



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**La memoria de trabajo como endofenotipo en esquizofrenia:
fallos en la codificación o el mantenimiento.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

Ana Elisa Rodríguez Martínez

DIRECTOR: Dr. Rodolfo Solís Vivanco

REVISORA: Dra. Maura Jazmín Ramírez Flores

JURADO: Mtra. Azalea Reyes Aguilar

Dra. Cristina Alejandra Mondragón Maya

Dra. Olga Araceli Rojas Ramos



Cd. de México, 2016.



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.

Tutora Externa: Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo
Departamento de Neuropsicología y Grupos de Apoyo
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

Esta tesis se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

“Manuel Velasco Suárez”, apoyada por el proyecto de Conacyt #233695.

Dentro del departamento de Neuropsicología y Grupos de Apoyo.

AGRADECIMIENTOS

El momento de los agradecimientos ha sido particularmente emotivo porque me encuentro terminando no sólo una tesis, que probablemente quedará en algún lugar empolvada y sin ver la luz del día, sino todo un ciclo lleno de aprendizaje y experiencias tanto personales como académicas inigualables, y eso para mí es lo verdaderamente importante. Quedo eternamente agradecida con muchas personas, pero estos agradecimientos van dedicados a las personas más representativas y esenciales de este proceso y de mi vida:

En primer lugar, agradezco infinitamente a mis padres, ustedes han sido los pilares de mi vida y gracias a su apoyo incondicional he podido llegar hasta este punto. Gracias por impulsarme en cada paso y darme la oportunidad de tomar mi camino para formarme como la persona que soy, con todo y mis defectos. Me falta mucho por aprender pero sé que siempre estarán ahí. Son las personas que más admiro en el mundo, porque ustedes representan el esfuerzo, la dedicación y la determinación, la prueba indiscutible de que uno puede volar tan lejos como sueña y no perder la sencillez que los motivó a salir adelante ¿de cuántas personas se puede decir eso? Son mi mayor ejemplo de grandeza, los amo.

Obviamente a ti Ricardo, mi persona favorita en el mundo. Gracias por confiar siempre en mí, por motivarme a seguir cuando ya estaba harta o dormida jaja, por las risas, por los sueños que compartimos y sobre todo por estar en este camino desde aquel día que decidiste tomar mi mano y brindarme tanto amor y entendimiento tan profundo. Tú has estado en todo este proceso y no tengo palabras para expresar lo que siento al estar juntos en este momento tan importante en nuestras vidas (aunque nadie nos entienda). Te amo Y muchotote.

A mi hermano, pues porque sí jaja porque eres mi hermano y te quiero, gracias (por nada, bebé) y a las lobas de paso por inspirarme con su ternura e inocencia.

Pooooor supuesto al Dr. Rodolfo Solís. Gracias por ser un e-x-c-e-l-e-n-t-e tutor. Eres una persona con una calidad humana excepcional, talento y profesionalismo que sabe guiar e instruir con paciencia y amabilidad de inicio a fin. Realmente es un placer trabajar con grandes como tú, ojalá sigas creciendo y compartiendo tu conocimiento con quienes lo valoramos. Gracias infinitas por guiarme en la culminación de esta etapa y por aceptarme aún con tantos proyectos encima.

A la Dra. Yaneth Rodríguez, por abrirme las puertas del laboratorio y darme la oportunidad de continuar mi formación. Gracias por la confianza desde las primeras exposiciones en los seminarios donde no tenía ni idea de lo que hablaba, hasta incluirme en el proyecto del que surgió esta tesis. De verdad, muchísimas gracias.

A la Mtra. Mireya, por siempre echarme porras, apoyarme y brindar calidez al laboratorio. Gracias por todo el apoyo que brindas generosamente y por ser de las

primeras personas del lab creer en mí y en este trabajo (espero jeje), me inspiraste en varias ocasiones a seguir adelante.

A la Dra. Maura Ramírez por todas sus atenciones y valiosos comentarios, incluso aquellos donde me puso a sudar; y a la Dra. Azalea Reyes por su amabilidad y retroalimentación en cuestiones que muchas veces uno deja de lado pero siguen siendo fundamentales. Muchísimas gracias a ambas.

A la Dra. Olga Rojas por sus observaciones tan pertinentes, me hizo recordar la esencia de la neuropsicología y de todo intento por buscar conocer e interpretar cualquier fenómeno, gracias en verdad.

A la Dra. Ale Mondragón, por todas tus atenciones y comentarios. Eres una excelente doctora y me siento honrada de tenerte como sinodal.

A mis compañeras fieles R1, R2 y R3 de este camino Ale, Sus y Elena, juntas compartimos muchos miedos, angustias y tropiezos pero creo que siempre hemos estado para apoyarnos y echarnos porras, gracias por tenderme la mano cuando lo necesité, siempre pueden contar conmigo.

A la pequeñitirri Edith por confiar en mí en todo momento, por alentarme y darme su incomparable buena vibra, eres de esas personas que siempre contagian una sonrisa y ánimos, gracias por considerarme un pequeño retoño que comienza a florecer.

Obviamente a mis tutoras externas indispensables en cada lloriqueo: Amanda e Yvonne. Son las mejores, valoré muchísimo cada segundo de su tiempo y su paciencia para explicarme cosas que hasta ese momento yo ignoraba, no duden nunca en buscarme si algún día yo les puedo compensar toda su ayuda (aunque sea en mil años jaja). En verdad gracias.

Y finalmente pero no menos importantes, a Eli, Brenda y Rosaios por su amistad y apoyo y porque también ustedes entienden mi emoción de concluir (por fin) todo esto.

Es un orgullo egresar de esta universidad, y puedo decir con certeza que valoré cada segundo de pertenecer y formarme en sus instalaciones. Pocas decisiones me han hecho sentir tan satisfecha, gracias UNAM por darme las bases y herramientas indispensables para continuar en el truculento y fascinante camino hacia el conocimiento.

“Al hombre le ocurre lo mismo que al árbol. Cuanto más quiere elevarse hacia la altura y hacia la luz, tanto más fuertemente tienden sus raíces hacia la tierra, hacia abajo, hacia lo oscuro, lo profundo”

Así habló Zaratustra...

CONTENIDO:

Resumen	8
I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. ANTECEDENTES	10
1. Esquizofrenia	10
1.1 Definición y diagnóstico de la esquizofrenia.....	10
1.2 Criterios diagnósticos para la esquizofrenia.....	12
1.3 Prevalencia mundial de la esquizofrenia	14
1.4 Hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia	14
1.5 Tratamiento farmacológico en esquizofrenia.....	16
1.6 Aspectos genéticos de la esquizofrenia	18
2. Endofenotipos en esquizofrenia	21
2.1 Definición de endofenotipo.....	21
2.2 Criterios de los endofenotipos.....	24
2.3 Estrategias para estudiar endofenotipos	25
2.4 Clasificación de endofenotipos en esquizofrenia.....	26
2.5 Endofenotipos cognitivos en esquizofrenia	28
3. Memoria de trabajo y esquizofrenia	32
3.1 Definición de MT y alteraciones en esquizofrenia	32
3.2 Aspectos neuroanatómicos de la MT en esquizofrenia	36
3.3 Aspectos genéticos de la MT en esquizofrenia	38
3.4 Alteraciones por modalidad de la MT en esquizofrenia	41
3.5 Alteraciones en subprocesos de la MT en esquizofrenia.....	44
III. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	47
IV. METODOLOGÍA	49
1. Objetivos.....	49
1.1 Objetivo general	49
1.2 Objetivos específicos	49
2. Hipótesis	50
3. Participantes	50

3.1 Criterios inclusión:	51
3.2 Criterios exclusión:	52
3.3 Criterios eliminación:	52
4. Variables	52
4.1 Clasificación:	52
4.2 Definición conceptual:	53
4.3 Definición operacional:	53
5. Tipo de estudio:	54
6. Diseño de investigación	54
7. Instrumentos:	54
8. Procedimiento:	56
9. Análisis estadístico:	57
V. RESULTADOS:	58
1. Datos demográficos y clínicos:	58
2. Memoria de trabajo	60
2.1 Dominio verbal: prueba Dígitos en regresión.	61
2.2 Dominio visoespacial: Cubos en Regresión.	63
2.3 Dominio verbal: Ordenamiento de letras y números (LNS).	65
VI. DISCUSIÓN	69
VII. CONCLUSIONES	80
VIII. REFERENCIAS:	81

Resumen

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico de curso crónico. Aunque se desconoce su etiología, existe una búsqueda de endofenotipos para la enfermedad, definidos como medidas fisiológicas o cognitivas indicadoras de factores genéticos patológicos presentes tanto en pacientes como en familiares.

La memoria de trabajo (MT) ha sido propuesta como endofenotipo para la esquizofrenia, aunque se desconoce el subproceso (codificación o mantenimiento) subyacente al desempeño deficiente en pacientes, y si éste se presenta igual en familiares sanos. El objetivo del presente estudio fue comparar el desempeño de MT verbal y visoespacial en pacientes con esquizofrenia, familiares de primer grado y controles en una condición de respuesta inmediata (codificación) y otra demorada (mantenimiento). Se incluyó a 22 participantes por grupo, similares en edad y género, a los que se administró una batería de pruebas neuropsicológicas de MT (Dígitos en regresión, Cubos de Corsi y Letras y números) en una condición de respuesta inmediata y otra con una demora de 6 s de forma contrabalanceada. Los puntajes de cada prueba fueron sometidos a ANCOVAs con medidas repetidas. Se encontró un efecto principal del factor grupo ($p < 0.001$), donde los pacientes obtuvieron el peor desempeño y, con excepción de la prueba Dígitos en regresión, los hermanos obtuvieron un desempeño significativamente mejor que los pacientes y significativamente peor que los controles ($p < .05$). El efecto de la demora no fue significativo para ninguna prueba. Los resultados indican que las alteraciones en MT, independientemente de la modalidad sensorial, corresponden con un rasgo estable de la enfermedad al estar presente en hermanos sanos, por lo que se confirma su propiedad de potencial endofenotipo. Por otro lado, la ausencia de efecto de la demora para ninguna prueba apuntaría a fallos en la codificación de la información tanto en pacientes como en familiares de primer grado.

I. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico de interés debido a la complejidad de su sintomatología y por el desconocimiento actual de su etiología. Aunque se ha definido como una enfermedad del neurodesarrollo, actualmente no se han determinado con precisión cuáles son los factores que inducen su aparición, ni existe una caracterización biológica establecida de la enfermedad, por lo que el diagnóstico se define exclusivamente mediante criterios clínicos.

Dado que el riesgo de padecer esquizofrenia incrementa en función del parentesco consanguíneo (mayor concordancia genética), investigación reciente se ha enfocado en la búsqueda de factores genéticos relacionados con la etiología de la enfermedad. Sin embargo, la búsqueda de genes específicos ha sido difícil, por lo que ésta se ha inclinado hacia la identificación de características fisiopatológicas particulares, entre las que se encuentran los endofenotipos, con la finalidad de rastrear vías genéticas más finas. Los endofenotipos se definen como marcadores de vulnerabilidad susceptibles de medición, presentes tanto en pacientes como en familiares de primer grado (en mayor medida que en la población general) y reflejan indirectamente procesos genéticos patológicos subyacentes y heredables.

Dentro de los candidatos a endofenotipos para esquizofrenia, se encuentra la memoria de trabajo (MT), una función cognitiva de capacidad limitada que proporciona almacén temporal y permite la manipulación de información. Dicho proceso se ha observado consistentemente alterado en pacientes con esquizofrenia y familiares de primer grado independientemente de la modalidad sensorial (verbal o visoespacial) en la que se presenta la información. Adicionalmente, la MT ha sido ampliamente vinculada con la función dopaminérgica y áreas prefrontales dorsolaterales, ambas afectadas en esquizofrenia. Sin embargo, no se ha determinado cuál es el subproceso de la MT que se encuentra alterado (codificación o mantenimiento) en ambas poblaciones.

Así, este trabajo busca profundizar en las alteraciones de la MT como potencial endofenotipo en esquizofrenia y estudiar cuál de los subprocesos que la conforman (codificación o mantenimiento) se encuentra afectado tanto en pacientes como en familiares de primer grado (hermanos), esto con la finalidad de buscar más evidencia que apoye a esta función como un rasgo consistente relacionado con la enfermedad.

II. ANTECEDENTES

1. Esquizofrenia

1.1 Definición y diagnóstico de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno que históricamente se ha considerado de gran interés debido a sus manifestaciones clínicas y por el gran esfuerzo para dar cuenta de su etiología. En la actualidad, aún se desconocen las causas que subyacen a esta enfermedad, aunque gradualmente se han conformado descripciones y conceptos de este trastorno y se ha avanzado progresivamente en la búsqueda de factores tanto ambientales como biológicos, que pueden inducir su aparición y mantenimiento.

