funcionamiento cognitivo*, *Finanzas*, *Relaciones interpersonales*, *Ocio*, y puntuaje *Total*. La evaluación cognitiva fue realizada con la MATRICS *Consensus Cognitive Battery* (MCCB) (Nuechterlein et al. 2008), misma que fue desarrollada con la finalidad de consensar la exploración neuropsicológica de las funciones cognitivas que suelen estar alteradas en los pacientes con esquizofrenia, como *Atención & Vigilancia*, *Velocidad de procesamiento*, *Memoria de trabajo*, *Aprendizaje verbal*, *Aprendizaje visual*, *Razonamiento & solución de problemas*, y *Cognición social*. Para la evaluación y análisis del dominio de la velocidad de procesamiento y sus subcomponentes, se utilizaron algunos de los sub-test incluidos en la MCCB: *Trail Making Test-A* (TMT-A), *Brief Assessment for Cognition in Schizophrenia - Symbol Coding* (BACS-SC), *Verbal Fluency Test Animals* (VF), y el *Continuous Performance Test - Identical Pairs* (CPT-IP). Los subcomponentes de la VP fueron operacionalizados de la siguiente manera:

- *Procesamiento de respuesta* (tiempo necesario para elaborar y planear una respuesta mentalmente): Tiempo (segundos) requerido para completar TMT-A; aciertos en el BACS-SC durante 120 segundos

- Precisión (número de errores cometidos en una tarea): Número de errores en TMT-A, BACS-SC, VF, y el número de errores cometidos en cada una de las condiciones (2 dígitos, 3 dígitos, y 4 dígitos) en el CPT-IP
- Velocidad psicomotora (tiempo necesario para ejecutar la respuesta conductual): Tiempos de reacción en cada una de las condiciones (2 dígitos, 3 dígitos, y 4 dígitos) del CPT-IP.

7.3. Procedimiento

Los pacientes de la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRFM) fueron invitados a participar en el estudio y se les explicó la finalidad de éste. A aquellos que aceptaron se les brindó una carta de consentimiento informado previamente aprobada por el Comité de Investigación y Ética e Investigación del INPRFM, de acuerdo con los criterios internacionales de la declaración de Helsinki (American Medical Association, 2014). La primera fase del estudio fue realizada por médicos psiquiatras, y consistió la valoración clínica y la evaluación de la severidad de los síntomas (PANSS). En la segunda fase se llevó a cabo una entrevista breve con la finalidad de obtener datos personales de relevancia para el estudio (criterios de inclusión/exclusión) y, posteriormente, se realizó la evaluación cognitiva (MCCB) y de funcionalidad (FAST) por parte de los integrantes del equipo de neuropsicología.

7.4. Análisis de datos

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se analizaron mediante estadística descriptiva. Posteriormente, dadas las características de la muestra, se utilizó la prueba de

Kolmogórov-Smirnov para determinar el contraste de homogeneidad entre distribuciones. Al no cumplirse los supuestos de normalidad y homocedasticidad, se decidió contrastar los resultados de independencia entre características muestrales con estadística no paramétrica: para las comparaciones de datos clínicos y demográficos con variables de tipo nominal se utilizó chi cuadrada, mientras que, para las variables sociodemográficas de tipo escalar se utilizó *U* de Mann-Whitney.

Para la comparación entre los puntajes obtenidos por hombres y mujeres en la MCCB y en las subpruebas que conforman los subcomponentes de la velocidad de procesamiento se utilizó la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney. Por otra parte, para la correlación entre los puntajes en las subpruebas de velocidad de procesamiento y las escalas de síntomas clínicos y de funcionalidad, se utilizó el Coeficiente de Correlación de Spearman.

Debido al gran número de correlaciones realizadas, se optó por aplicar la Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni ($\frac{Target\ Alpha}{(N-Rank+1)}$) para modificar el umbral del nivel de significancia, con el fin de hacer uso de un criterio más conservador. Finalmente, para obtener más información sobre el significado de los resultados, se complementó el análisis estadístico con el cálculo el tamaño del efecto con el Test *d* de Cohen.

8. RESULTADOS

En la Tabla 3 se observan los datos sociodemográficos de ambos grupos de pacientes con esquizofrenia, en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos correspondientes a la edad de inicio y a la ocupación de los participantes.

Tabla 3. Características demográficas de la muestra

	Mujeres		Hombres		<i>U de Mann-Whitney</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>
	<i>n</i> = 20		<i>n</i> = 36				
	<i>x</i>	<i>DE</i>	<i>X</i>	<i>DE</i>			
Edad	39.75	13.72	33.17	11.11	261.0	-1.695	.090 ^a
Escolaridad	13.35	2.90	12.69	3.069	311.0	-.853	.394 ^a
Edad de inicio	27	9.48	22.30	7.20	208.50	-1.999	.046^a
Tiempo de evolución	11.68	10.38	7.34	1.27	299.0	-.276	.783 ^a
# de hospitalizaciones	1.57	.847	.78	1.34	123.0	-1.940	.052 ^a
<hr/>							
Ocupación N (%)							
Desempleado	5 (25%)		20 (60.6%)				
Labores del hogar	4 (20%)		3 (9.1%)				
Estudiante	4 (25%)		1 (3%)				.037^b
Empleo informal	3 (15%)		6 (18.2%)				
Empleo formal	3 (15%)		3 (9.1%)				

a: Prueba *U de Mann-Whitney* para grupos independientes, b: χ^2 . * $p < .05$

Nota. = *x* = Media, *DE* = Desviación estándar

8.1. Comparación entre grupos de los puntajes de los subcomponentes de velocidad de procesamiento

Las comparaciones entre grupos mostraron diferencias significativas para los puntajes de CPT-IP 3 ($p = .004$), los errores en el CPT-IP 2 ($p = .047$), y en la puntuación directa del BACS ($p = .039$), sin embargo, solamente la primera logró pasar el nivel de significancia establecido con la Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los puntajes. Todos los resultados se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. Comparación del desempeño en los subcomponentes de VP (MCCB) entre hombres y mujeres

	Mujeres		Hombres		<i>U de Mann-Whitney</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>	<i>1-β</i>	<i>D</i>
	<i>Mediana</i>	<i>RIC</i>	<i>Mediana</i>	<i>RIC</i>					
<i>Velocidad psicomotora</i>									
<i>CPT-IP 2</i>	569.0	119	575.0	142	272.0	-1.096	.273	0.305	0.107
<i>CPT-IP 3</i>	647.0	142	591.0	101	173.0	-2.889	.004**	0.758	1.064
<i>CPT-IP 4</i>	607.0	79	647.0	149	271.5	-.817	.414	0.051	0.028
<i>Procesamiento de respuesta</i>									
<i>TMT-A</i>	55	39	48	34	342.0	-.140	.889	0.891	0.059
<i>BACS</i>	50	9	39	24	239.5	-2.062	.039*	0.66	0.72
<i>Precisión</i>									
<i>Errores CPT-IP 2</i>	1	3	2	3	232.5	-1.986	.047*	0.087	.0174
<i>Errores CPT-IP 3</i>	2	5	2	3	282.0	-.773	.440	0.449	0.058
<i>Errores CPT-IP 4</i>	2	7	2	2	301.0	-.576	.564	0.568	0.045
<i>Errores TMT-A</i>	1	3	2	6	293.5	-.734	.463	0.923	0.614
<i>Errores BACS</i>	0	0	0	0	329.0	-.103	.918	0.918	0.000
<i>Errores Fluidez verbal</i>	0	2	0	1	267.5	-1.345	.179	0.337	0.179
<i>MCCB D SCORES</i>									
<i>TMT-A</i>	55	39	48	34	342.0	-.140	.889	0.891	0.059
<i>BACS</i>	50	9	39	24	239.5	-2.062	.039*	0.66	0.72
<i>Fluidez verbal</i>	22	5	18	6	299.5	-1.037	.300	0.734	0.473
<i>MCCB T SCORES</i>									
<i>TMT-A</i>	27	24	29.0	22	308.5	-.881	.378	0.412	0.109
<i>BACS</i>	37	13	35.0	26	248.0	-1.665	.096	0.159	0.096
<i>Fluidez verbal</i>	47	9	41.0	11	283.5	-1.309	.190	0.691	0.520
<i>VP Global Score</i>	34	14	25.0	25	262.5	-1.480	.095	0.423	0.426

Nota. * $p < .05$, ** $p < .01$. RIC: Rango intercuartílico. **Texto resaltado:** Medición que cumple el criterio de Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni de significancia.