La esquizofrenia de acuerdo con Mueser y McGurk (2004), se considera una enfermedad mental caracterizada principalmente por psicosis, apatía y retraimiento social en combinación con deterioro cognitivo. Estas alteraciones ocasionan disfunción en el desempeño laboral, escolar, familiar y recreativo. Entre las patologías psiquiátricas, es de las más incapacitantes y requiere una gran cantidad de recursos del sector salud. Actualmente se le considera una patología de origen multicausal, de modo que se le ha asociado tanto con factores sociofamiliares como con factores neuroanatómicos, neurofuncionales y con variables clínicas (García, Fresán, Medina-Mora y Ruiz, 2008).

De acuerdo con Gejman, Sanders y Kendler (2011), la esquizofrenia tiene un curso crónico, aunque se presenta con patrones fluctuantes, siendo uno de los trastornos más heterogéneos en sus manifestaciones clínicas. De hecho, de acuerdo con Carpenter y Thaker (2001), se considera un síndrome que comprende distintas características clínicas con mucha variación entre los individuos, por lo que ningún síntoma es único para la enfermedad o evidente para cada caso. Sin embargo, se han definido características clínicas principales y consistentes, que incluyen lo que se conoce como síntomas positivos y negativos.

Según Mueser y McGurk (2004), los síntomas positivos comprenden la pérdida de contacto con la realidad (como en las alucinaciones y delirios) y tienden a aparecer episódicamente, mientras que los síntomas negativos, serían estados en donde los procesos conductuales y los emocionales básicos, están muy disminuidos o incluso ausentes. Kandel, Schwartz y Jessell (2000) enfatizan que, durante la presencia de episodios psicóticos, el individuo es incapaz de examinar las creencias y percepciones de manera realista y de compararlas con lo que sucede verdaderamente en el mundo. Además, señalan que el primer episodio psicótico a menudo va precedido de síntomas prodrómicos (entre ellos los síntomas negativos), manifestados por falta de conductas sociales e interpersonales normales dentro del contexto en el que la persona se desenvuelve.

De acuerdo con Gejman et al. (2011), dado que la esquizofrenia comparte algunas características clínicas con algunos trastornos (como el trastorno bipolar y el esquizoafectivo), se necesitan datos clínicos de calidad para diagnosticarse de forma confiable, especialmente durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, debido a la ausencia de conocimiento suficiente con respecto a la etiología y patogénesis, Pearlson (2000) sostiene que los clínicos han fomentado cada vez más la confusión diagnóstica al no tener evidencia biológica consistente y específica para cada trastorno.

Así, al no existir síntomas patognomónicos ni marcadores biológicos diferenciales y específicos de la enfermedad, hoy en día el diagnóstico se basa en observaciones conductuales y experiencias mentales anormales auto-reportadas, que son interpretadas por expertos (entre los que se encuentran los psiquiatras), al descartar la posibilidad de otros trastornos psiquiátricos y/o neurológicos (Pearlson, 2000), y después de que otras causas de psicosis han sido excluidas.

1.2 Criterios diagnósticos para la esquizofrenia

Como se mencionó anteriormente, no se ha podido determinar una explicación precisa y homogénea para todos los casos de personas que padecen esquizofrenia, dado que no existe un factor exclusivo que caracterice a todos los pacientes. Por tanto, la atención se ha enfocado exclusivamente en la existencia de criterios diagnósticos para dar cuenta de la enfermedad y así, diferenciarla de otros trastornos psiquiátricos. De tal manera, el DSM, en su más reciente versión -V- (APA, 2013), indica que el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, se define con base en anormalidades de uno o más de los siguientes dominios, cada uno presentándose durante un periodo de al menos 1 mes (o menos si es tratada exitosamente) y en donde al menos uno de los síntomas debe corresponder con alguno de los primeros tres dominios:

1. DELIRIOS. Creencias fijas que no son susceptibles al cambio a la luz de evidencia conflictiva. Su contenido puede incluir una gran variedad de temas, entre los que se encuentran delirios: *Persecutorios* (alguien los persigue, van a ser heridos) y son los más comunes; *Referenciales* (creencia de que gestos o comentarios, están dirigidos a ellos mismos); *Grandeza* (creencia de tener habilidades excepcionales); *Erotomaniacos* (creencia falsa de que otra persona está enamorada de ellos); *Nihilísticos* (convicción de que una catástrofe ocurrirá); y *Somáticos* (preocupaciones con respecto a la salud o funcionamiento de un órgano).

2. **ALUCINACIONES.** Son experiencias parecidas a la percepción, pero ocurren en la ausencia de un estímulo externo. Éstas son claras y vívidas, con la fuerza normal y el impacto de percepciones normales y no ocurren bajo el control voluntario. Pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial pero las auditivas son las más comunes para este trastorno.
3. **PENSAMIENTO DESORGANIZADO.** Es típicamente inferido del discurso del individuo. El individuo puede cambiar de un tema a otro. El síntoma debe ser lo suficientemente severo para alterar la comunicación efectiva.
4. **CONDUCTA MOTORA ANORMAL O GRAVEMENTE DESORGANIZADA.** Puede manifestarse en una variedad de formas. Los problemas pueden ser notados en cualquier forma de conducta dirigida a una meta, y se presentan dificultades en la ejecución de actividades de la vida diaria. La catatonia es un marcado decremento en la reactividad al ambiente. Esto va desde la resistencia a instrucciones (negativismo), pasando por el mantenimiento de una postura rígida, inapropiada o anormal, a una falta de respuesta verbal y motora. Aunque la catatonia se ha relacionado históricamente con la esquizofrenia, no es específica del trastorno y puede ocurrir en otros trastornos mentales y en ciertas condiciones médicas.
5. **SÍNTOMAS NEGATIVOS.** Dentro de este tipo de síntomas, dos son más prominentes: la *expresión emocional disminuida* y la *abulia*, el primero incluye reducción en la expresión de emociones en la cara, contacto visual, entonación del discurso (prosodia), y en movimientos de las manos, cabeza y cara, que normalmente dan un énfasis emocional al discurso. El segundo es un decremento en las actividades auto iniciadas. Otros síntomas incluyen *alogia* (disminución del discurso); *anhedonia* (habilidad disminuida para experimentar placer de un estímulo positivo o degradación en la recolección de experiencias placenteras previas); y *asocialidad* (falta de interés en interacciones sociales). Los síntomas negativos cuentan para una porción sustancial de la morbilidad

asociada con la esquizofrenia, y son menos frecuentes en otros trastornos psicóticos.

Es importante señalar que la sintomatología no se atribuye a efectos de la ingesta de alguna sustancia u otra condición médica y que, desde el inicio de su aparición, el nivel de funcionamiento en una o más áreas personales (trabajo, relaciones interpersonales o auto cuidado), están marcadamente por debajo del nivel previo al inicio de los síntomas.

1.3 Prevalencia mundial de la esquizofrenia

Se sabe que la esquizofrenia afecta a cerca del 0.5 a 1% de la población mundial (Nuechterlein et al., 2012), y la muerte por suicidio ocurre en cerca del 10% de los casos (Carpenter y Thaker, 2001). Más específicamente, Jablensky (2000), indica que presenta una prevalencia de 0.14 a 4.6 y una incidencia de 0.16 a 0.42 por cada 1000 habitantes; además de manifestaciones, patrones de edad y de género muy similares a través de diferentes poblaciones. Sin embargo, como se expuso previamente, el grado y naturaleza de las contribuciones genéticas, del neurodesarrollo y ambientales para la etiología permanecen indeterminadas.

1.4 Hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia

Una de las formas en las que se ha tratado de explicar la sintomatología clínica de la esquizofrenia, es a partir de la disfunción de la dopamina (DA) en dos vías principalmente: la mesocortical y la mesolímbica. Las vías de la DA comienzan en el mesencéfalo, en áreas como el área tegmental ventral (ATV), las proyecciones de esta área hacia la corteza son las mesocorticales y las que proyectan al estriado ventral, las mesolímbicas. De tal forma, los síntomas negativos, se caracterizarían en términos neurofisiológicos, de acuerdo con Abi-

Dargham (2004), por una disfunción en la corteza prefrontal (CPF), debido a una mala regulación de la DA, específicamente por una estimulación inapropiada de los receptores dopaminérgicos D1, a través de la vía mesocortical. De forma interesante, esta vía también se ha relacionado con algunas alteraciones en funciones cognitivas propias de la esquizofrenia, como la memoria de trabajo (MT). Por el contrario, siguiendo con Abi-Dargham (2004), las alteraciones propias de los episodios psicóticos se caracterizarían por una actividad excesiva de DA en los receptores D2, por medio de la vía mesolímbica.

Lo anterior, correspondería con la hipótesis dopaminérgica, que de acuerdo con Reynolds (2005), surgió en primer lugar, a partir de las observaciones de que las propiedades de algunas sustancias como las anfetaminas o la cocaína, que estimulan la liberación de DA, inducen la aparición de características parecidas a la psicosis relacionadas con la esquizofrenia. Y, por otro lado, del hallazgo subsecuente en el que los medicamentos antipsicóticos, al ser antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, han resultado efectivos en el tratamiento de la psicosis. Esto permitió considerar que la esquizofrenia se encuentra asociada fuertemente con una mala regulación de la dopamina, en donde la hiperactividad subcortical coexiste con hipoactividad frontal (Pearlson, 2000).

La hipodopaminergia cortical (relacionada con los síntomas negativos y los déficits cognitivos) e hiperdopaminergia subcortical (relacionada con los síntomas positivos y la psicosis) se ha apoyado a su vez en la evidencia indirecta de algunos otros factores como: la correlación directa entre el ácido homovanílico -AHV- (sustancia inactiva resultante de la descomposición de la DA) en plasma y los síntomas positivos (Davis y Kahn, 1991); y con algunos estudios de tomografía por emisión de positrones (PET), en los que se utiliza, por ejemplo, 18-fluorodeoxiglucosa (18FDG) como radiotrazador. Al respecto, Wolkin et al. (1992), encontraron un metabolismo frontal disminuido y asociado

con los síntomas negativos, que refleja directamente en este estudio, una disfunción prefrontal durante tareas cognitivas en pacientes con esquizofrenia.

Si bien la DA sigue siendo el neurotransmisor en el que se centran muchos de los estudios, las distintas líneas de investigación coinciden en señalar que existe una enorme complejidad de las alteraciones neuroquímicas subyacentes a la esquizofrenia, y en que ésta no se puede reducir a un único sistema de neurotransmisión, pues todos los sistemas se hallan fuertemente interrelacionados y la alteración de un sistema tiene repercusiones sobre el resto. Así, la evidencia de afectación del sistema dopaminérgico puede explicarse como una causa primaria o como un efecto secundario de la alteración de otros sistemas de neurotransmisión. En este sentido, los neurotransmisores aminoácidos, especialmente el glutamato, cada vez cobran una mayor relevancia para la investigación neurobiológica de la enfermedad (Obiols y Carulla, 1998).

De hecho, hipótesis más actuales buscan explicar la hipo e hiperfuncionalidad de la DA a través de los receptores n-metil-d-aspartato (NMDA). Según Stahl (2007), existe evidencia de una hipofunción de los receptores NMDA, y al ser estos receptores los que modulan a las neuronas dopaminérgicas, esta hipofuncionalidad podría ser responsable indirectamente de la actividad anormal de la DA a partir de la vía descendente de glutamato que proyecta de neuronas piramidales corticales al ATV.

1.5 Tratamiento farmacológico en esquizofrenia

EL descubrimiento de que moléculas antagonistas de los receptores D2 reducen la sintomatología positiva de la esquizofrenia, derivó en la creación de fármacos conocidos como antipsicóticos, que son actualmente la base del tratamiento de este padecimiento. Los antipsicóticos son conocidos por controlar el delirio y las alucinaciones, pero son poco efectivos para el

tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos, presentando ocasionalmente efectos tóxicos graves. Aunque una minoría de pacientes es capaz de trabajar, estudiar, mantener vidas independientes o tener relaciones familiares normales, la esquizofrenia se asocia frecuentemente con disfunción familiar y social, global y profunda (Gejman y Sanders, 2012). Además, ya que muchos de los afectados exhiben gran sintomatología negativa, la enfermedad puede resultar más incapacitante y con menor respuesta al tratamiento (Ross, Margolis, Reading, Pletnikov y Coyle, 2006).

Sin embargo, en la actualidad los antipsicóticos siguen siendo los fármacos más empleados para el tratamiento de la esquizofrenia. Los antipsicóticos, de acuerdo con Reynolds (2005), compiten generalmente con los receptores D2 de la dopamina y por tanto, disminuyen la unión del ligando a estos receptores. En dosis clínicas efectivas, los antipsicóticos convencionales ocupan al menos el 70% de los receptores D2, sin embargo, dosis que inducen efectos extrapiramidales se asocian con mayor ocupación. Las nuevas generaciones de antipsicóticos, tienen menores niveles de ocupación, además de un efecto potencial adicional de la DA en los síntomas negativos y cognitivos, pues a dosis bajas actúan selectivamente en los receptores presinápticos, aumentando la liberación de DA en la CPF (García-Anaya, Apiquian y Fresán, 2001).

Con respecto a lo anterior, Bermejo y Rodicio (2007) señalan que si bien dentro de la familia de antipsicóticos existen numerosas moléculas con estructura química muy heterogénea, la característica común es su actividad antidopaminérgica. Indican además que la clasificación de los antipsicóticos más ampliamente aceptada es la que distingue entre antipsicóticos típicos (AT) y antipsicóticos atípicos (AA). Los primeros son los más antiguos, su acción fundamental es antidopaminérgica y se caracterizan por su eficacia en el control de síntomas positivos; desafortunadamente su uso se asocia con efectos secundarios, como los síntomas extrapiramidales (SEP) e hiperprolactinemia. Por el contrario, los AA se caracterizan por bloquear simultáneamente los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, y mostrar una mejoría tanto en

los síntomas positivos como en los negativos (aunque en mucho menor grado); además, se asocian con menos SEP y en la práctica han reemplazado gradualmente a los antipsicóticos convencionales.

La prescripción de antipsicóticos, de acuerdo con Herlyn (2006), cambia dependiendo el esquema terapéutico en cuanto a dosis, duración del tratamiento y posible asociación con otros agentes farmacológicos y constituye uno de los pilares del tratamiento junto al abordaje psicoterapéutico y las posibles intervenciones familiares y psicosociales. Indica a su vez que entre los AT se encuentran: la Clorpromacina, Tioridazina, Levomepromazina, Flufenazina, Haloperidol. Y entre los AA están: la Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Zotepina Ziprasidona, Sertindol, Raclopride, Amisulprida, etc.

De estos últimos, la Clozapina es el único fármaco que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a otros neurolépticos (responden el 30-50% de los pacientes), y es el que mejor respuesta ha tenido en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia. Sin embargo, sus reacciones adversas hematológicas, la agranulocitosis y la neutropenia limitan su uso únicamente a casos refractarios (Bermejo y Rodicio, 2007).

1.6 Aspectos genéticos de la esquizofrenia

Si bien la sintomatología de la esquizofrenia se ha descrito ampliamente en la clínica, ya se mencionó previamente que los factores que dan origen a la enfermedad permanecen indeterminados, no obstante, se considera un probable trastorno del neurodesarrollo. Ya sea como resultado de un defecto genético o el producto de un impacto ambiental, se asume que las anomalías neurobiológicas siempre se dan tempranamente en el desarrollo (Obiols y Carulla, 1998).

Si bien se considera que el riesgo de la esquizofrenia se eleva en presencia de ciertos factores prenatales y perinatales, como la influenza materna, la rubéola, la desnutrición, la diabetes y el tabaquismo durante la gestación, así como en complicaciones obstétricas asociadas con hipoxia, es muy posible que éstos requieran interactuar con cierta vulnerabilidad genética para que se eleve el riesgo de la patología (Mueser y McGurk, 2004).

En efecto, el componente genético se ha considerado de gran relevancia en el desarrollo de la enfermedad, aunque no sea un factor determinante. Gracias a estudios genéticos con gemelos, estudios de adopción y algunos métodos de historia familiar, se ha obtenido evidencia de que el riesgo de adquirir la enfermedad se eleva en individuos que tienen un familiar consanguíneo con el trastorno, así, mientras más cercano sea el nivel de parentesco genético, mayor es la probabilidad de adquirir la enfermedad (Walker, Kestler, Bollini y Hochman, 2004). De tal forma, familiares de tercer grado (como primos primeros) que comparten cerca del 12.5% de sus genes, mostrarían un riesgo del 2% para desarrollar esquizofrenia; los de segundo grado (como medios hermanos) que comparten cerca del 25% de sus genes, mostrarían un riesgo del 6%; familiares de primer grado (como los hermanos o gemelos dicigotos) que comparten aproximadamente el 50% de sus genes, mostrarían un riesgo del 9% y gemelos monocigotos, aunque comparten el 100%, de su genética, mostrarían un riesgo del 50% aproximadamente (Gottesman, 1991; en Tsuang, 2000).

En este sentido, Ross et al. (2006) indican que tener una historia familiar del trastorno es actualmente el mayor predictor para el desarrollo del mismo. Además, para la mayoría de las enfermedades psiquiátricas, las variantes genéticas pueden representar factores de riesgo para el inicio de la enfermedad, confiriendo susceptibilidad para el trastorno. Es por ello que la esquizofrenia es uno de los trastornos más estudiados por aproximaciones a genes candidato, y cerca de 1000 genes se han probado para su asociación con la enfermedad (Gejman et al., 2011).

Dentro de los genes estudiados y que se consideran candidatos para su asociación con la esquizofrenia, Harrison y Weinberger (2005), refieren algunos de los más citados hasta el momento además de su ubicación cromosomal (*loc*): COMT (22q11), DTNBP1 (6p22), NRG1 (8p12-21), RGS4 (1q21-22), DISC1 (1q42) y GRM3 (7q21-22). La evidencia con respecto a la expresión para cada uno de estos genes, obtenida con base en lo que se conoce de su función en el cerebro, se encuentra probablemente alterada en la enfermedad y puede relacionarse con la afectación de algunas funciones en la esquizofrenia. Así, la variación genética puede afectar la susceptibilidad en dos formas: con cambios en la estructura de una proteína codificada o a partir de alteraciones en la expresión del gen y por tanto, en la cantidad o distribución de la proteína.

Sin embargo, tales intentos por encontrar genes relacionados con el trastorno han fallado debido en parte a la heterogeneidad de la enfermedad, a la falta de replicabilidad de los genes asociados, a la interacción entre diferentes componentes genéticos, epigenéticos y ambientales, a la pleiotropía (un mismo gen puede ser responsable de varios fenotipos distintos y no necesariamente relacionados) y a la penetrancia incompleta (falta de síntomas clínicos en portadores de alelos relacionados); además de que genes específicos parecen contar únicamente para sólo una parte de la varianza total (Egan, Goldberg, Gscheidle, et al., 2001). Por tanto, la búsqueda se ha enfocado hacia la identificación de fenotipos más homogéneos y específicos de la esquizofrenia, que faciliten la identificación de componentes genéticos (Díaz-Anzaldúa, Velázquez-Pérez, Vázquez y Berlanga, 2013),

Así, la investigación más actual ha buscado la identificación de más de un gen para ayudar a definir vías patogénicas y blancos terapéuticos por la interacción de los productos de los genes (Ross et al., 2006). En consecuencia, las segundas generaciones de estudios genéticos se han diseñado para detectar varios genes, cada uno confiriendo un efecto menor, pero que pueda incrementar la susceptibilidad para desarrollar el trastorno, lo que ha reformulado la visión de la esquizofrenia como enfermedad poligénica.

Adicionalmente, debido a los efectos biológicos pleiotrópicos de los genes y sus diversos efectos en el desarrollo y funcionamiento del cerebro, la contribución de los genes en el aumento del riesgo para un trastorno psiquiátrico, reflejaría presumiblemente un efecto particular en sistemas neurales que impactan directamente en la biología de la enfermedad, confiriendo susceptibilidad. Un punto crucial en este sentido, sería la identificación los mecanismos biológicos implicados en el trastorno (y en el riesgo de desarrollarlo) a través de los que los genes confieren dicho riesgo (Rasetti y Weinberger, 2011), Esto ha llevado al estudio de características más específicas dentro del espectro global de la enfermedad.

Este tipo de características, dentro de las que se encuentran disfunciones neurobiológicas específicas, a diferencia de la enfermedad en su totalidad, podrían reflejar efectos más próximos a la acción de un gen y eventualmente, el descubrimiento de genes implicados, podría llevar a tratamientos más efectivos en 3 aspectos: farmacogenómicos (buscar blancos genéticos de enfermedades para el desarrollo de nuevos fármacos), farmacogenéticos (variabilidad en la genética de una persona que puede provocar una respuesta única a un medicamento) y a la identificación de niños o adolescentes en alto riesgo de desarrollar la enfermedad (Tsuang y Paraone, 2000).

2. Endofenotipos en esquizofrenia

2.1 *Definición de endofenotipo*

Como ya se mencionó, existe una ardua trayectoria para encontrar la relación entre los genes candidatos y el diagnóstico clínico global (Joo, 2008), y aunado a la falta de objetividad con respecto a la confirmación diagnóstica, los investigadores han centrado sus esfuerzos en identificar pruebas biológicas que puedan marcar de forma sensible y con mayor especificidad a la esquizofrenia. Una estrategia para ello es descomponer o segmentar la genética subyacente y

las anomalías de los circuitos neurales, a través de disfunciones neurobiológicas más específicas, entre las que se encuentran los endofenotipos.

Los endofenotipos son, de acuerdo con Cannon, Gasperoni, van Erp y Rosso (2001), indicadores de procesos fisiopatológicos, que representan factores genéticos y su expresión fenotípica. Esto, como lo indican Egan et al. (2001), podría mejorar dramáticamente el poder de asociación de los estudios genéticos, ya que las enfermedades poligénicas, como la esquizofrenia, tienen relaciones fenotipo-genotipo muy complejas (Glahn et al., 2015).

Los endofenotipos, que surgen como resultado de los factores genéticos propios del individuo y su exposición a estresores ambientales, implicarían entonces, de acuerdo con Miranda, López Jaramillo, García Valencia y Ospina-Duque (2003), un riesgo aumentado de sufrir la enfermedad y pueden ayudar a caracterizar el nivel genético de riesgo en miembros familiares de pacientes (Ferrarelli, 2013), como predecir la probabilidad de desarrollo de psicosis en individuos con alto riesgo para este trastorno (los hijos y hermanos directos, por ejemplo). Lenzenweger (2013) considera además, que es altamente plausible asumir que el riesgo subyacente para una enfermedad se manifestará en sí mismo antes de la emergencia de sus signos y síntomas clínicos. En el estudio de la esquizofrenia, esto se refiere a la emergencia de procesos patológicos detectables, previos a la aparición de los síntomas psicóticos e incluso antes de las características prodrómicas. Por tanto, se debería ser capaz de detectar una manifestación interna del riesgo genético previa a la aparición de los síntomas clínicos.

Un endofenotipo entonces, de acuerdo con Greenwood et al. (2013), representaría la manifestación de la vulnerabilidad a la enfermedad en varios aspectos dentro del perfil fisiopatológico, y esto permitiría una mejor aproximación a la comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes, pues se consideran más cercanos a los mecanismos de la acción de un gen que algunas categorías subjetivas del diagnóstico clínico global.

Adicionalmente, estos mecanismos genéticos patológicos subyacentes pueden expresarse en diferentes funciones, que pueden ir desde: bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas, hasta neuropsicológicas. En consecuencia, el reflejo de mecanismos neurobiológicos complejos que resultan de la expresión de múltiples genes, es lo que daría como consecuencia la gran variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad (Joo, 2008).

Debido a que los endofenotipos se conciben por tener una estructura genética más simple y están más cercanos al efecto de los genes, Pearlson (2015) menciona que también se esperaría tuvieran mayores tamaños de efecto; además, un único trastorno puede estar asociado con un rango de endofenotipos que pueden estar intercorrelacionados, o no, si representan diferentes aspectos del riesgo para el trastorno.

Al resultar los endofenotipos más cercanos a una anomalía genética específica, Braff, Freedman, Schork y Gottesman (2007) consideran que pueden relacionarse más directamente con un cambio en alguna proteína. Y al ser un posible reflejo del efecto de proteínas o de la expresión genética inducida por variaciones en la secuencia de ADN heredado, la búsqueda se centraría principalmente en medidas neurofisiológicas o neurocognitivas, que proporcionarían aspectos más elementales de la biología de la enfermedad (Gur et al., 2007).