8.2. Comparación entre grupos de los puntajes de síntomas clínicos y funcionalidad

Las comparaciones entre grupos no mostraron diferencias significativas para los puntajes obtenidos en el PANSS y en el FAST. Todos los resultados se muestran en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Comparación de los síntomas (PANSS) entre hombres y mujeres

	Mujeres		Hombres		<i>U de Mann-Whitney</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>
	<i>Mediana</i>	<i>RIC</i>	<i>Mediana</i>	<i>RIC</i>			
Síntomas positivos	19	15	2	9	158.5	-.123	.902
Síntomas negativos	24	12	26	13	112.5	-1.542	.123
Síntomas cognitivos	16	8	19	10	129.5	-1.020	.308
Síntomas de excitabilidad	4	2	4	4	150.0	-.408	.683
Síntomas de ansiedad y depresión	6	6	4	4	159.0	-.108	.914
Totales	76	18	77	26	132.0	-.939	.348

Nota. RIC: Rango intercuartílico.

Tabla 6. Comparación de la percepción de dificultades en el funcionamiento (FAST) entre hombres y mujeres

	Mujeres		Hombres		<i>U de Mann-Whitney</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>
	<i>Mediana</i>	<i>RIC</i>	<i>Mediana</i>	<i>RIC</i>			
Autonomía	3	3	4	3	252.5	-.067	.946
Funcionamiento laboral	5	7	8	9	222.5	-.724	.469
Funcionamiento cognitivo	6	6	5	5	225.0	-.668	.504
Finanzas	0	3	1	2	242.0	-.300	.764
Relaciones interpersonales	6	6	5	6	232.0	-.512	.609
Ocio	2	2	3	3	223.0	-.726	.468
Puntuación total	24	19	27	20	245.5	-.210	.833

Nota. RIC: Rango intercuartílico

8.3. Correlaciones entre los puntajes de los subcomponentes de la velocidad de procesamiento, los dominios cognitivos, los síntomas clínicos, la funcionalidad y los datos demográficos

Respecto a los resultados obtenidos de la prueba de Spearman, se obtuvieron las siguientes correlaciones entre los subcomponentes y las variables clínicas:

Datos demográficos

En el grupo de mujeres se encontraron correlaciones positivas con algunos de los puntajes obtenidos en los subcomponentes de *velocidad psicomotora* y *procesamiento de respuesta* con la *Edad*, *Escolaridad*, y *Tiempo de Evolución*. En la Tabla 7 se muestran los datos obtenidos.

Tabla 7. Correlaciones entre los datos demográficos y los subcomponentes de VP en mujeres

	<i>Velocidad psicomotora</i>				<i>Procesamiento de respuesta</i>			<i>Precisión</i>			
	<i>CPT-IP 2</i>	<i>CPT-IP 3</i>	<i>CPT-IP 4</i>	<i>TMT-A</i>	<i>BACS-SC D</i>	<i>E TMT-A</i>	<i>E BACS</i>	<i>E FV</i>	<i>E CPT-IP 2</i>	<i>E CPT-IP 3</i>	<i>E CPT-IP 4</i>
EDA	<i>r</i> .237	.568*	-.080	.169	-.316	-.011	.100	.267	-.075	.358	.032
	<i>p</i> (.329)	(.011)	(.754)	(.477)	(.175)	(.963)	(.685)	(.268)	(.752)	(.132)	(.895)
ESC	<i>r</i> .132	.050	.546	-.319	.554*	-.286	-.038	.094	-.286	-.086	.079
	<i>p</i> (.591)	(.840)	(.019)	(.171)	(.011)	(.235)	(.878)	(.701)	(.222)	(.727)	(.747)
EDA_IN	<i>r</i> -.069	.170	-.259	.404	.165	.149	-.307	.063	.195	.431	-.068
	<i>p</i> (.779)	(.486)	(.299)	(.086)	(.500)	(.554)	(.215)	(.804)	(.424)	(.074)	(.789)
EVOL	<i>r</i> .398	.567*	.020	-.074	-.302	-.189	.102	.072	-.109	.352	.271
	<i>p</i> (.091)	(.011)	(.938)	(.763)	(.208)	(.452)	(.686)	(.776)	(.656)	(.152)	(.276)
N_HOSP	<i>r</i> .142	.215	-.105	-.191	.283	-.365	.261	-.037	-.223	-.215	.256
	<i>p</i> (.629)	(.460)	(.733)	(.512)	(.327)	(.220)	(.389)	(.899)	(.443)	(.481)	(.399)

Nota: * $p < .05$, ** $p < .01$. EDA: Edad; ESC: Escolaridad; EDA_IN: Edad de Inicio; EVOL: Tiempo de evolución; N_HOSP: Número de hospitalizaciones. **Texto resaltado:** Medición que cumple el criterio de Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni de significancia.

En el caso de los hombres, se encontraron correlaciones con algunos de los puntajes obtenidos en el subcomponente de *procesamiento de respuesta* y la *Escolaridad*. En la Tabla 8 se muestran los datos obtenidos.

Tabla 8. Correlaciones entre los datos demográficos y los subcomponentes de VP en hombres

	Velocidad psicomotora			Procesamiento de respuesta			Precisión				
	<i>CPT-IP 2</i>	<i>CPT-IP 3</i>	<i>CPT-IP 4</i>	TMT-A	BACS-SC D	E TMT-A	E BACS	E FV	E CPT- IP 2	E CPT- IP 3	E CPT- IP 4
EDA	<i>r</i> -.015	.174	-.077	.154	-.112	.127	-.159	.094	.109	.199	-.249
	<i>p</i> (.934)	(.325)	(.670)	(.376)	.517	(.468)	(.355)	(.584)	(.539)	(.258)	(.150)
ESC	<i>r</i> -.026	.004	.056	-.440**	.483**	.011	-.249	.008	-.107	-.316	-.375*
	<i>p</i> (.885)	(.981)	(.759)	(.008)	(.003)	(.949)	(.143)	(.961)	(.546)	(.069)	(.026)
EDA_IN	<i>r</i> -.065	.249	-.066	.077	.077	-.270	-.351*	.144	.087	-.009	-.217
	<i>p</i> (.722)	(.170)	(.726)	(.670)	(.671)	(.135)	(.045)	(.423)	(.642)	(.961)	(.232)
EVOL	<i>r</i> .063	.067	-.132	.180	-.138	.107	-.171	-.115	.059	.152	-.050
	<i>p</i> (.730)	(.718)	(.478)	(.317)	(.445)	(.560)	(.340)	(.522)	(.751)	(.413)	(.785)
N_HOSP	<i>r</i> .278	.190	-.019	.336	-.016	-.339	-.174	.062	.009	-.205	.141
	<i>p</i> (.178)	(.362)	(.930)	(.101)	(.937)	(.098)	(.395)	(.763)	(.967)	(.325)	(.493)

Nota: * $p < .05$, ** $p < .01$. EDA: Edad; ESC: Escolaridad; EDA_IN: Edad de Inicio; EVOL: Tiempo de evolución; N_HOSP: Número de hospitalizaciones. **Texto resaltado:** Medición que cumple el criterio de Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni de significancia.

Dominios cognitivos

En los resultados de las mujeres, se encontraron asociaciones entre los puntajes obtenidos en los subcomponentes de *procesamiento de respuesta* y *precisión* con los dominios de *Velocidad de Procesamiento, Atención & Vigilancia* y la *Puntuación Compuesta General*.

En la Tabla 9 se muestran los datos encontrados.

Tabla 9. Correlaciones entre las puntuaciones obtenidas en los dominios del MBCC y los subcomponentes de VP en mujeres

		<i>Velocidad psicomotora</i>			<i>Procesamiento de respuesta</i>			<i>Precisión</i>				
		<i>CPT-IP 2</i>	<i>CPT-IP 3</i>	<i>CPT-IP 4</i>	<i>TMT-A</i>	<i>BACS-SC D</i>	<i>E TMT-A</i>	<i>E BACS</i>	<i>E FV</i>	<i>E CPT-IP 2</i>	<i>E CPT-IP 3</i>	<i>E CPT-IP 4</i>
<i>VP</i>	<i>r</i>	.241	-.113	-.090	-.798**	.747**	-.624**	-.316	.098	-.339	-.113	-.090
	<i>p</i>	(.321)	(.646)	(.715)	(.000)	(.000)	(.004)	(.187)	(.691)	(.144)	(.646)	(.715)
<i>A&V</i>	<i>r</i>	.120	-.122	-.113	-.562**	.767**	-.583**	-.519*	.139	-.401	-.122	-.113
	<i>p</i>	(.623)	(.620)	(.645)	(.010)	(.000)	(.009)	(.023)	(.569)	(.080)	(.620)	(.645)
<i>MT</i>	<i>r</i>	.241	-.047	-.086	-.427	.518*	-.515*	-.369	.050	-.115	-.047	-.086
	<i>p</i>	(.321)	(.849)	(.727)	(.060)	(.019)	(.024)	(.120)	(.840)	(.629)	(.849)	(.727)
<i>Aver</i>	<i>r</i>	.389	.307	.313	-.534*	.125	-.399	-.314	.326	-.276	.307	.313
	<i>p</i>	(.100)	(.201)	(.191)	(.015)	(.601)	(.091)	(.190)	(.173)	(.239)	(.201)	(.191)
<i>Avis</i>	<i>r</i>	.372	.403	.258	-.218	.224	-.263	-.340	-.002	-.176	.403	.258
	<i>p</i>	(.117)	(.087)	(.285)	(.355)	(.343)	(.276)	(.154)	(.994)	(.458)	(.087)	(.285)
<i>R&SP</i>	<i>r</i>	.257	.063	-.194	-.356	.423	-.536*	-.143	.117	-.153	.063	-.194
	<i>p</i>	(.287)	(.798)	(.426)	(.123)	(.063)	(.018)	(.558)	(.635)	(.520)	(.798)	(.426)
<i>CS</i>	<i>r</i>	.070	.041	.077	-.247	.349	-.381	-.475*	.165	-.358	.041	.077
	<i>p</i>	(.777)	(.867)	(.755)	(.294)	(.132)	(.108)	(.040)	(.500)	(.121)	(.867)	(.755)
<i>PCG</i>	<i>r</i>	.223	.017	-.087	-.537*	.681**	-.588**	-.512*	.071	-.260	.017	-.087
	<i>p</i>	(.358)	(.946)	(.722)	(.015)	(.001)	(.008)	(.025)	(.773)	(.268)	(.946)	(.722)

Nota: * $p < .05$, ** $p < .01$. VP: Velocidad de procesamiento; A&V: Atención y vigilancia; MT: Memoria de trabajo; AVer: Aprendizaje verbal; AVis: Aprendizaje visual; R&SP: Razonamiento y solución de problemas; CS: Cognición social; PCG: Puntuación compuesta general. **Texto resaltado:** Medición que cumple el criterio de Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni de significancia.

En el caso de los hombres, se observaron correlaciones entre los puntajes obtenidos en algunas de las mediciones para los subcomponentes de *procesamiento de respuesta* y *precisión* con los dominios de *Velocidad de Procesamiento*, *Atención & Vigilancia*, *Memoria de Trabajo*, *Aprendizaje Verbal*, *Aprendizaje Visual*, *Razonamiento & Solución de Problemas*, y la *Puntuación Compuesta General*. En la Tabla 10 se presentan los datos encontrados.

Tabla 10. Correlaciones entre las puntuaciones obtenidas en los dominios del MBCC y los subcomponentes de VP en hombres

		<i>Velocidad psicomotora</i>			<i>Procesamiento de respuesta</i>			<i>Precisión</i>				
		<i>CPT-IP 2</i>	<i>CPT-IP 3</i>	<i>CPT-IP 4</i>	<i>TMT-A</i>	<i>BACS-SC D</i>	<i>E TMT-A</i>	<i>E BACS</i>	<i>E FV</i>	<i>E CPT-IP 2</i>	<i>E CPT-IP 3</i>	<i>E CPT-IP 4</i>
<i>VP</i>	<i>r</i>	-.279	-.175	-.310	-.803**	.887**	-.330	-.146	.153	-.059	-.417*	-.548**
	<i>p</i>	(.110)	(.323)	(.079)	(.000)	(.000)	(.053)	(.397)	(.372)	(.741)	(.014)	(.001)
<i>A&V</i>	<i>r</i>	-.205	-.147	-.215	-.566**	.745**	-.310	-.330*	-.066	-.296	-.514**	-.601**
	<i>p</i>	(.245)	(.407)	(.230)	(.000)	(.000)	(.070)	(.049)	(.701)	(.090)	(.002)	(.000)
<i>MT</i>	<i>r</i>	-.270	-.134	-.250	-.377*	.516**	-.212	-.143	.153	.155	-.042	-.474**
	<i>p</i>	(.123)	(.450)	(.160)	(.025)	(.001)	(.222)	(.405)	(.374)	(.383)	(.814)	(.004)
<i>Aver</i>	<i>r</i>	-.298	-.276	-.358*	-.365*	.283	-.207	-.062	.249	-.067	.007	-.521**
	<i>p</i>	(.087)	(.115)	(.041)	(.031)	(.095)	(.233)	(.717)	(.143)	(.706)	(.970)	(.001)
<i>Avis</i>	<i>r</i>	-.078	.001 (.995)	-.328	-.347*	.503**	-.175	-.038	.102	.237	.013	-.283
	<i>p</i>	(.660)		(.063)	(.041)	(.002)	(.314)	(.824)	(.554)	(.178)	(.940)	(.100)
<i>R&SP</i>	<i>r</i>	-.109	-.092	-.198	-.461**	.417*	-.192	-.248	.142	.228	-.003	-.313
	<i>p</i>	(.539)	(.603)	(.270)	(.005)	(.011)	(.268)	(.145)	(.410)	(.195)	(.987)	(.067)
<i>CS</i>	<i>r</i>	.045 (.804)	-.036	.324 (.071)	-.194 (.272)	-.021	.035	-.095	-.138	.115	.060	-.145
	<i>p</i>		(.842)			(.903)	(.845)	(.586)	(.430)	(.522)	(.741)	(.413)
<i>PCG</i>	<i>r</i>	-.236	-.180	-.279	-.651**	.717**	-.273	-.367*	.071	.069	-.232	-.604**
	<i>p</i>	(.186)	(.317)	(.122)	(.000)	(.000)	(.119)	(.030)	(.685)	(.704)	(.193)	(.000)

Nota: * $p < .05$, ** $p < .01$. VP: Velocidad de procesamiento; A&V: Atención y vigilancia; MT: Memoria de trabajo; AVer: Aprendizaje verbal; AVis: Aprendizaje visual; R&SP: Razonamiento y solución de problemas; CS: Cognición social; PCG: Puntuación compuesta general. **Texto resaltado:** Medición que cumple el criterio de Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni de significancia.

Síntomas clínicos

En el grupo de mujeres se encontraron correlaciones negativas entre los puntajes obtenidos con algunas de las mediciones para los subcomponentes de *procesamiento de respuesta* y *precisión* con *Síntomas Positivos*, *Síntomas Cognitivos*, *Síntomas de Excitabilidad*, y *Síntomas de Ansiedad y Depresión*. En la Tabla 11 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 11. Correlaciones entre las puntuaciones obtenidas en el PANSS y los subcomponentes de VP en mujeres

	<i>Velocidad psicomotora</i>			<i>Procesamiento de respuesta</i>			<i>Precisión</i>				
	<i>CPT-IP 2</i>	<i>CPT-IP 3</i>	<i>CPT-IP 4</i>	TMT-A	BACS-SC D	E TMT-A	E BACS	E FV	E CPT- IP 2	E CPT- IP 3	E CPT- IP 4
<i>SP</i>	<i>r</i> .171	-.021	.350	-.416	-.048	-.420	.212	.548	-.743**	-.113	-.218
	<i>p</i> (.596)	(.948)	(.291)	(.158)	(.876)	(.174)	(.486)	(.053)	(.004)	(.713)	(.475)
<i>SN</i>	<i>r</i> .515	.249	-.123	-.193	-.328	-.435	.031	-.042	-.284	.119	-.077
	<i>p</i> (.087)	(.436)	(.719)	(.527)	.274	(.157)	(.921)	(.891)	(.347)	(.698)	(.804)
<i>SC</i>	<i>r</i> .231	.021	.110	-.217	-.047	-.640*	-.049	.241	-.511	.033	-.208
	<i>p</i> (.469)	(.947)	(.747)	(.477)	.879	(.025)	(.874)	(.427)			
<i>SE</i>	<i>r</i> .254	.141	.558	-.287	.020	-.437	.129	.174	-.746**	-.198	-.086
	<i>p</i> (.426)	(.663)	(.074)	(.342)	.949	(.156)	(.675)	(.570)	(.003)	(.518)	(.779)
<i>SAD</i>	<i>r</i> .077	-.021	-.624*	.327	-.362	.547	.325	-.097	.487	.011	-.128
	<i>p</i> (.811)	(.948)	(.040)	(.276)	.224	(.066)	(.279)	(.753)	(.092)	(.971)	(.677)
<i>Total</i>	<i>r</i> .238	.049	.082	-.149	-.162	-.416	.096	.277	-.475	.071	-.283
	<i>p</i> (.457)	(.880)	(.811)	(.628)	.547	(.179)	(.755)	(.360)	(.101)	(.818)	(.349)

Nota: * $p < .05$, ** $p < .01$. SP: Síntomas positivos; SN: Síntomas negativos; SC: Síntomas cognitivos; SE: Síntomas de excitabilidad; SAD: Síntomas de ansiedad y depresión. **Texto resaltado:** Medición que cumple el criterio de Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni de significancia.