Es importante mencionar que el endofenotipo es conceptualmente distinto a los biomarcadores y fenotipos intermedios. Lenzenweger (2013) menciona que si bien los fenotipos intermedios pueden entrar en la categoría de los endofenotipos, no es así para todos los casos. Los fenotipos intermedios pueden ser usados para describir una variante subclínica o una forma de psicopatología mayor y puede tener parecido con el fenotipo clásico de interés (p.e. un fenotipo que cae entre dos fenotipos establecidos, como el trastorno esquizoafectivo, que recae entre la esquizofrenia y el trastorno afectivo) y describen más bien dominancia parcial o incompleta de un rasgo. Por su parte, el endofenotipo representa más específicamente, la manifestación de la carga

subyacente de la enfermedad y son más apropiados para el estudio de procesos específicos que reflejan dicha carga y no son dependientes del diagnóstico clínico ni consecuencia de la aparición de la enfermedad. El biomarcador, por su parte, aunque captura el dominio de cualquier factor biológico o alteración en relación con la psicopatología, no es indispensable que cumpla una base genética y puede ser de utilidad cuando se considera el impacto biológico de factores ambientales o exógenos en la aparición de la psicopatología.

2.2 Criterios de los endofenotipos

Gottesman y Gould (2003), sostienen que un endofenotipo debe cumplir ciertos criterios para considerarse como tal: se asocia con la enfermedad en la población, es heredable, es primariamente independiente de estado (se manifiesta estando o no activa la enfermedad, o en cualquier etapa de la misma) y entre familias, el endofenotipo y la enfermedad co-segregarían. Adicionalmente, consideran que el endofenotipo que se encuentra en miembros afectados de una familia, se encuentra también en miembros no afectados en mayor medida que en la población en general. Más aún, Sarfati y Hardy-Baylé (2002) agregan que estos marcadores de vulnerabilidad, deben ser específicos y replicables por distintos equipos de investigación. Sin embargo, su existencia no debe pensarse como un factor necesario y suficiente para la aparición de la enfermedad.

Otro de los aspectos que se deben tener en cuenta en el estudio de los endofenotipos, menciona Lenzenweger (2013), es que no son directamente observados a simple vista; existen *in situ* (dentro, no fuera de la persona); y preceden signos o síntomas de la enfermedad. Se debe considerar que el endofenotipo no está “escondido”, más bien se necesitan las herramientas y/o técnicas apropiadas para ser capaz de verlo.

2.3 Estrategias para estudiar endofenotipos

Si bien muchos de los individuos afectados carecen de historia familiar con esquizofrenia, lo que deja abierta la posibilidad de cómo es que el riesgo se adquiere en esos casos, hay que tener presente las tasas de prevalencia en donde existen familiares afectados con la enfermedad y enfocar la importancia de los endofenotipos en pacientes y familiares de primer grado, pues la esquizofrenia es un trastorno que “corre en la familias” y el mejor predictor para el desarrollo de la enfermedad es tener un familiar de primer grado afectado (Waddington, 2007 en: Allen, et al., 2009).

Díaz-Anzaldúa et al. (2013) consideran necesario hacer una clara distinción entre los biomarcadores potenciales asociados al trastorno (algunos de los cuales cumplen criterios de endofenotipos) y los fenotipos o rasgos que surgen como consecuencia del trastorno. Con respecto a esto, Thompson, Watson, Steinhauer, Goldstein y Pogue-Geile (2005) mencionan que una de las mejores estrategias para identificar esos endofenotipos potencialmente útiles (y no fenotipos que son resultado de los procesos fisiopatológicos derivados del establecimiento de la enfermedad), es buscar características que discriminen familiares sanos de pacientes con esquizofrenia de participantes control, ya que los familiares de primer grado mostrarían mayores tasas de alelos de riesgo para la enfermedad comparado con la población en general. Así, las características que discriminan máximamente a los familiares de controles, podrían ser especialmente sensibles a genes específicos y/o riesgo genético general para la esquizofrenia.

De tal forma, según Maier, Franke, Hain, Kopp y Rist (1992), este tipo rasgos o características pueden estar presentes en sujetos sanos pero vulnerables o con susceptibilidad para desarrollar la enfermedad incluso en la ausencia de síntomas psicopatológicos característicos, y por tanto, la búsqueda de estrategias para detectar este tipo de indicadores de vulnerabilidad se ha desarrollado en varios campos disciplinarios como la neuropsicología o la

bioquímica. Una aproximación para estudiar a los endofenotipos en este sentido, comprende la evaluación del desempeño en pacientes y sus familiares de primer grado (hermanos, generalmente) en tareas cognitivas, en donde se capturan medidas que no sólo son conocidas, sino probablemente heredables y relacionadas con la etiología de la enfermedad (Thaker, 2007).

2.4 Clasificación de endofenotipos en esquizofrenia

Como se mencionó anteriormente, se ha buscado investigar este tipo de marcadores de forma cuantificable en varios dominios, mediante estudios en pacientes y familiares de primer grado con resonancia magnética funcional o estructural, con imágenes por tensor de difusión, electroencefalografía (EEG), mediciones de movimientos oculares y pruebas de varios dominios en la cognición (Pearlson, 2015). Dentro de los endofenotipos que se han propuesto para la esquizofrenia, existen algunos candidatos que reflejan anomalías o particularidades dentro del perfil de la enfermedad, Allen et al. (2009) proponen en su revisión algunos como: anomalías estructurales y funcionales (en volumen ventricular, volumen temporal, volumen del giro superior temporal); anomalías en potenciales relacionados con eventos (PREs) y procesamiento sensorial (como inhibición de prepulso, P50, P300, N400); anomalías neuromotoras (como movimiento de seguimiento ocular lento, movimientos sacádicos) y alteraciones en mediciones neuropsicológicas (en tareas como en la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin, WCST por sus siglas en inglés), de ejecución continua (CPT) y de respuesta visoespacial demorada.

Algunos autores como Lawrie et al. (2001) han enfatizado en algunas medidas sobre otras, como endofenotipos viables y potenciales, dentro de los que se encuentran: reducción en el componente amígdala-hipocampo (volumen en mm³), en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (familiares de primer grado en edad de mayor riesgo para el desarrollo de esquizofrenia)

comparado con controles; alargamiento de los ventrículos terceros que reflejan pérdida de tejido de estructuras adyacentes y reducción de volumen en el tálamo no asociado directamente con la aparición de síntomas psicóticos, lo que refleja la existencia de características susceptibles de medición relacionadas con la enfermedad y que podrían ser factores de riesgo en el desarrollo de la misma.

Medidas obtenidas a partir del estudio de oscilaciones neurales también representan un tipo de candidatos de endofenotipos, ya que tales oscilaciones normalmente juegan un papel temporal importante entre circuitos que representan varias funciones cerebrales como: procesamiento de información, memoria, atención, percepción y consciencia. Narayanan et al. (2014), examinaron fenotipos electrofisiológicos entre trastornos psicóticos (esquizofrenia y trastorno bipolar con psicosis mayor -TBP-) en estado de reposo y hallaron anormalidades por incrementos en la frecuencia de la banda delta en regiones frontales, temporal izquierda, centrales y parietales específicas para pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado; además de incrementos de la frecuencia theta; en oscilaciones rápidas y lentas de alfa, y lentas de beta en regiones frontocentrales para ambos probandos.

Thaker (2008) reporta en su revisión, que dentro de los déficits fisiológicos que se han observado y que parecen ser más estables, independientes de estado y observados también en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia, se encuentran alteraciones en algunas funciones específicas como: movimientos oculares de seguimiento lento (función fisiológica que mantiene la imagen en movimiento de un objeto de interés de la fóvea); déficit en la regulación sensorial medido por el potencial P50, en donde los pacientes presentan poca inhibición, lo que supondría una sobrecarga de información sensorial; anormalidades con respecto a la reducción de la inhibición del prepulso (PPI), examinada tradicionalmente en el contexto del reflejo de alarma en respuesta a estímulos repentinos o excesivos; y reducción en la amplitud del potencial P300 así como latencias incrementadas como respuesta a estímulos

nuevos o infrecuentes. Por otro lado, Pinzón-Amado, León-Martínez y Blanco-Díaz (2007), incluyen alteraciones en movimientos antisacádicos (dirigir la mirada al lado simétricamente contrario adonde aparece el estímulo visual), con lentificación en el inicio y pérdida de velocidad durante el mantenimiento ocular de la persecución y alteración en el inicio y la ejecución de sacudidas voluntarias sin un blanco determinado.

2.5 Endofenotipos cognitivos en esquizofrenia

Dentro de la búsqueda de marcadores que se proponen como endofenotipos, algunos enfoques se han inclinado más por el estudio de alteraciones cognitivas susceptibles de medición (Glahn et al., 2007). El estudio de las funciones cognitivas, como se les conoce comúnmente, es importante pues integran procesos complejos como la memoria, el lenguaje o el razonamiento abstracto. Éstas no se encuentran localizadas en centros aislados del cerebro, sino que se hallan integrados en grupos de regiones que forman una red cerebral basada en interconexiones neuronales, es decir, que tienen una distribución interconectada que conforma una red integrada (Rodríguez Rey, Toledo, Díaz Polizzi y Viñas, 2006). Sin embargo, existen estructuras relacionadas en mayor medida con la disfunción de ciertas funciones cognitivas en enfermedades como la esquizofrenia, que se presume reflejan aspectos más específicos de la fisiopatología de la enfermedad.

Según esta perspectiva, la neuropatología subyacente de la esquizofrenia, es expresada muy temprano en el desarrollo, en la forma de déficits neurocognitivos sutiles que son detectables en la ausencia de síntomas clínicos. Así, se asume que estas anomalías reflejan directamente las anomalías cerebrales, confiriendo susceptibilidad a la enfermedad (Cornblatt y Malhotra, 2001).

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

Las evaluaciones neuropsicológicas de este tipo de funciones, tienen la ventaja de acuerdo con Thompson et al. (2005), de que muchas se desarrollaron para ser sensibles a las anormalidades cerebrales de pacientes neurológicos, por lo que tales evaluaciones pueden ser sensibles a los aspectos de la fisiopatología de ciertas enfermedades como la esquizofrenia.

En este sentido, se han llevado a cabo investigaciones que buscan alteraciones en este tipo de funciones tanto en pacientes con esquizofrenia como en sus familiares de primer grado. Agnew-Blais y Seidman (2013) consideran que entender la neurocognición dentro del riesgo para desarrollar la esquizofrenia, mejora el entendimiento de la etiología y fisiopatología para la enfermedad, además de posibles rutas para mejorar el tratamiento. Dichos autores a su vez indican que existen estudios en donde los déficits neurocognitivos son evaluados como factores de riesgo potenciales para la esquizofrenia, principalmente en: familiares biológicos en estudios genéticos de alto riesgo (GHR por sus siglas en inglés), pródromos putativos, casos clínicos dentro del espectro de la esquizofrenia, personas “en riesgo” identificados psicométricamente, etc.

Algunos hallazgos muestran que tanto pacientes con esquizofrenia como sus familiares de primer grado comparten un perfil neuropsicológico similar. Scala, Lasalvia, Cristofalo, Bonetto y Ruggeri (2012) encontraron un peor desempeño de familiares en tareas de funcionamiento ejecutivo independientemente de la edad, manifestado tanto en perseveraciones como en categorías completadas de la prueba WCST y en fluencia verbal comparado con controles, donde ambas tareas reflejan actividad frontal. Egan et al. (2001), enfatizan en el hecho de que familiares de primer grado sanos que presenten alteraciones cognitivas, aún sin historial de psicosis, institucionalización o tratamiento con neurolépticos, implica que dichas alteraciones no son consecuencia de factores asociados con la presencia de la enfermedad.

Por otro lado, estudios de meta-análisis muestran, por ejemplo, que existe un menor desempeño de los familiares de personas con esquizofrenia en comparación con controles, en funciones cognitivas que incluyen: memoria de trabajo, atención, memoria verbal, funciones ejecutivas y lenguaje. Además, éstos consideran que es posible que los familiares que exhiban estos déficits, sean susceptibles al posterior desarrollo de la enfermedad (Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels y Kahn, 2004; Snitz, MacDonald y Carter, 2006).

Otro de los aspectos que se ha explorado es el desempeño en tareas neuropsicológicas con respecto al grado de carga genética del familiar (familiares con un hermano con esquizofrenia contra familiares con dos hermanos con esquizofrenia, éstos últimos con mayor carga genética), donde se han encontrado mayores alteraciones en función de la mayor carga genética, especialmente en tareas de memoria, asociadas con defectos en la adquisición y/o recuperación de la información (Faraone et al., 2000). Otro meta-análisis (Agnew-Blais y Seidman, 2013), que se enfocó en individuos en riesgo menores de 30 años (riesgo basado en el parentesco de personas con esquizofrenia, *FHR* por sus siglas en inglés), sugiere que los déficits cognitivos son robustos en estas personas comparado con participantes control, e incluso más severos en aquellos que eventualmente desarrollan la enfermedad, lo que reflejó

tamaños de efecto grandes sobre todo con respecto a la inteligencia en general (IQ completo), vocabulario y pruebas de lectura, además en dominios como la atención (velocidad motora perceptual, vigilancia y atención sostenida); memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo, habilidad verbal y visoespacial.