Por otro lado, en el grupo de hombres se encontró una correlación negativa con el puntaje obtenido en una de las mediciones para el subcomponente de *precisión* y el puntaje de *Síntomas Positivos*. En la Tabla 12 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 12. Correlaciones entre las puntuaciones obtenidas en el PANSS y los subcomponentes de VP en hombres

	<i>Velocidad psicomotora</i>			<i>Procesamiento de respuesta</i>			<i>Precisión</i>				
	<i>CPT-IP 2</i>	<i>CPT-IP 3</i>	<i>CPT-IP 4</i>	TMT-A	BACS-SC D	E TMT- A	E BACS	E FV	E CPT- IP 2	E CPT- IP 3	E CPT- IP 4
<i>SP</i>	<i>r</i> -.304	-.381	-.187	-.173	.020	.132	-.033	-.370	-.178	.000	-.539**
	<i>p</i> (.139)	(.060)	(.382)	(.409)	.922	(.528)	(.874)	(.063)	(.395)	(.999)	(.005)
<i>SN</i>	<i>r</i> -.195	-.320	-.474*	.217	-.167	-.293	.117	-.159	-.220	-.030	-.211
	<i>p</i> (.351)	(.118)	(.019)	(.296)	.416	(.155)	(.570)	(.437)	(.291)	(.886)	(.311)
<i>SC</i>	<i>r</i> -.002	-.230	-.472*	.217	-.172	-.119	.096	-.004	.002	.013	-.381
	<i>p</i> (.994)	(.268)	(.020)	(.298)	.402	(.570)	(.642)	(.983)	(.994)	(.952)	(.060)

<i>SE</i>	<i>r</i>	.203	.141 (.501)	.437*	.124	-.284	.021	.034	.192	-.135	.019	-.024
	<i>p</i>	(.330)		(.033)	(.556)	.159	(.920)	(.870)	(.349)	(.519)	(.928)	(.908)
<i>SAD</i>	<i>r</i>	.187	.383 (.059)	.037 (.864)	-.188	.203	.038	.064	.110	.068	.050	-.122
	<i>p</i>	(.371)			(.368)	.321	(.857)	(.756)	(.594)	(.745)	(.814)	(.561)
<i>Total</i>	<i>r</i>	-.244	.311 (.130)	-.360	.116	-.113	-.117	.098	.220	-.101	.050	-.479*
	<i>p</i>	(.240)		(.084)	(.581)	.582	(.576)	(.633)	(.281)	(.631)	(.814)	(.015)

Nota: * $p < .05$, ** $p < .01$. SP: Síntomas positivos; SN: Síntomas negativos; SC: Síntomas cognitivos; SE: Síntomas de excitabilidad; SAD: Síntomas de ansiedad y depresión. **Texto resaltado:** Medición que cumple el criterio de Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni de significancia.

Funcionalidad

En el grupo de mujeres se obtuvieron correlaciones entre los subcomponentes de *procesamiento de respuesta y precisión*, y los puntajes de *Funcionamiento Laboral, Ocio* y la puntuación *Total*. En la Tabla 13 se muestran los datos encontrados.

Tabla 13. Correlaciones entre las puntuaciones obtenidas en el FAST y los subcomponentes de VP en mujeres

		<i>Velocidad psicomotora</i>			Procesamiento de respuesta			Precisión				
		<i>CPT-IP 2</i>	<i>CPT-IP 3</i>	<i>CPT-IP 4</i>	TMT-A	BACS-SC D	E TMT-A	E BACS	E FV	E CPT-IP 2	E CPT-IP 3	E CPT-IP 4
<i>A</i>	<i>r</i>	-.374	.126	-.294	.141	-.309	.069	.049	.091	-.265	-.237	.280
	<i>p</i>	(.154)	(.643)	(.288)	(.589)	(.228)	(.792)	(.856)	(.737)	(.305)	(.378)	(.294)
<i>FL</i>	<i>r</i>	-.263	.151	-.020	.175	-.593*	.313	.082	.188	-.088	.097	.511*
	<i>p</i>	(.326)	(.576)	(.944)	(.502)	(.012)	(.221)	(.764)	(.486)	(.737)	(.721)	(.043)
<i>FC</i>	<i>r</i>	.102	.094	-.138	.009	-.306	-.293	.176	-.153	-.235	-.241	.030
	<i>p</i>	(.706)	(.729)	(.625)	(.973)	(.232)	(.254)	(.515)	(.572)	(.364)	(.369)	(.913)
<i>F</i>	<i>r</i>	-.247	.213	-.331	.289	-.311	.317	.105	.240	-.264	-.329	-.129
	<i>p</i>	(.356)	(.429)	(.228)	(.261)	(.224)	(.215)	(.698)	(.371)	(.306)	(.213)	(.634)
<i>RI</i>	<i>r</i>	-.001	.257	.083	-.212	-.274	.015	.150	.136	-.401	-.438	.170
	<i>p</i>	(.996)	(.336)	(.770)	(.414)	(.287)	(.954)	(.580)	(.616)	(.111)	(.089)	(.528)
<i>O</i>	<i>r</i>	.151	-.012	.280	.064	-.601*	.142	.233	-.171	-.179	-.144	.388
	<i>p</i>	(.577)	(.964)	(.312)	(.806)	(.011)	(.588)	(.384)	(.528)	(.492)	(.594)	(.138)
<i>Total</i>	<i>r</i>	-.104	.199	-.013	.075	-.563*	.132	.133	.084	-.320	-.233	.317
	<i>p</i>	(.702)	(.460)	(.965)	(.774)	(.019)	(.613)	(.623)	(.757)	(.211)	(.385)	(.232)

Nota: * $p < .05$, ** $p < .01$. A: Autonomía; FL: Funcionamiento laboral; F: Finanzas; RI: Relaciones interpersonales; O: Ocio. **Texto resaltado:** Medición que cumple el criterio de Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni de significancia.

En el caso de los hombres se encontraron asociaciones entre los subcomponentes de *procesamiento de respuesta* y *precisión* con los puntajes de *Autonomía*, *Funcionamiento laboral*, y la puntuación *Total*. En la Tabla 14 se observan los resultados encontrados.

Tabla 14. Correlaciones entre las puntuaciones obtenidas en el FAST y los subcomponentes de VP en hombres

	Velocidad psicomotora			Procesamiento de respuesta			Precisión				
	CPT-IP 2	CPT-IP 3	CPT-IP 4	TMT-A	BACS-SC D	E TMT-A	E BACS	E FV	E CPT- IP 2	E CPT- IP 3	E CPT- IP 4
<i>A</i>	<i>r</i> .398* (.036)	.363 (.057)	.400* (.039)	.371* (.048)	-.559** (.001)	.422* (.020)	.241 (.199)	.037 (.848)	.219 (.254)	.307 (.106)	.472** (.008)
<i>FL</i>	<i>r</i> .030 (.878)	.189 (.334)	.222 (.266)	.197 (.305)	-.563** (.001)	.232 (.217)	.326 (.079)	.142 (.456)	.097 (.616)	.404* (.030)	.470** (.009)
<i>FC</i>	<i>r</i> .063 (.749)	-.009 (.966)	-.026 (.896)	.104 (.590)	-.325 (.080)	-.129 (.498)	.462* (.010)	.054 (.778)	.024 (.900)	.072 (.711)	.207 (.274)
<i>F</i>	<i>r</i> .312 (.106)	.233 (.234)	-.016 (.937)	.257 (.179)	-.250 (.183)	.165 (.385)	.409* (.025)	.017 (.927)	-.146 (.448)	.065 (.735)	.409* (.025)
<i>RI</i>	<i>r</i> .136 (.491)	-.008 (.969)	-.016 (.936)	.092 (.635)	-.220 (.243)	.047 (.805)	.348 (.059)	.038 (.844)	.041 (.835)	-.015 (.940)	.349 (.058)
<i>O</i>	<i>r</i> -.104 (.597)	-.141 (.475)	-.300 (.128)	.079 (.682)	-.149 (.431)	.068 (.721)	.282 (.132)	.025 (.895)	.134 (.488)	.079 (.683)	.297 (.111)
<i>Total</i>	<i>r</i> .210 (.284)	.184 (.347)	.147 (.464)	.236 (.218)	-.498** (.005)	.205 (.277)	.498** (.005)	.106 (.577)	.064 (.740)	.214 (.266)	.539** (.002)

Nota: * $p < .05$, ** $p < .01$. A: Autonomía; FL: Funcionamiento laboral; F: Finanzas; RI: Relaciones interpersonales; O: Ocio. **Texto resaltado:** Medición que cumple el criterio de Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni de significancia.

9. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio fue comparar el desempeño entre hombres y mujeres con esquizofrenia en las subpruebas de la MCCB propuestas para la medición de los tres subcomponentes de la velocidad de procesamiento. Asimismo, se evaluó la asociación entre dichos subcomponentes y los puntajes de dominios cognitivos del MBCC, y con las características demográficas, clínicas, y de funcionalidad de los sujetos.

Como se mostró en los resultados, que los dos grupos fueron similares en edad y escolaridad, pero difirieron significativamente en la edad de inicio del trastorno y en la ocupación. Las diferencias encontradas en a la edad de inicio del padecimiento concuerdan con la literatura, donde se menciona que las mujeres presentan una edad de inicio mayor que los hombres, siendo incluso, la principal diferencia clínica entre sexos (Fernando et al., 2020; Gogos et al., 2015; Sommer et al., 2020). Por otra parte, se observó que el 60% de los hombres con esquizofrenia no cuentan con ocupación, mientras que, en el grupo de mujeres, al menos un 75% afirmó realizar alguna actividad. Este dato también era esperable, dado que existe evidencia de que los hombres que padecen esquizofrenia suelen presentar mayor disfunción que afecta la vida laboral o académica, a comparación de las mujeres (Gogos et al., 2015; Räsänen et al., 2000).

Al comparar los puntajes obtenidos en el PANSS y FAST entre hombres y mujeres no se encontraron diferencias significativas. Este dato difiere de lo reportado en la literatura, en los que se reporta presencia de síntomas negativos con mayor frecuencia en hombres, mientras que es más común que las mujeres presenten sintomatología afectiva y positiva (Abel et al., 2010; Sommer et al., 2020). Además, también se ha reportado que existen diferencias en los niveles de funcionalidad, siendo los hombres los más afectados en este

aspecto (Bozikas et al., 2015). Es posible que la ausencia de estas diferencias pueda explicarse parcialmente al considerar los criterios de inclusión para ambos grupos de este estudio que especificaban la estabilidad de los pacientes. Adicionalmente, se debe considerar que el FAST es una prueba que mide y refleja la funcionalidad autopercebida, por lo que sería útil incluir otro tipo de mediciones de funcionalidad.

En cuanto al dominio de velocidad de procesamiento, hombres y mujeres obtuvieron puntuaciones menores a 1.5 DE debajo de lo esperado en todas las tareas. Este hallazgo es consistente con múltiples estudios que señalan que la velocidad de procesamiento es una de las mayores afectaciones en la esquizofrenia (Alloza et al., 2016; Dickinson et al., 2007; Knowles et al., 2010).

Constatando la primera hipótesis propuesta, en este estudio se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres con esquizofrenia en algunos puntajes pertenecientes a los subcomponentes de *velocidad psicomotora*, teniendo los hombres una mejor ejecución que las mujeres en el CPT-IP 3; en el de *precisión*, en el cual las mujeres tuvieron un menor número de errores al realizar el CPT-IP 2; y en el de *procesamiento de respuesta*, en el que las mujeres obtuvieron mejores resultados que los hombres en el BACS-SC.

En cuanto al subcomponente de *velocidad psicomotora*, se encontró que los hombres presentaron una ejecución más rápida en CPT-3 en términos de milisegundos a comparación de las mujeres. Aunque poco se ha descrito sobre ello, este hallazgo es parcialmente similar a lo reportado por Ittig et al., (2015), quienes encontraron que hombres y mujeres con esquizofrenia no presentan diferencias en los tiempos de reacción al realizar paradigmas tipo CPT, N-Back y Go/No-Go, pero que, a medida que aumentaba la complejidad de la tarea, los hombres presentaban un menor tiempo de reacción que las

mujeres. En el presente estudio, la diferencia entre sexos solo fue evidente en la condición de CPT-3, pero no en la de CPT-2 o CPT-4. Es posible que esto se deba a la demanda cognitiva inherente a cada condición, pues, específicamente en el caso del CPT-2, que es la tarea con menor demanda, ambos grupos tuvieron una ejecución similar; en el CPT-3, la dificultad aumentó, haciendo evidente la diferencia de los tiempos de reacción entre los grupos; y por último, en el CPT-4, que es la condición más demandante, la significancia de la diferencia se desvaneció, posiblemente debido a que los pacientes de ambos grupos tuvieron dificultad para llevar a cabo esta tarea, teniendo incluso resultados similares.

En el caso de las diferencias significativas encontradas en el subcomponente de *precisión*, las mujeres fueron más acertadas en sus respuestas, cometiendo menor cantidad de errores que los hombres. A nuestro conocimiento, no existen estudios que se enfoquen en el estudio de las diferencias entre sexos en pacientes con esquizofrenia con relación a la *precisión* de las respuestas, sin embargo, en un estudio en sujetos sanos realizado por Jensen (1998), se obtuvieron resultados que indicaban que las diferencias entre sexos favorecen a las mujeres en la velocidad de procesamiento y precisión. Dado lo anterior, es posible que esta ventaja existente en mujeres sanas se mantenga intacta aún en mujeres que padecen esquizofrenia. No obstante, este hallazgo debe ser interpretado con cautela, ya que, aunque inicialmente resultó significativo, posteriormente no logró pasar el criterio de significancia establecido con la Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni.

Por otro lado, en este estudio también se encontraron diferencias significativas en el rendimiento en la subprueba BACS-SC que, además, fue una de las tareas más sensibles para diferenciar el desempeño entre sexos, donde las mujeres mostraron una mejor ejecución. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito por Zhang et al. (2017), quienes reportaron que

las mujeres con esquizofrenia presentan mejores puntuaciones en las subpruebas de velocidad de procesamiento del MCCB, particularmente en el BACS-SC. De igual forma, se ha descrito de forma consistente que los hombres en la población general suelen presentar peores puntajes que las mujeres al realizar mejor este tipo de tareas (Camarata & Woodcock, 2010).

Cabe destacar que, aunque el BACS-SC es una de las tareas empleadas tradicionalmente para la medición de velocidad de procesamiento, diversos estudios sugieren que la capacidad para realizar este tipo de tareas subyace también a habilidades cognitivas más complejas, tales como memoria, funciones ejecutivas y control cognitivo, lo que la distingue de otras tareas clásicas para la medición de velocidad de procesamiento (Knowles et al., 2015). De acuerdo con algunos autores, las mujeres con esquizofrenia suelen presentar mejores puntuaciones en tareas más complejas a comparación de los hombres, lo cual explica el mejor desempeño de mujeres con esquizofrenia en tareas con gran demanda cognitiva (Leger & Neill, 2016).

Pese a que este hallazgo que evidencia las diferencias en la ejecución del BACS-SC entre hombres y mujeres no logró cumplir con el nivel de significancia establecido con la Corrección de Comparaciones Múltiples Holm-Bonferroni, se discutió en este apartado debido a que parece plausible y congruente con la literatura disponible.

Por otra parte, en los análisis de correlación se encontraron diferentes asociaciones entre la velocidad de procesamiento y sus subcomponentes, el resto de los dominios cognitivos de la MCCB, y las variables clínicas de los pacientes.

En ninguno de los grupos se encontraron correlaciones entre el subcomponente de *velocidad psicomotora* y los dominios cognitivos. Estos datos son congruentes con lo reportado por Cella & Wykes (2013), quienes obtuvieron resultados similares en su estudio. Así, los hallazgos de este estudio aportan evidencia a la hipótesis propuesta por estos autores, quienes plantearon que el componente psicomotor de la velocidad de procesamiento se puede aislar de operaciones con mayor carga cognitiva.