Así, las alteraciones que se han observado más consistentes se encuentran en:

-Atención sostenida. Medida con pruebas de ejecución continua (CPT), las alteraciones se consideran como indicadores de vulnerabilidad (Liu et al., 2002) y en mecanismos inhibitorios atencionales implicados en la red ejecutiva (Fuentes, 2001).

A partir de la prueba CPT-IP por ejemplo, las alteraciones en la atención pueden ser detectadas muy pronto en el desarrollo; se consideran un déficit a lo largo de la vida y están críticamente involucradas en la susceptibilidad biológica para la esquizofrenia, además de considerarse un rasgo confiable y no estar relacionadas por el inicio de la psicosis (Cornblatt y Malhotra, 2001).

-Memoria verbal y visual. Se ha observado que los familiares muestran menor desempeño que controles en la memoria inmediata de ambas modalidades (Toulopoulou, Morris, Rabe-Hesketh y Murray, 2003).

Asimismo, en tareas de memoria verbal -MV- (Episódica: listas palabras de evocación inmediata y a largo plazo; y Semántica: fluencia verbal), pacientes obtuvieron menores puntuaciones en las pruebas que sus familiares (considerando a padres y hermanos), que a su vez obtuvieron menor desempeño que los controles. Al comparar a los pacientes y los familiares, la única prueba en la que hubo diferencias significativas fue en fluencia verbal (Golimbet et al., 2006). La prueba que mostró una alta heredabilidad y que cumplía mejor con los criterios para endofenotipo, fue la de MV a largo plazo (evocación tardía de palabras).

-La memoria de trabajo ha cobrado gran interés, debido a su importancia en otro tipo de funciones cognitivas complejas como el aprendizaje, el

razonamiento y la comprensión. Los hallazgos con respecto a las alteraciones en pacientes con esquizofrenia y familiares de primer grado se describen a continuación.

3. Memoria de trabajo y esquizofrenia

3.1 Definición de MT y alteraciones en esquizofrenia

La MT es fundamental, de acuerdo con Etchepareborda y Abad-Mas (2005), para el análisis, la síntesis de información y para la retención de ésta a partir de procesos ejecutivos, considerándose una función mental particular y compleja. Según Ustárroz, Molina, Lario y García (2012), sin este proceso no hay perspectiva de una actividad mental coherente y las funciones ejecutivas no podrían operar porque no existiría un campo de actuación estable para que realizaran su función. Así mismo, la MT es necesaria para el proceso de razonamiento, durante el cual se comparan posibles resultados, se establecen ordenaciones de éstos y se elaboran inferencias.

El término MT fue acuñado inicialmente por Miller, Galanter y Pribram pero adoptado por Baddeley y Hitch, quienes son a la fecha referentes del concepto, y que en 1974 hicieron una distinción entre la memoria a corto plazo (MCP) y la MT, y definen ésta última como un sistema limitado de almacenamiento y capacidad de procesamiento que mantiene la información en un lapso temporal de tiempo y cuenta con 3 componentes principales: el bucle fonológico, el esquema visoespacial y el ejecutivo central (Baddeley y Hitch, 1974). Lo esencial de esta teoría es que es útil para postular un sistema de capacidad limitada que proporciona un almacenamiento temporal y manipulación de la información, necesario para un amplio rango de actividades cognitivas (Baddeley, 2012).

Baddeley (2003), menciona que el bucle fonológico se divide en un almacén fonológico (que mantiene huellas de memoria por un tiempo) y uno de ensayo

articulatorio (análogo al habla subvocal, que facilita el aprendizaje y el ensayo). El esquema visoespacial, por otra parte, puede abstraer características de los objetos y su ubicación en el espacio, mientras que el ejecutivo central como modelo de control, enfoca, divide y cambia la atención para conectar la información con la memoria a largo plazo. Más adelante, Baddeley agrega un cuarto componente, pero de gran relevancia: el *buffer* episódico, que busca integrar la información procesada en el momento, para formar episodios controlados atencionalmente por el ejecutivo central para que sean accesibles a la conciencia, este componente ahora se considera una estructura importante pero esencialmente pasiva en donde la unión entre los otros componentes es posible, al igual que procesos ejecutivos que requieren de mayor manipulación (Baddeley, 2012).

La MT tiene una fuerte relación con la atención, sobre todo porque se encarga de seleccionar la información, para que posteriormente la primera la retenga en un estado temporalmente accesible (Fougnie, 2008). Algunas posturas más actuales consideran que más bien existe un traslape entre los conceptos de MT y atención. Gazzaley y Nobre (2012) mencionan que los mecanismos neurales de la modulación conocida como *top down* (modulación de actividad neural frontal hacia neuronas sensoriales de orden menor o a áreas motoras, que se basa en metas individuales y puede mejorar representaciones relevantes de alguna tarea así como suprimir las irrelevantes), sirven como un marco común para los procesos de atención selectiva en el servicio de metas perceptuales y de aquellas que subyacen las diferentes etapas de las operaciones de MT. De acuerdo con estos autores, la modulación *top down* del procesamiento de información parece análoga entre estos constructos, en términos del sitio de modulación de actividad en las cortezas sensoriales y las fuentes de señales originarias de áreas de control cortical. Así, proponen que el rol de la modulación *top down* durante la codificación y los subsecuentes beneficios en el desempeño de MT es a través de una influencia de la atención en las representaciones tempranas perceptuales.

De tal forma, el procesamiento dirigido a metas dependería de la habilidad para ejercer control *top-down* sobre los estímulos o ítems que pueden ocupar el espacio limitado de la MT. En este sentido, la atención selectiva, puede influir en el procesamiento de la información tanto en estadios tempranos sensoriales como postperceptuales del procesamiento y puede guiar la codificación de la información hacia estímulos que son más relevantes para el procesamiento actual (Awh, Vogel y Oh, 2006).

La MT es un constructo que cuenta con distintos subprocessos. Los principales de los procesos mnémicos en general, de acuerdo con Etchepareborda y Abad-Mas (2005) se pueden agrupar en tres: la codificación, el almacenamiento y la evocación o recuperación de la información. Ellos describen que la *codificación* es el proceso en donde se prepara la información para que se pueda guardar como una imagen, sonidos, experiencias, acontecimientos o ideas significativas, y las circunstancias que rodean este momento resultan fundamentales para el éxito o fracaso de la memoria. Para este proceso inicial, la atención, la concentración y el estado emocional del individuo son de gran relevancia. El *almacenamiento* se caracteriza por el ordenamiento, categorización o simple “clasificación” de la información, y requiere tanto de procedimientos como de estructuras que ayuden a la persona a clasificar los datos; y la *evocación* es el proceso por el cual se recupera la información. Si ésta ha sido bien almacenada y clasificada, será más fácil localizarla y utilizarla en el momento en que se solicita.

La MT adicionalmente, de acuerdo con Manoach (2003), incluye el mantenimiento temporal y la manipulación de la información. El mantenimiento se refiere al sostenimiento en la representación de la información *en línea* en la mente en la ausencia de estímulos externos, mientras que la manipulación se refiere a las operaciones conducidas con los materiales mantenidos *en línea* (p. e. operaciones aritméticas). Los procesos manipulativos incluyen actualización, monitoreo, reordenamiento y etiquetado temporal del contenido de MT.

La MT en particular, se ha encontrado afectada en pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado y se ha propuesto como potencial endofenotipo. En general, se ha descrito peor funcionalidad de MT con base en el desempeño que presentan los pacientes de pruebas que miden este proceso en comparación con los controles y sus familiares de primer grado, y éstos últimos con MT más deficiente en comparación con controles, sobre todo en tareas con mayor demanda de control ejecutivo (Barrantes-Vidal et al., 2007). Así, se considera que la MT puede ser un buen candidato como endofenotipo de la esquizofrenia, o un marcador en términos de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (Park y Gooding, 2014). Además, se ha observado que este tipo de alteraciones no dependen del medicamento, pues se presenta tanto en pacientes medicados con antipsicóticos (Badcock, Badcock, Read y Jablensky, 2008; Cosman, Nemes, Nica y Heria, 2009; Perlstein, Carter, Noll y Cohen, 2014), como en pacientes no medicados (Carter et al., 1996; Manglam, Ram, Praharaj y Sarkhel, 2010).

Las tareas que incluyen pruebas simples como dígitos y cubos en regresión, pueden ser vistas como métodos robustos y confiables para identificar a pacientes con esquizofrenia de acuerdo con Forbes, Carrick, McIntosh y Lawrie (2009), quienes realizaron un meta-análisis de pruebas que evalúan MT en participantes con esquizofrenia. Estos autores encontraron un desempeño significativamente menor para los pacientes respecto a controles, además de falta de asociación con el coeficiente intelectual (IQ), lo que sugiere que el déficit, más que una alteración cognitiva generalizada, es más específico para el trastorno. Además, la severidad de los síntomas positivos y negativos no pareció afectar la magnitud del desempeño a través de las pruebas, sugiriendo que los déficits de MT se asocian más con un rasgo de la esquizofrenia, que con los estados psicóticos o clínicos de la enfermedad.

3.2 Aspectos neuroanatómicos de la MT en esquizofrenia

La esquizofrenia ha sido conceptualizada como un trastorno de la conectividad que involucra ya sea a los sistemas prefronto-talámico-estriatales, a los circuitos prefronto-temporales, a los sistemas prefronto-talámico-cerebelares y a los prefronto-parietales. Así, se considera un trastorno de las redes cognitivas de las cortezas de asociación (heteromodales, las temporo superiores y la parietales inferiores), regiones cerebrales que están interconectadas y tienen conexiones con estructuras límbicas y subcorticales (Orellana, Slachevsky Ch y Silva, 2006). Un aspecto interesante en este sentido, es que alteraciones de las redes cognitivas heteromodales que involucran a la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL), se han relacionado con las alteraciones de la MT en pacientes con esquizofrenia. Así, la MT, además de la atención y las funciones ejecutivas, reflejarían en este sentido un compromiso de la CPF, especialmente en sus conexiones con el lóbulo temporal medial, estructuras subcorticales y con la corteza parietal (Orellana et al., 2006).

La CPF DL forma parte de los lóbulos frontales, los cuales trabajan con contenidos de la memoria para orientarlos hacia la ejecución de conductas adaptativas y actuarían como un sistema central inteligente encargado de la codificación y de la recuperación. Entre sus funciones se incluye la capacidad para iniciar y dirigir una búsqueda, monitorizar y verificar el resultado y comparar el resultado encontrado con el esperado (Ustároz et al., 2012).

Alteraciones en el funcionamiento de la CPF DL durante tareas de MT se consideran más específicas para la población de pacientes con esquizofrenia (Barch, Sheline, Csernansky y Snyder, 2003) y se han relacionado con aspectos ejecutivos como la codificación de la información, en donde los pacientes con esquizofrenia muestran déficit en la activación fisiológica de la CPF DL derecha asociada con disfunción en MT (Perlstein et al., 2014).

Los datos descritos en el trabajo de Goldman-Rakic (1999), identifican a la CPF DL como un elemento crítico en el sistema neural que utiliza MT para

mantener ítems específicos de información espacial en *línea*. Sin embargo, consideran claro que el sistema neural que apoya la capacidad de MT, puede no residir completamente en la CPF, sino que se extiende más allá para involucrar interacciones con otras áreas corticales distantes, entre las que se encuentran: la corteza parietal posterior, la inferotemporal, el giro cingulado y la formación hipocampal.

Mientras la codificación y la manipulación de la información dependen preferentemente del sector dorsolateral de la CPF, el mantenimiento de dicha información se relaciona más con la actividad del sector ventrolateral (Ustárroz et al., 2012). No obstante, Postle (2006) en su revisión, considera que si bien la CPF puede contribuir con subprocesos de la MT como codificación y manipulación de la información, no es un sustrato neural para el almacenamiento de la información, en su lugar, considera que la retención de la información en la MT se asocia con una actividad sostenida en las mismas regiones que son responsables de la representación de la información en situaciones en las que no opera la MT, es decir, aquellas regiones asociadas con la percepción, la memoria semántica, el control oculo/esquelomotor y comprensión/producción oral.