En el caso de las puntuaciones del subcomponente de *procesamiento de respuesta*, se encontraron correlaciones con varios de los dominios valorados por el MCCB, a excepción de Cognición Social. De acuerdo con lo reportado por Cella & Wykes (2013), el *procesamiento de respuesta* representa el subcomponente más cognitivo de la velocidad de procesamiento, por lo que su relación con los puntajes de los dominios con mayor demanda cognitiva era esperable.

Las correlaciones en el grupo de mujeres mostraron asociaciones entre la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad con el subcomponente de *velocidad psicomotora*. Este hallazgo es congruente con lo descrito por Cella & Wykes (2013) quienes encontraron que la edad era el principal predictor de la *velocidad psicomotora*, además de que en la literatura general se refiere que tanto los tiempos de reacción en la población sana como en la población con esquizofrenia, suelen disminuir con la edad (Gold y O'Leary, 1999).

Asimismo, en ambos grupos se encontró una correlación entre la escolaridad y el subcomponente de *procesamiento de respuesta*. Este hallazgo es consistente con lo reportado por Zhang et al. (2017); sin embargo, estos datos deben ser considerados con cautela considerando que en trabajos como el Anselmetti et al. (2008) y Dickinson et al.

(2007), no fue posible replicar este hallazgo. Una nota importante es que los datos que presentan dichos estudios no están diferenciados por sexo.

Con relación a la gravedad sintomática, tanto en hombres como en mujeres se encontraron correlaciones inversas entre algunas puntuaciones del PANSS con el subcomponente de *precisión*, indicando que la reducción de la sintomatología se relaciona con un número mayor de errores en TMT-A, CPT-3 y CPT-4. Este hallazgo inesperado pudiese ser reflejo de la interacción de dos variables: el mal funcionamiento en las redes implicadas en el monitoreo de errores y a la adaptación al conflicto, aunado al tratamiento con antipsicóticos.

Por un lado, se ha descrito que los pacientes con esquizofrenia suelen presentar irregularidades en la red de saliencia, en red ejecutiva central, en la red neuronal por defecto, y en la ínsula anterior, lo que se ha podido constatar en estudios electrofisiológicos, específicamente con potenciales relacionados con eventos y con neuroimagen funcional. El *Error Related Negativity* (ERN) es el marcador electrofisiológico más relacionado con la detección de errores, cuyo origen radica en la porción anterior del giro del cíngulo, uno de los componentes de la red de saliencia (Voegler et al., 2016).

Algunos estudios consideran que los efectos dopaminérgicos de los antipsicóticos repercuten en los correlatos de monitorización del rendimiento, lo que causa una reducción de la ERN y fallas en el automonitoreo y la precisión de la respuesta. Lo anterior tiene sustento en el modelo propuesto por Holroyd y Coles (2002), quienes explican que la acción de los antipsicóticos bloquea los receptores dopaminérgicos, lo que reduce los efectos de la liberación fásica de dopamina y, por consiguiente, causa la atenuación de la

ERN. Cabe destacar que la evidencia de este efecto hipotético de la medicación antipsicótica en la ERN es mixta (de Bruijn et al., 2006; Morris et al., 2006; Zirnheld et al., 2004).

Por otra parte, una gran cantidad de investigaciones indican que los antipsicóticos suelen tener un mayor impacto en la sintomatología positiva que en otro tipo de síntomas (Green & Harvey, 2014; Manoach, 2017). Con base en lo anterior, una explicación posible puede ser que el tratamiento farmacológico redujo exitosamente la sintomatología psicótica, pero, como efecto secundario, agravó la capacidad de monitoreo del error. Sin embargo, dadas las inconsistencias, se sugiere tomar este hallazgo con cautela.

Respecto a la funcionalidad, en los dos grupos se obtuvieron datos que indican que el *procesamiento de respuesta* se correlaciona de forma inversa con las puntuaciones de disfuncionalidad incluidas en el FAST (laboral, ocio y total). Esto es congruente con lo previamente reportado por Lahera et al. (2017), quienes encontraron que la funcionalidad se asociaba a tareas típicas de velocidad de procesamiento como el BACS-SC, pero no con otras con menos carga cognitiva, como aquellas que miden tiempos de reacción simple.

También se encontraron correlaciones entre la *precisión* y el funcionamiento laboral. Este hallazgo es consistente con lo descrito en la literatura, donde se menciona que la ejecución adecuada en tareas como TMT-A y BACS-SC se relacionan con mejores índices de empleo, así como también con una mejor calidad de vida general (Morrens et al., 2008).

10. ALCANCES, LIMITACIONES Y SUGERENCIAS

El presente estudio se llevó a cabo con limitaciones considerables, mismas que serán señaladas a continuación. El tamaño de la muestra para ambos grupos fue pequeño, por lo que los resultados presentados deben ser considerados como preliminares. No obstante, dado que se obtuvo el tamaño del efecto, los datos pudiesen servir como un indicador esperado para futuras investigaciones, y para sistematizar la información de manera independiente a las variaciones de diseño o del tamaño de la muestra. Otro factor que debe considerarse es la notoria diferencia en el número de hombres y mujeres que participaron en el estudio, pues, aunque se apega a los datos epidemiológicos descritos respecto a la prevalencia entre hombres y mujeres, se sugiere equilibrar ambos grupos y aumentar el número del grupo de mujeres en futuras investigaciones. Asimismo, debe tomarse en cuenta la ausencia de grupos controles. Finalmente, debe tomarse en cuenta que todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento farmacológico, lo que pudo haber influenciado las ejecuciones cognitivas.

11. CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio describen las diferencias entre hombres y mujeres con esquizofrenia en la ejecución de los subcomponentes de la velocidad de procesamiento, así como su correlación con variables demográficas, clínicas y de funcionalidad. Estas diferencias pueden subyacer a patrones diferenciados de conectividad relacionadas al sexo. Nuestros hallazgos muestran que la deconstrucción del dominio de velocidad de procesamiento puede ser útil para diferenciar minuciosamente el rendimiento

entre sexos, brindando una perspectiva distinta del fenómeno, ya que permite evaluar el tipo de falla cometida. Las diferencias encontradas indican que, pese a que tanto hombres como mujeres con esquizofrenia presentan déficits en la velocidad de procesamiento, los hombres son relativamente más veloces al brindar una respuesta ante una tarea simple. No obstante, las mujeres presentan una mejor calidad en las respuestas brindadas a comparación de los hombres, cometiendo una menor cantidad de errores. Adicionalmente, se encontró que las mujeres tienen una mejor ejecución y velocidad en tareas con mayor demanda cognitiva. Esto se puede asociar a que en las tareas clásicas para la medición de velocidad de procesamiento subyacen pre-requisitos cognitivos específicos que pueden variar en complejidad, en donde a mayor carga cognitiva los hombres presentan más desventajas.

REFERENCIAS

- Abel, T., & Nickl-Jockschat, T. (Eds.). (2016). *The neurobiology of schizophrenia*. Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier.
- Abi-Dargham, A., & Moore, H. (2003). Prefrontal DA Transmission at D1 Receptors and the Pathology of Schizophrenia. *The Neuroscientist*, 9(5), 404-416.
<https://doi.org/10.1177/1073858403252674>
- Alloza, C., Cox, S. R., Duff, B., Semple, S. I., Bastin, M. E., Whalley, H. C., & Lawrie, S. M. (2016). 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.psychresns.2016.05.008>
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington, DC.
- Andreasen, N. C. (1995). Symptoms of Schizophrenia: Methods, Meanings, and Mechanisms. *Archives of General Psychiatry*, 52(5), 341.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950170015003>
- Bachman, P., Reichenberg, A., Rice, P., Woolsey, M., Chaves, O., Martinez, D., Maples, N., Velligan, D. I., & Glahn, D. C. (2010). Deconstructing processing speed deficits in schizophrenia: Application of a parametric digit symbol coding test. *Schizophrenia Research*, 118(1-3), 6-11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1029>
- Blackman, G., & MacCabe, J. H. (2020). Schizophrenia. *Medicine*, S1357303920301973.
<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.08.004>

- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Peltekis, A., Giannakou, M., Nimatoudis, I., Karavatos, A., Fokas, K., & Garyfallos, G. (2010). Sex Differences in Neuropsychological Functioning Among Schizophrenia Patients. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *44*(4), 333-341. <https://doi.org/10.3109/00048670903489833>
- Camarata, S., & Woodcock, R. (2006). Sex differences in processing speed: Developmental effects in males and females. *Intelligence*, *34*(3), 231-252. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2005.12.001>
- 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>
- Cella, M., & Wykes, T. (2013). 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>
- Chiaravalloti, N. D., Christodoulou, C., Demaree, H. A., & DeLuca, J. (2003). Differentiating Simple Versus Complex Processing Speed: Influence on New Learning and Memory Performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(4), 489-501. <https://doi.org/10.1076/j.jcen.25.4.489.13878>
- Coyle, J. T. (1996). The Glutamatergic Dysfunction Hypothesis for Schizophrenia. *Harvard Review of Psychiatry*, *3*(5), 241-253. <https://doi.org/10.3109/10673229609017192>
- de Bruijn, E. R. A., Sabbe, B. G. C., Hulstijn, W., Ruigt, G. S. F., & Verkes, R. J. (2006). Effects of antipsychotic and antidepressant drugs on action monitoring in healthy

volunteers. *Brain Research*, 1105(1), 122-129.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.006>

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.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>

Fan, F., Xiang, H., Tan, S., Yang, F., Fan, H., Guo, H., Kochunov, P., Wang, Z., Hong, L. E., & Tan, Y. (2019). Subcortical structures and cognitive dysfunction in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 286, 69-75.

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.01.003>

Fernando, P., Sommer, I. E. C., & Hasan, A. (2020). Do we need sex-oriented clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia?: *Current Opinion in Psychiatry*, 33(3), 192-199. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000597>

Freitas, C., Figueiredo, A. R., Abreu, T., & Queirós, S. (2016). Paraphrenia: Evolution of the Concept. *European Psychiatry*, 33(S1), S529-S529.

<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.1958>

Fresán, A., de la Fuente-Sandoval, C., Lóyzaga, C., García-Anaya, M., Meyenberg, N., Nicolini, H., & Apiquian, R. (2005). A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 72(2-3), 123-129. doi: 10.1016/j.schres.2004.03.021

Fusar-Poli, P., & Politi, P. (2008). Paul Eugen Bleuler and the Birth of Schizophrenia (1908).

American Journal of Psychiatry, 165(11), 1407-1407.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050714>

Fuster, J. (2015). *The Prefrontal Cortex* (5th ed.). Elsevier Academic Press.

Galea, L. A. M., Frick, K. M., Hampson, E., Sohrabji, F., & Choleris, E. (2017). Why estrogens matter for behavior and brain health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 76, 363-379.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.024>

Gelder, M. G. (Ed.). (2009). *New Oxford textbook of psychiatry* (2nd ed). Oxford University Press.

Gogos, A., Sbisa, A. M., Sun, J., Gibbons, A., Udawela, M., & Dean, B. (2015). A Role for

Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. *International Journal of*

Endocrinology, 2015, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2015/615356>

Gómez-Gastiasoro, A., Zubiaurre-Elorza, L., Peña, J., Ibarretxe-Bilbao, N., Rilo, O., Schretlen,

D. J., & Ojeda, N. (2019). Altered frontal white matter asymmetry and its implications for cognition in schizophrenia: A tractography study. *NeuroImage: Clinical*, 22, 101781.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101781>

Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future.

Schizophrenia Research: Cognition, 1(1), e1-e9. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.02.001>

Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2019). Nonsocial and social cognition in schizophrenia:

Current evidence and future directions. *World Psychiatry*, 18(2), 146-161.

<https://doi.org/10.1002/wps.20624>

- Guo, J. Y., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2019). Memory and cognition in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 24(5), 633-642. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0231-1>
- Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C. M. P., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 1129-1138. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118>
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109(4), 679-709. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.109.4.679>
- Ittig, S., Studerus, E., Pappmeyer, M., Uttinger, M., Koranyi, S., Ramyeed, A., & Riecher-Rössler, A. (2015). Sex Differences in Cognitive Functioning in At-Risk Mental State for Psychosis, First Episode Psychosis and Healthy Control Subjects. *European Psychiatry*, 30(2), 242-250. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.11.006>
- Javed, A., & Charles, A. (2018). The Importance of Social Cognition in Improving Functional Outcomes in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 157. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00157>
- Javed, A., & Fountoulakis, K. N. (Eds.). (2019). *Advances in Psychiatry*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-70554-5>
- Jensen, A. R. (1998). *The g factor: The science of mental ability*. Praeger.
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>

- Kail, R., & Salthouse, T. A. (1994). Processing speed as a mental capacity. *Acta Psychologica*, 86(2-3), 199-225. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(94\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0001-6918(94)90003-5)
- Kail, R. V., McBride-Chang, C., Ferrer, E., & Shu, H. (2013). Cultural differences in the development of processing speed. *Developmental Science*, 16(3), 476–483. <https://doi.org/10.1111/desc.12039>
- Karbasforoushan, H., Duffy, B., Blackford, J. U., & Woodward, N. D. (2015). Processing speed impairment in schizophrenia is mediated by white matter integrity. *Psychological Medicine*, 45(1), 109-120. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001111>
- Knowles, E. E. M., David, A. S., & Reichenberg, A. (2010). Processing Speed Deficits in Schizophrenia: Reexamining the Evidence. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 828-835. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09070937>
- Knowles, E. E. M., Weiser, M., David, A. S., Dickinson, D., Glahn, D., Gold, J., Davidson, M., & Reichenberg, A. (2012). Dedifferentiation and substitute strategy: Deconstructing the processing-speed impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 142(1-3), 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.020>
- Knowles, E. E. M., Weiser, M., David, A. S., Glahn, D. C., Davidson, M., & Reichenberg, A. (2015). The Puzzle of Processing Speed, Memory, and Executive Function Impairments in Schizophrenia: Fitting the Pieces Together. *Biological Psychiatry*, 78(11), 786-793. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.01.018>
- Kochunov, P., Coyle, T. R., Rowland, L. M., Jahanshad, N., Thompson, P. M., Kelly, S., Du, X., Sampath, H., Bruce, H., Chiappelli, J., Ryan, M., Fisseha, F., Savransky, A., Adhikari, B., Chen, S., Paciga, S. A., Whelan, C. D., Xie, Z., Hyde, C. L., ... Hong, L. E. (2017).

Association of White Matter With Core Cognitive Deficits in Patients With Schizophrenia.

JAMA Psychiatry, 74(9), 958. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2228>

Krabbendam, L., & Jolles, J. (2003). The Neuropsychology of Schizophrenia. En H. D'Haenen,

J. A. den Boer, & P. Willner (Eds.), *Biological Psychiatry* (pp. 631-647). John Wiley &

Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/0470854871.chxvii7>

Kraepelin, E., & Defendorf, A. (1907). *Clinical psychiatry: A Textbook for Students and*

Physicians. The Macmillan Company.

Lahera, G., Ruiz, A., Brañas, A., Vicens, M., & Orozco, A. (2017). Reaction time, processing

speed and sustained attention in schizophrenia: Impact on social functioning. *Revista de*

Psiquiatría y Salud Mental (English Edition), 10(4), 197-205.

<https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2017.10.006>

Lajtha, A., Baker, G., Dunn, S., & Holt, A. (2007). *Handbook of neurochemistry and molecular*

neurobiology. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-30401-4>

Leger, M., & Neill, J. C. (2016). A systematic review comparing sex differences in cognitive

function in schizophrenia and in rodent models for schizophrenia, implications for

improved therapeutic strategies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 979–1000.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.029>

Lemos, S., Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., & Vallina, O. (2015). *Esquizofrenia y Otros*

Trastornos Psicóticos. Síntesis.