Algunas estructuras adicionales se han relacionado con la función de la MT y algunas muestran alteraciones en su activación durante tareas de MT (como N-back), comparado con controles (Anticevic, Repovs y Barch, 2011). En uno de estos experimentos, mediante la técnica de imagen por resonancia magnética funcional (RMf), buscaron caracterizar tanto activaciones como desactivaciones de estructuras cerebrales, a través de las fases de codificación y mantenimiento de MT en pacientes con esquizofrenia y controles, en tarea de igualación a la muestra demorada. Los pacientes exhibieron déficits en la activación de áreas relacionadas con la codificación durante MT visual (el giro frontal inferior izquierdo y el giro frontal medial derecho). Con respecto a la fase de mantenimiento, se encontraron fallos en la activación de regiones ubicadas en zonas prefrontales (cíngulo anterior derecho; giro frontal inferior izquierdo,

corteza insular, giro frontal inferior derecho, giro frontal medial izquierdo, giro cingulado izquierdo, y giro precentral izquierdo), las últimas cuatro relacionadas previamente con la MT. Además, hubo dos regiones para las que los pacientes mostraron falta de supresión relacionada con la codificación y el mantenimiento (el lóbulo parietal inferior derecho y giro frontal superior derecho, respectivamente). Lo anterior implicaría de acuerdo con los autores, un déficit en la codificación relacionado con la activación disminuida de regiones principalmente frontales, teniendo como consecuencia una formación menos robusta del trazo de MT y por ende, una falla subsecuente para sostener esta representación por un periodo estable de tiempo, es decir, la demora.

Por otra parte, con paradigmas de MT espacial que involucran el mantenimiento de la información, Cannon et al. (2005) encontraron que si la demanda de la tarea requería manipulación explícita, los participantes controles activaban a la CPFDL (específicamente las áreas de Brodmann 45 y 46) significativamente más que pacientes con primer episodio psicótico, por lo que estos autores consideran que las alteraciones en el funcionamiento de esta región, se relacionan con la dificultad para mantener información espacial durante períodos breves de tiempo, donde se requiere adicionalmente la manipulación de las representaciones mantenidas. Las diferencias entre los niveles de activación, serán mayores en función del grado de manipulación que se requiera y no se atribuyen a otro tipo de factores como el esfuerzo mental o la motivación.

3.3 Aspectos genéticos de la MT en esquizofrenia

Si bien la búsqueda por relacionar determinados genes con la MT en esquizofrenia ha sido difícil, en la actualidad se han estudiado ciertas asociaciones entre la MT y algunos genes candidato. Se ha encontrado, por ejemplo, asociación entre el gen relina (*RELN*), en su variante alélica *RELNSAT6*, tanto con MT verbal (Dígitos en regresión) como con MT visual

(Span visual en regresión). Wedenoja et al. (2008), sugieren que esta variación podría predisponer a algunas alteraciones cognitivas relacionadas con la esquizofrenia, dentro de las que se encuentra la MT.

Por otro lado, en gemelos sanos monocigotos y dicigotos de pacientes con esquizofrenia, se encontró evidencia para asociación entre la posición del cromosoma 1q41 y la MT visoespacial (Gasperoni et al., 2003). Esta región fue únicamente sensible a la variación genética en el marcador DIS2833 (los marcadores son porciones de ADN rastreables, con un *locus* determinado y pueden usarse para mapeos genéticos en la identificación de genes), lo que sugiere la existencia de un potencial gen de susceptibilidad (o genes) en el cromosoma 1q, para la esquizofrenia.

De igual forma, el gen COMT (catecol-metil-transferasa) es uno de los más estudiados en esquizofrenia y se ha asociado con alteraciones en MT y en CPFDL. COMT es una enzima encargada de la degradación metabólica de la dopamina liberada y cuenta para más del 60% de este tipo de degradación en la corteza prefrontal (Malhotra et al., 2014). Por tanto, las alteraciones en este gen tendrían un impacto importante en el funcionamiento de la región prefrontal, lo que conlleva, de acuerdo con los autores, a déficits en tareas relacionadas con la funcionalidad de esta área.

Este gen, de acuerdo con Harrison y Weinberger (2005), tiene un papel importante en el metabolismo de monoaminas, es más abundante en la CPF e hipocampo que en el estriado o tronco cerebral y tiene una variante genética asociada con la esquizofrenia que es funcional: un polimorfismo que deriva de una sustitución G-A (guanina-adenina), y resulta en un cambio de Valina (val) a Metionina (met) en la posición 108/158, lo que le da el nombre de Val158Met. Estos autores sugieren que COMT parece relevante para los déficits corticales y a partir de una hipofunción de la DA, y es probable que sea parte del riesgo a desarrollar la enfermedad.

Las anomalías prefrontales asociadas con el alelo Val, que se han relacionado con una disminución en la función ejecutiva, se encuentran comúnmente en la esquizofrenia y en familiares de primer grado, por lo que este alelo podría influir en una disminución de DA en la CPF, lo que lleva a una disminución en la activación de los receptores D1, que da como resultado un pobre desempeño en tareas cognitivas que involucran a la MT (Ira, Zanoni, Ruggeri, Dazzan y Tosato, 2013).

En personas sanas, se ha demostrado que los portadores del genotipo Met/Met tienen mejor desempeño que los portadores de Val/Met y Val/Val, sobre todo en tareas que requieren mayor manipulación de la información como ordenamiento de números y letras (Bruder et al., 2005). En pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado, el genotipo Val/Val se ha asociado con peor desempeño en tareas como WCST (tarea de flexibilidad y funcionamiento ejecutivo) (Egan, et al., 2001) y N-back (tarea de MT) (Goldberg et al., 2003).

Sin embargo, Egan et al. (2001), consideran que el efecto del genotipo en sí mismo es débil, y no todos los estudios han encontrado un gran efecto de susceptibilidad de COMT para la esquizofrenia en tareas de MT, aunque sí un pequeño incremento en el riesgo (Ho, Wassink, O'leary, Sheffield y Andreasen, 2005), sugiriendo que este gen tiene que interactuar con otros genes y factores ambientales para el desarrollo de la enfermedad. En este sentido Goldberg et al. (2003), refieren que aunque COMT se expresa en todo el cerebro, su función es muy importante en la CPF, por lo que un fenotipo relacionado con su funcionamiento anormal, como las alteraciones en MT, representaría una aproximación al entendimiento de trastornos con etiologías genéticas complejas como la esquizofrenia.

3.4 Alteraciones por modalidad de la MT en esquizofrenia

Con respecto al modelo de MT previamente descrito, se han observado alteraciones en ambas modalidades (agenda visoespacial y bucle fonológico) en pacientes con esquizofrenia. Esto sugiere que el déficit puede ser independiente de la forma en que la información sensorial es presentada, lo que apunta muy probablemente hacia fallos relacionados con el ejecutivo central.

En general, los resultados en el aspecto verbal, han sido consistentes. Se han encontrado déficits, por ejemplo, en meta-análisis que indican que las pruebas de MT fonológica tienen tamaños de efecto de 0.55 a 1.41, donde el desempeño es significativamente menor para pacientes con esquizofrenia comparado con controles. Entre las pruebas revisadas, se encuentran los dígitos en regresión, pruebas de distracción en dígitos y aprendizaje de palabras (Forbes et al., 2009).

Las pruebas de Dígitos en regresión y progresión correspondientes con el dominio verbal están, de acuerdo con Frydecka et al. (2014), entre las medidas más frecuentemente utilizadas para evaluar MT en la modalidad verbal en pacientes con esquizofrenia. Este tipo de pruebas requieren manipulación interna de representaciones de la información verbal en ausencia de claves externas y han presentado ser sensibles a este tipo de alteraciones de forma más consistente (Conklin, Curtis, Katsanis y Iacono, 2000). Asimismo se ha encontrado menor desempeño para pacientes en paradigmas Brown-Peterson, en donde 4 palabras deben ser recordadas tras una demora en la que puede haber diferentes distractores (Fleming, Goldberg, Gold y Weinberger, 1995), y en tareas de ordenamiento de números y letras (LNS por su nombre en inglés, *Letter Number Span*) con puntajes significativamente menores en personas con esquizofrenia comparado con controles (Brébion et al., 2015; Manglam et al., 2010), que implica de igual forma alteraciones en el funcionamiento de la MT verbal.

La tarea LNS ha mostrado ser especialmente sensible al déficit cognitivo en esquizofrenia, ya que al manipular la información con el objetivo de reacomodar una lista de números y letras (primero los números en orden y posteriormente las letras en orden alfabético), existe más demanda para el sistema de MT que otras en donde sólo se busca reproducir el orden, como por ejemplo, en tareas espaciales (SS por sus siglas en inglés *Spatial Span*) de progresión con cubos (Barrantes-Vidal et al., 2007). Adicionalmente, esta tarea puede indicar que existen alteraciones de la MT verbal en familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad, quienes presentan un desempeño menor comparado con participantes control (Quintero et al., 2013).

En el dominio visoespacial, también se han reportado déficits en pacientes con esquizofrenia, con tamaños de efecto entre 0.51 y 1.29 como resultado de un meta-análisis. Entre las pruebas revisadas se encontraban: pruebas de reproducción de figuras, reconocimiento espacial, de reconocimiento de patrones, cubos en regresión/progresión y aprendizaje de pares asociados (Forbes et al., 2009).

El desempeño en este dominio, se ha encontrado por tanto, significativamente menor en personas con esquizofrenia comparado con participantes control, especialmente en tareas de cubos en progresión o en regresión, donde se pide reproducir secuencias de señalamiento realizadas por el evaluador (Chey, Lee, Kim, Kwon y Shin, 2002; Kim, Kim, Koo, Yun y Won, 2015; Manglam et al., 2010). Adicionalmente, se han encontrado déficits en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia, particularmente en secuencias de regresión (Kim et al., 2015). Hill et al. (2015) por su parte, encontraron que si bien los déficits eran robustos para los cubos en regresión en pacientes en comparación con controles, éstos se atenuaban al covariar con una medida de cognición generalizada (Evaluación breve para los déficits en esquizofrenia, BACS por sus siglas en inglés), sin embargo la medida de familiaridad permaneció significativa (los familiares de los pacientes salían significativamente peor que controles), sugiriendo que los resultados en esta prueba podrían reflejar un

componente selectivo de los déficits en MT, asociado con un riesgo familiar para el desarrollo de la enfermedad.

En esta modalidad espacial, el déficit se encuentra también mediante tareas oculomotoras y hápticas (Park y Holzman, 1992), con un peor desempeño en pacientes con esquizofrenia cuando se implementaba una demora con distractores (que previenen el ensayo de la información) en comparación con pacientes con trastorno bipolar, lo que sugiere según los autores, especificidad en este tipo de alteraciones de MT para la esquizofrenia. Sin embargo, otros estudios consideran que las diferencias encontradas entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia en la MT, pueden depender más bien de la historia de psicosis que del diagnóstico mismo, debido a que tanto los pacientes con trastorno bipolar e historial de psicosis (a diferencia de los pacientes con trastorno bipolar que no cuentan con historial de psicosis), y los pacientes con esquizofrenia presentan un desempeño similar en este tipo de tareas (Frydecka et al., 2014).

Por otra parte, entre familiares de primer grado tanto de pacientes con esquizofrenia como con trastorno bipolar (hijos menores de 15 años), se ha encontrado que en tareas que implican demoras más largas (12s) con distractores, las alteraciones existen en el primer grupo, pero no en el segundo, sugiriendo una relación más fuerte y específica entre este tipo de déficits de MT y la esquizofrenia (Diwadkar et al., 2011).

Es importante observar entonces, que los déficits en la MT se han encontrado tanto a nivel visoespacial como verbal (Forbes et al., 2009) y que, al no existir diferencias en el patrón de déficits entre dominios, la disfunción podría recaer muy probablemente en el componente ejecutivo central del modelo original de Baddeley (Kim, Glahn, Nuechterlein y Cannon, 2004). De acuerdo con Cosman et al. (2009), esta alteración “global” de la MT en la esquizofrenia podría impactar negativamente en el aprendizaje y funcionamiento social de estos pacientes.

3.5 Alteraciones en subprocesos de la MT en esquizofrenia

Parte de las alteraciones descritas en MT, donde se reflejan más errores sobre todo al implementar una demora entre el estímulo y la respuesta, se puede deber a alteraciones en factores como la atención espacial, la codificación y la actualización de la información (Carter et al., 1996). Por lo tanto, aunque existe evidencia de la alteración en MT, una de las interrogantes que se genera en cuanto a las alteraciones cognitivas en esquizofrenia, es con respecto a cuál subproceso de la MT está afectado principalmente en la enfermedad.

Aunque ciertos estudios se han enfocado en estudiar los déficits de forma global, otros han buscado estudiar si la alteración radica en aspectos más específicos del constructo, como la codificación o el mantenimiento de la información (Badcock et al., 2008; Hartman, Steketee, Silva, Lanning y McCann, 2003; Kim, Park, Shin, Lee y Kwon, 2006; Mayer, Kim y Park, 2014; Mayer y Park, 2012; Tek et al., 2002). Por lo general, esta cuestión se estudia en paradigmas de respuesta demorada.

Algunos autores consideran que el déficit de MT en esquizofrenia se encuentra principalmente en fallos con respecto a la codificación de la información. En un meta-análisis, Lee y Park (2005), mencionan que incrementos en la duración de las demoras, no aumentan el déficit en la MT espacial de pacientes con esquizofrenia, por lo que la codificación de la información sería un factor de gran relevancia, y así, si la información se codifica deficientemente desde el inicio, probablemente el aumento de la demora no tenga mayor efecto en el desempeño.

Al respecto, Mayer y Park (2012) consideran que los mecanismos que sostienen el mantenimiento de la información están intactos independientemente de si la información que se codifique sea correcta o incorrecta. En su trabajo, encuentran que los fallos en la codificación de los estímulos conlleva a falsas memorias, en donde participantes con esquizofrenia que responden incorrectamente, exhiben un nivel de confianza alto en sus

respuestas y esto se relaciona con un desempeño menor, sobre todo con mayores demandas durante la tarea. Además, encontraron que los familiares de primer grado exhiben déficits similares. En un estudio más reciente, Mayer et al. (2014) buscaron si la implementación de estímulos novedosos (mayor saliencia de la información) durante la codificación, contribuía con un mejor desempeño en una tarea de respuesta demorada. Encontraron un menor desempeño para los pacientes con esquizofrenia comparado con controles; además, los estímulos novedosos no tuvieron efecto positivo en el desempeño de los pacientes, pero sí en los controles. Esto sugeriría que los pacientes al no beneficiarse de la saliencia de información novedosa, podrían reflejar dificultades en atender a la información, lo que tendría como consecuencia una codificación ineficiente.

En la misma línea, Hartman et al. (2003), encontraron que el desempeño en MT visoespacial podría ser equiparable entre pacientes y participantes control, siempre y cuando los pacientes tuvieran una facilitación en la codificación de la información, a partir de proporcionar tiempo suficiente de exposición a los estímulos adaptado a cada paciente (hasta lograr el 80% de precisión en ensayos previos a la tarea). Así, una vez que se favorece la codificación de la información, los pacientes no tienen problema en mantener la información, incluso en presencia de distractores.

Asimismo, otros estudios que consideran que los fallos también se ubican en la codificación, apoyan el hecho de que los pacientes con esquizofrenia toman más tiempo para codificar la información. Por ejemplo, Kim et al. (2006) reportan mayores tiempos de reacción asociados con la habilidad para formar representaciones internas en pacientes con esquizofrenia. Al igual que en tareas de respuesta inmediata (sin demora), cuando la velocidad de procesamiento se controla durante la codificación del estímulo, es decir, cuando se les da suficiente tiempo para procesar la información de los estímulos presentados, la precisión para las respuestas en los pacientes se asegura y refleja un desempeño muy similar al de los participantes sanos.

Sin embargo, otros estudios han encontrado evidencia de que las alteraciones de MT en esquizofrenia más bien corresponden a fallos en el mantenimiento de la información. En un experimento, Kim et al. (2004), variaron selectivamente la carga de información durante el mantenimiento (3s), en función de condiciones con menor o mayor demanda (incremento en la carga de la tarea a partir de presentación de más estímulos blanco en condiciones visoespaciales, donde tenían que recordar la ubicación de 1, 3, 5 o 7 puntos en la pantalla; y en condiciones “verbales”, donde se tenía que recordar la ubicación de 3, 5, 7 o 9 letras), permitiendo a los participantes codificar los conjuntos presentados durante 2 segundos. Los autores encontraron un efecto principal del grupo en el que los pacientes se desempeñaban peor que los controles. Esto sugiere que existe déficit en este subproceso en demoras breves, aún en ausencia de manipulación de la información. Sin embargo, el desempeño de los pacientes no resultó en una alteración proporcional al aumento de la demanda en comparación con los controles, pues ambos exhibieron una conducta similar (a mayor carga de la tarea, menor precisión de la respuesta).

Los resultados previos son similares a los de otros estudios (Cannon et al., 2005), en el que se encontró peor desempeño de pacientes contra controles en tareas de MT de respuesta demorada espacial, sugiriendo también alteraciones en el mantenimiento. Sin embargo, el desempeño de los pacientes empeora sustancialmente si, aunado al mantenimiento simple de la información, se añade un proceso de manipulación sobre la información sostenida durante el mantenimiento de la misma.

Se ha observado en otros estudios, que al implementar un lapso de tiempo entre la aparición de un estímulo y la evocación de la respuesta, la carga de información disminuye considerablemente. Así, cuando se implementa una demora (4s) para una tarea de MT espacial, la precisión en pacientes con esquizofrenia disminuye en comparación con la condición de respuesta inmediata, sobre todo al momento de detectar la dirección y la localización de estímulos, lo que sugiere más bien fallo en el mantenimiento de la información

(Badcock et al., 2008). Otro estudio reportó que, después de controlar el tiempo que los pacientes requerían para optimizar la codificación (tiempo de exposición al estímulo o TED por sus siglas en inglés), el déficit continuaba, sobre todo en MT espacial, al implementar un intervalo de respuesta demorada de 250 milisegundos (Tek et al., 2002).

Más aún, otros estudios han apoyado el déficit en este subproceso particular, aportando evidencia con respecto a una disminución en el desempeño de MT en función de la demora, al comparar dos condiciones de tiempo distintas de una misma tarea de MT. Así, se ha encontrado que la demora afecta negativamente el desempeño en pacientes con esquizofrenia cuando se comparan condiciones de 0 y 8 segundos (Carter et al., 1996); de 2 y 12 segundos (Diwadkar et al., 2011); y de 5 y 30s (Park y Holzman, 1992), lo que apuntaría entonces a fallos en el mantenimiento de la información al prolongar el tiempo para emitir la respuesta.

Debido a lo anterior, el debate con respecto al subproceso de la MT que se encuentra alterado en la esquizofrenia no ha sido resuelto y existen aún inconsistencias entre estudios.

III. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al ser la MT un proceso cognitivo que se ha descrito como alterado en la esquizofrenia, es importante buscar más evidencia que la sostenga como potencial endofenotipo, con la finalidad de considerarla un rasgo consistente relacionado con la enfermedad, susceptible de medición y que eventualmente ayude a la identificación de factores genéticos subyacentes relacionados con aspectos más específicos del trastorno. Esto se apoyaría en la evaluación del desempeño de familiares de primer grado sanos, que están libres de ciertos factores secundarios a la enfermedad (como la psicosis y el tratamiento farmacológico) y que teóricamente tienen mayor riesgo genético para desarrollar la enfermedad debido a la concordancia genética que comparten.

De igual forma, se considera de gran relevancia identificar qué subproceso es el que se encuentra afectado en la MT (codificación o mantenimiento) de este padecimiento, para centrar la atención en el componente afectado, más que en el déficit general. Además, se desconoce si el subproceso que podría estar afectado es el mismo para pacientes y para familiares de primer grado. De tal forma, alteraciones en esta función en los familiares, reflejarían factores genéticos patológicos relacionados con el trastorno. Para este fin se deben incluir tareas de MT en diferentes modalidades (visoespacial y verbal) y manipular el tiempo de demora de la respuesta.

Los resultados de este proyecto buscarán contribuir además, en que eventualmente el tratamiento farmacológico se enfoque a los procesos (y subprocesos) cognitivos alterados, más que únicamente a la sintomatología clínica y positiva de la enfermedad, con la finalidad mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Finalmente, esta identificación permitirá establecer protocolos de evaluación neuropsicológica confiables y más objetivos ante la necesidad de reconocer rasgos más específicos relacionados con el trastorno y factores de riesgo, así como contar en un futuro con información complementaria y adicional a los criterios clínicos, en la integración del diagnóstico.

IV. METODOLOGÍA

1. Objetivos

1.1 Objetivo general

Explorar a la MT como endofenotipo de la esquizofrenia, así como profundizar en la identificación del subproceso afectado (codificación o mantenimiento) al comparar la funcionalidad de MT mediante el desempeño en tareas de MT (verbal y visoespacial), entre pacientes con esquizofrenia, familiares de primer grado sin el padecimiento y participantes sanos.

1.2 Objetivos específicos

1.2.1 Describir y comparar la función de MT visoespacial mediante el desempeño de una tarea de MT visoespacial entre un grupo de pacientes con esquizofrenia, un grupo de familiares de primer grado y un grupo sano.

1.2.2 Describir y comparar la función de MT verbal mediante el desempeño de tareas de MT verbal entre un grupo de pacientes con esquizofrenia, un grupo de familiares de primer grado y un grupo sano

1.2.3 Describir y comparar, por grupo y entre grupos, la función de MT visoespacial mediante el desempeño de la misma tarea visoespacial bajo una condición de respuesta sin demora y otra con demora.

1.2.4 Describir y comparar, por grupo y entre grupos, la función de MT verbal mediante el desempeño de las mismas tareas de MT verbal bajo una condición de respuesta sin demora y otra con demora.

2. Hipótesis

2.1 Los pacientes con esquizofrenia presentarán un menor desempeño en todas las tareas de MT, independientemente de la modalidad y de las condiciones de respuesta, en comparación con los familiares de primer grado y los participantes control.

2.2 Los familiares de primer grado se desempeñarán peor en todas las tareas de MT, independientemente de la modalidad y de las condiciones de respuesta, en comparación con los controles, pero su desempeño será mejor en comparación con los pacientes con esquizofrenia.

2.3 Independientemente del resultado entre las condiciones de respuesta con y sin demora, tanto los pacientes con esquizofrenia como los familiares de primer grado presentarán fallos en el mismo subproceso.

2.4 Si el fallo en las tareas de MT en ambas modalidades para los pacientes y familiares de primer grado depende de deficiencias en la codificación, no se encontrarán diferencias estadísticamente significativas en el desempeño al compararlas con y sin la demora.

2.5 Si el fallo depende del mantenimiento, la implementación de la demora en ambas modalidades para los pacientes y familiares, afectará negativamente el desempeño, y se encontrarán diferencias estadísticamente significativas en el desempeño entre las tareas al compararlas entre las condiciones.

3. Participantes

Se evaluaron en total 66 participantes distribuidos en tres grupos de 22 cada uno. El primero incluyó pacientes con esquizofrenia, reclutados del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNNMVS), diagnosticados por uno o dos psiquiatras de la misma Institución. El segundo

grupo estuvo conformado por familiares de primer grado (hermanos directos únicamente) de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, que asistían a grupos de apoyo y psicoeducación dentro del INNNMS. El tercer grupo consistió en participantes controles sanos sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas o neurológicas.

3.1 Criterios inclusión:

- 1) Hombres y mujeres
- 2) Edad: de 18 a 60 años
- 3) Escolaridad: de 6 años en adelante.
- 4) Lengua materna: español
- 5) Firma de consentimiento informado
- 6) En pacientes: diagnóstico formal de esquizofrenia, que cumplan con los criterios establecidos en el DSM-V, independientemente de la cronicidad de la enfermedad, controlados farmacológicamente y asistentes regulares del servicio de psiquiatría del INNNMVS
- 7) En hermanos: hermanos directos (que compartan ambos padres) de primer grado de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.
- 8) En participantes control: similares en características sociodemográficas (edad, género) respecto a los pacientes con esquizofrenia y los familiares de primer grado.

3.2 Criterios exclusión:

- 1) Diagnóstico actual o en el pasado de trastorno neurológico o traumatismo craneoencefálico (TCE) con pérdida de conciencia.
- 2) Problemas físicos que impidieran el proceso de evaluación (auditivos o visuales severos).
- 3) Dependencia a alcohol y/o drogas en los últimos 6 meses previos a la evaluación (con excepción del tabaco).
- 4) Para hermanos: que cumplieran criterios del eje 1 del DSM-V (APA); así como diagnóstico de algún trastorno neuropsiquiátrico.
- 5) Para controles: Historia familiar de psicosis o historial de criterios del eje 1 del DSM-V; diagnóstico de algún trastorno neuropsiquiátrico o neurológico.

3.3 Criterios eliminación:

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

4. Variables

4.1 Clasificación

Variable orgánica: Diagnóstico de esquizofrenia; ser hermano de primer grado de un paciente con diagnóstico de esquizofrenia.

-Variables independientes: Modalidad de presentación de la tarea: visoespacial y verbal, y condición de respuesta: con y sin demora.

-Variable dependiente: Puntajes en las pruebas de MT.

4.2 Definición conceptual

-*Esquizofrenia*: Enfermedad mental caracterizada por psicosis, apatía y retraimiento social en combinación con deterioro cognitivo, así como trastornos sustanciales en el desempeño laboral, escolar, familiar y recreativo. Entre las patologías psiquiátricas, es de las más incapacitantes y demanda una cantidad desproporcionada de recursos de salud. Incluye la presencia de síntomas positivos que comprenden la pérdida de contacto con la realidad, incluidos falsos pensamientos (delirios) y alucinaciones y síntomas negativos que son estados de déficit en los cuales los procesos de comportamiento y emocionales básicos están muy disminuidos o ausentes (Mueser y McGurk, 2004).