Lewine, R. (2004). At issue: Sex and gender in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4),

755–762. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007128>

- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
- Li, R., Ma, X., Wang, G., Yang, J., & Wang, C. (2017). Why sex differences in schizophrenia? *Journal of translational neuroscience*, *1*(1), 37–42.
- Lieberman, J. A., & First, M. B. (2018). Psychotic Disorders. *New England Journal of Medicine*, *379*(3), 270-280. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1801490>
- Longenecker, J., Dickinson, D., Weinberger, D. R., & Elvevåg, B. (2010). Cognitive differences between men and women: A comparison of patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Schizophrenia Research*, *120*(1-3), 234-235.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.009>
- Loranger A. W. (1984). Sex difference in age at onset of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *41*(2), 157–161. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790130053007>
- Louzã, M., & Elkis, H. (2020). Schizophrenia in Women. In Rennó, J., Valadares, G., Cantilino, A., Mendes-Ribeiro, J., Rocha, R., & Geraldo da Silva, A. (Eds.). *Women's Mental Health: A Clinical and Evidence-Based Guide*. Springer International Publishing.
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-29081-8>
- Maatz, A., Hoff, P., & Angst, J. (2015). Eugen Bleuler's schizophrenia—A modern perspective. *Dialogues in Clinical Research*, *17*(1), 43-49
- Manoach, D. S. (2017). Cognitive Deficits in Schizophrenia. In *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology* (p. B9780128093245020000). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.01921-0>

- McGregor, C., Riordan, A., & Thornton, J. (2017). Estrogens and the cognitive symptoms of schizophrenia: Possible neuroprotective mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 47, 19-33. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.06.003>
- Morrens, M., Hulstijn, W., Matton, C., Madani, Y., van Bouwel, L., Peuskens, J., & Sabbe, B. G. C. (2008). Delineating psychomotor slowing from reduced processing speed in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 13(6), 457-471. <https://doi.org/10.1080/13546800802439312>
- Morris, S. E., Yee, C. M., & Nuechterlein, K. H. (2006). Electrophysiological analysis of error monitoring in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 115(2), 239-250. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.2.239>
- Mortimer, A. M. (2008). The neuropsychology of schizophrenia. *Psychiatry*, 7(10), 435-439. <http://doi.org/10.1016/j.mppsy.2008.07.016>
- Mu, L., Liang, J., Wang, H., Chen, D., Xiu, M., & Zhang, X. Y. (2020). Sex differences in association between clinical correlates and cognitive impairment in patients with chronic schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 131, 194-202. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.003>
- Novella, & Huertas. (2010). El síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la conciencia moderna: Una aproximación a la historia de la esquizofrenia. *Clinica y Salud*, 21(3), 205-219. <https://doi.org/10.5093/cl2010v21n3a1>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Calkins, M. E., Greenwood, T. A., Gur, R. E., Gur, R. C., Lazzaroni, L. C., Light, G. A., Radant, A. D., Seidman, L. J., Siever, L. J., Silverman, J. M., Sprock, J., Stone, W. S., Sugar, C. A., Swerdlow, N. R., Tsuang, D. W., Tsuang, M. T.,

Turetsky, B. I., & Braff, D. L. (2015). Attention/vigilance in schizophrenia: Performance results from a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophrenia Research*, *163*(1-3), 38-46.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.017>

Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S. E., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *American Journal of Psychiatry*, *165*(2), 203-213.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>

O'Brien, A. R., & Tulsky, D. S. (2008). The History of Processing Speed and Its Relationship to Intelligence. In DeLuca, J., & Kalmar, J. (Eds.), *Information Processing Speed in Clinical Populations* (1-28). Taylor & Francis Group.

Ojeda, N., Peña, J., Schretlen, D. J., Sánchez, P., Aretouli, E., Elizagárate, E., Ezcurra, J., & Gutiérrez, M. (2012). Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: The fundamental role of processing speed. *Schizophrenia Research*, *135*(1-3), 72-78.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.12.004>

Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A. M., Wood, S. J., Bullmore, E., & Lawrie, S. M. (2011). Are There Progressive Brain Changes in Schizophrenia? A Meta-Analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biological Psychiatry*, *70*(1), 88-96.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.032>

- Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive Functioning in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00035>
- Organización Mundial de la Salud (2016), Esquizofrenia.
<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, 388(10039), 86-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Papadopoulos, T. C., Georgiou, G. K., Deng, C., & Das, J. P. (2018). The Structure of Speed of Processing Across Cultures. *Advances in Cognitive Psychology*, 14, 14.
<https://doi.org/10.5709/acp-0243-7>
- Räsänen, S., Pakaslahti, A., Syvälahti, E., Jones, P., Isohanni, M. (2000). Sex differences in schizophrenia: A review. *Nordic Journal of Psychiatry*, 54(1), 37-45.
<https://doi.org/10.1080/080394800427564>
- Reichenberg A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(3), 383–392.
- Riecher-Rössler, A. (2016). Sex and gender differences in schizophrenic psychoses. *European Psychiatry*, 33(S1), S46-S46. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.905>
- Ritsner, M. S., & Gottesman, I. (2011) The Schizophrenia Construct After 100 Years of Challenges. In Ritsner, M. S., *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume I.* (pp. 03-44). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-0837-2>
- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A. J., Pletnikov, M., & Coyle, J. T. (2006). Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron*, 52(1), 139-153.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.015>

- Sadock, B., & Sadock, V. (2015). *Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría*. LWW.
- Salthouse T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, 103(3), 403–428. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.103.3.403>
- Seeman, M. V. (2019). Does Gender Influence Outcome in Schizophrenia? *Psychiatric Quarterly*, 90(1), 173-184. <https://doi.org/10.1007/s11126-018-9619-y>
- Sheffield, J. M., Karcher, N. R., & Barch, D. M. (2018). Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychology Review*, 28(4), 509-533. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>
- Sommer, I. E., Tiihonen, J., van Mourik, A., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2020). The clinical course of schizophrenia in women and men—A nation-wide cohort study. *Npj Schizophrenia*, 6(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41537-020-0102-z>
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis And Practical Applications* (4th ed.). Cambridge University Press
- Stahl, S. M. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*, 23(3), 187-191. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001013>
- Sui, J., Pearlson, G. D., Du, Y., Yu, Q., Jones, T. R., Chen, J., Jiang, T., Bustillo, J., & Calhoun, V. D. (2015). In Search of Multimodal Neuroimaging Biomarkers of Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 78(11), 794-804. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.017>

- Torniainen, M., Suvisaari, J., Partonen, T., Castaneda, A. E., Kuha, A., Perälä, J., Saarni, S., Lönnqvist, J., & Tuulio-Henriksson, A. (2011). Sex differences in cognition among persons with schizophrenia and healthy first-degree relatives. *Psychiatry Research, 188*(1), 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.009>
- van Erp, T. G. M., Hibar, D. P., Rasmussen, J. M., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Andreassen, O. A., Agartz, I., Westlye, L. T., Haukvik, U. K., Dale, A. M., Melle, I., Hartberg, C. B., Gruber, O., Kraemer, B., Zilles, D., Donohoe, G., Kelly, S., McDonald, C., Morris, D. W., ... Turner, J. A. (2016). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry, 21*(4), 547-553. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.63>
- Vaskinn, A., & Horan, W. P. (2020). Social Cognition and Schizophrenia: Unresolved Issues and New Challenges in a Maturing Field of Research. *Schizophrenia Bulletin, 46*(3), 464-470. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa034>
- Vaskinn, A., Sundet, K., Simonsen, C., Hellvin, T., Melle, I., & Andreassen, O. A. (2011). Sex differences in neuropsychological performance and social functioning in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychology, 25*(4), 499-510. <https://doi.org/10.1037/a0022677>
- Warner, R., & de Girolamo, G. (1995). *Schizophrenia*. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41741/9241561718_eng.pdf;jsessionid=D8227DC47851AEEBA37BF3EC4E0B4E79?sequence=1
- Wahl, O. F. (1977). Sex bias in schizophrenia research: A short report. *Journal of Abnormal Psychology, 86*(2), 195–198. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.195>

Wright, S. N., Hong, L. E., Winkler, A. M., Chiappelli, J., Nugent, K., Muellerklein, F., Du, X., Rowland, L. M., Wang, D. J. J., & Kochunov, P. (2015). Perfusion shift from white to gray matter may account for processing speed deficits in schizophrenia: Perfusion Shift from White to Gray Matter. *Human Brain Mapping, 36*(10), 3793-3804.

<https://doi.org/10.1002/hbm.22878>

Yeragani, V., Ashok, A., & Baugh, J. (2012). Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian Journal of Psychiatry, 54*(1), 95.

<https://doi.org/10.4103/0019-5545.94660>

Zhang, B., Han, M., Tan, S., De Yang, F., Tan, Y., Jiang, S., Zhang, X., & Huang, X.-F. (2017). Gender differences measured by the MATRICS consensus cognitive battery in chronic schizophrenia patients. *Scientific Reports, 7*(1), 11821. [https://doi.org/10.1038/s41598-017-](https://doi.org/10.1038/s41598-017-12027-w)

[12027-w](https://doi.org/10.1038/s41598-017-12027-w)

Zirnheld, P. J., Carroll, C. A., Kieffaber, P. D., O'Donnell, B. F., Shekhar, A., & Hetrick, W. P. (2004). Haloperidol Impairs Learning and Error-related Negativity in Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*(6), 1098-1112. <https://doi.org/10.1162/0898929041502779>