-*Memoria de trabajo*: Sistema de capacidad limitada que proporciona el almacén temporal y manipulación de la información necesarios para un amplio rango de actividades cognitivas. Este sistema se puede subdividir en un componente ejecutivo y dos sistemas de almacén temporal, uno correspondiente al habla y sonido y el otro a capacidad visoespacial, además de un *buffer* episódico. A nivel de subprocesos, incluye las fases de codificación, mantenimiento y evocación de la información (Baddeley, 2012).

4.3 Definición operacional

-*Esquizofrenia*: Diagnóstico emitido por un psiquiatra con base en el DSM-V (APA, 2013), a partir de anormalidades de uno o más de los dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, conducta motora anormal o desorganizada y síntomas negativos; cada uno presentándose durante un periodo de al menos 1 mes y en donde al menos uno de los síntomas corresponda con alguno de los primeros tres. La alteración no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia u otra condición médica.

-*Memoria de trabajo*: Puntuaciones derivadas del desempeño en las siguientes pruebas: Prueba de volumen espacial (SS) de cubos en regresión (Wechsler Memory Test: *Spatial Span*) (Wechsler, 1997) para evaluar la MT visoespacial. MT verbal: Prueba de ordenamiento de números y letras (LNS por sus siglas en inglés (*Letter-Number Span*), de la escala de memoria de Wechsler WMS-III (Wechsler, 1997); y Prueba de Retención de Dígitos (*Digit Span*) en regresión, de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler WAIS-III (Wechsler, 2002).

-*Condición de respuesta*: Para cada prueba hubo dos condiciones: una de respuesta sin demora o inmediata, en donde los participantes tenían que responder inmediatamente una vez que terminara, y otra en la que se implementó una demora de 6 segundos medidos por un cronómetro entre los estímulos y la respuesta.

5. Tipo de estudio

El presente estudio fue comparativo de casos y controles.

6. Diseño de investigación

El presente estudio utilizó un diseño no experimental y transversal.

7. Instrumentos

Se utilizaron pruebas neuropsicológicas que evaluaron la MT en ambas modalidades (verbal y visoespacial), y cada una se aplicó como se mencionó anteriormente, en dos modalidades: una con demora de 6s, ya que se ubica

dentro del rango intermedio de demoras utilizadas en varios de los estudios mencionados anteriormente y con demoras más cortas (4s) se ha demostrado efecto de pérdida de información (Tek et al., 2002). Las tareas son las siguientes:

-Prueba de volumen espacial de cubos en regresión, para MT visoespacial. Subtest de la escala de memoria de Wechsler WMS-III (Wechsler, 1997). En este subtest se utiliza un tablero con 10 cubos que llevan cada uno un número del uno al diez con vista al evaluador. En la condición en regresión, el evaluador toca una serie de cubos en un determinado orden y posteriormente le pide al participante que toque los cubos en orden inverso. Cada nivel tiene dos ensayos. Si el participante falla en los dos ensayos de un determinado nivel de dificultad, la prueba se suspende. Se registra la suma de puntajes crudos.

-Ordenamiento letras y números (LNS), para MT verbal/auditiva. Subtest de la escala de memoria de Wechsler WMS-III, (Wechsler, 1997). El evaluador le presenta verbalmente al participante una lista que contiene números y letras entremezclados. Cuando termina de decir la lista, le pide al participante que la ordene mentalmente, de forma que primero acomode los números en orden ascendente, es decir, del menor al mayor, y posteriormente las letras en orden alfabético. Cada nivel de dificultad cuenta con cuatro ensayos. La prueba se suspende al fallar los cuatro ensayos de un mismo nivel. Se puntúa el número total de respuestas correctas obtenidas por el participante.

-Prueba de Dígitos (Digit Span) (DS) en regresión, para MT verbal/auditiva. En este subtest de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler WAIS-III (Wechsler, 2002), el evaluador presenta verbalmente al participante una lista que contiene números en orden aleatorio, y le pide que al finalizar la lista, repita la serie pero en orden inverso al presentado. Cada nivel de dificultad cuenta con dos ensayos. La prueba se suspende si el participante falla en los dos ensayos

de un mismo nivel. Se puntúa el número total de respuestas correctas obtenidas por el participante.

Dos de estas tareas (LNS y Cubos en regresión de WSM-III) están incluidas en la batería MCCB-MATRICES, que fue creada, de acuerdo con Green et al. (2004), para evaluar déficits cognitivos específicos de la esquizofrenia, con el objetivo de alcanzar un consenso en estándares de medición para la cognición y el diseño de ensayos clínicos, además de establecer estándares en esta área para promover el desarrollo de fármacos nuevos para mejorar la cognición en esquizofrenia, así como acelerar la aceptación de la cognición como una meta de aprobación para la medicación y promover la investigación sobre la cognición por parte de la industria farmacéutica. El resultado entonces, fue una batería consensuada cognitiva que es garantizada por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH por sus siglas en inglés) y aceptada por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés), como el estándar de oro para ensayos clínicos con el fin de evaluar intervenciones para mejorar la cognición en esquizofrenia (Nuechterlein et al., 2012).

-Cronómetro manual: Reloj de gran precisión que permite medir intervalos de tiempo muy pequeños, incluyendo fracciones de segundo, para medir el intervalo de demora de 6 segundos en la condición demorada para cada prueba.

8. Procedimiento

Este proyecto fue aprobado por los comités científicos y de bioética del INNNMVS, y cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki (Manzini, 2000).

Para el grupo de pacientes, una vez que el psiquiatra de la Institución confirmó el diagnóstico con base en los criterios del DSM-V, se les pidió su participación en el proyecto. Ya que los participantes estuvieron de acuerdo con participar en

el estudio, se les otorgó una carta del consentimiento informado, explicándoles en qué consistían las evaluaciones. Al obtener la firma en el consentimiento informado, se aplicaron las pruebas de manera contrabalanceada, aplicando a la mitad de cada grupo primero las pruebas con respuesta sin demora y posteriormente las pruebas con la implementación de la demora, y a la otra mitad de la forma inversa. Al final, se les preguntó a los participantes qué estrategia utilizaron para mantener la información durante la demora, para tener información cualitativa complementaria de las estrategias empleadas durante el mantenimiento.

9. Análisis estadístico.

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

Para lograr el objetivo del estudio y comparar el desempeño de los pacientes en cada una de las pruebas de MT, se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) de medidas repetidas con la variable “demora” como factor intra-grupo (dos niveles: con y sin demora) y “grupo” como factor inter-sujeto (tres niveles: esquizofrenia, familiares y controles) para cada una de las tareas (cubos en regresión, Dígitos en regresión y LNS). En estos análisis se incluyó el nivel de escolaridad y la ocupación como covariables, dado que fueron significativamente distintas entre los grupos, como se describe en la sección de Resultados. Se utilizó la prueba de Bonferroni como prueba *post hoc*. La corrección de Greenhouse-Geisser fue aplicada en caso de no cumplirse con los criterios de esfericidad. Para todos los análisis, se consideró una $p < 0.05$ como criterio de significancia estadística y se utilizó el software SPSS versión 20.

V. RESULTADOS

1. Datos demográficos y clínicos

La edad promedio para todos los participantes fue de 35 años aproximadamente y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos para esta variable, así como para el sexo o para el estado civil. Sin embargo, los análisis mostraron diferencias significativas para la escolaridad y para la ocupación. Con respecto a la primera, los pacientes presentaron menor escolaridad (12.1 ± 2.5 años) y los análisis *post hoc* indicaron diferencias en el grupo de esquizofrenia con respecto a los otros dos grupos, pero no entre éstos. Con respecto a la ocupación, se observó un porcentaje de desempleo significativamente mayor en los pacientes al momento de la evaluación.

Asimismo, se observó que el promedio de evolución de la enfermedad entre los pacientes, fue de aproximadamente de $9 \text{ años} \pm 8.3$. Estos resultados se observan detalladamente en la Tabla 1.

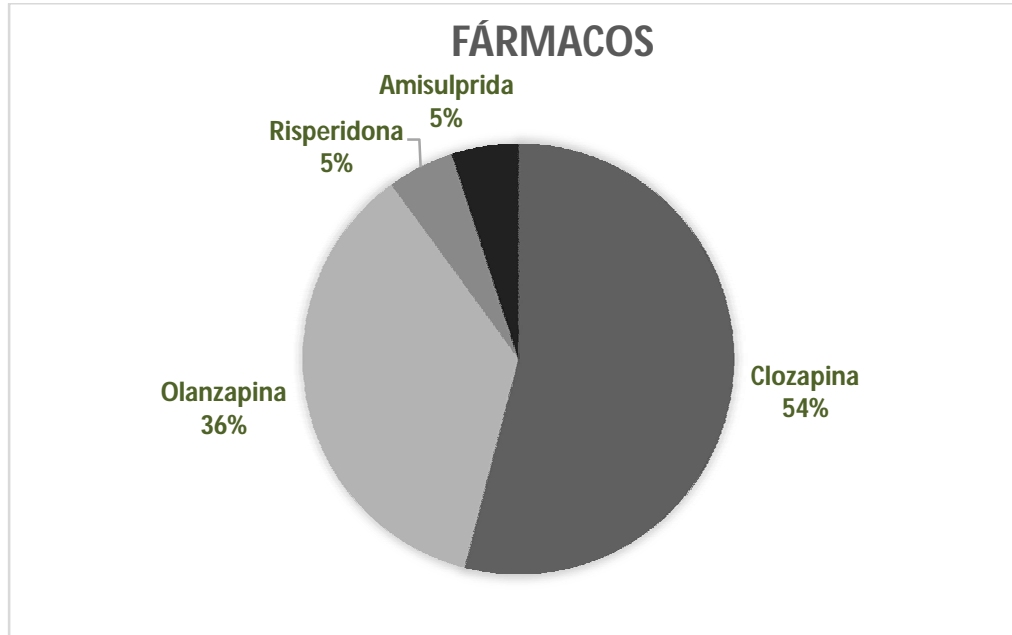
Tabla 1. Datos descriptivos de variables demográficas para cada grupo.

	EQ M (DE)	H M (DE)	C M (DE)	<i>p</i>
Edad (años)	35.2 (11.4)	40.5 (12.6)	37.8 (13)	.370 ¹
Escolaridad (años)	12.1 (2.5)	14.5 (2.7)	15 (3.1)	<0.001 ¹
Género N (%)				
<i>Hombres</i>	14 (64)	7 (32)	12 (55)	.094 ²
<i>Mujeres</i>	8 (36)	15 (68)	10 (45)	
Estado Civil N (%)				
<i>Soltero</i>	20 (91)	16 (73)	13 (59)	.053 ²
<i>Casado</i>	2 (9)	6 (27)	9 (41)	
Ocupación N (%)				
<i>Empleado</i>	3 (14)	13 (59)	9 (41)	<0.001 ²
<i>Desempleado</i>	15 (68)	3 (13.6)	3 (14)	
<i>Estudiante</i>	3 (14)	3 (13.6)	8 (36)	
<i>Hogar</i>	1 (4)	3(13.6)	2 (9)	
Evolución de la enfermedad (años)	9.2 (8.3)	-----	-----	

EQ= Grupo de pacientes con esquizofrenia; H= Grupo de Hermanos de primer grado; C= Grupo control. 1=ANOVA de un factor, 2= Chi cuadrada. M=media; DS=desviación estándar.

Los medicamentos antipsicóticos que los pacientes tomaron al momento del estudio se muestran en la Figura 1. Fueron en su totalidad antipsicóticos de segunda generación (atípicos), y poco más de la mitad consumía Clozapina (54%).

Figura 1. Antipsicóticos consumidos por el grupo de pacientes con esquizofrenia.



2. Memoria de trabajo

Al tomar en cuenta un amplio rango de edades, se realizaron correlaciones para los pacientes a partir de la media ponderada entre las condiciones, para descartar que la variable de la edad pudiera estar relacionada positivamente con el desempeño en las pruebas, puesto que se considera que las alteraciones en la MT son estables a lo largo de la enfermedad. No se encontraron correlaciones significativas entre estas variables para ninguna de las pruebas: desempeño Dígitos en regresión ($r = .232$, $p = .29$); cubos en regresión ($r = .254$, $p = .25$) y LNS ($r = .258$, $p = .24$).

Con respecto a las pruebas utilizadas para evaluar la MT, la Tabla 2 resume las medias y desviaciones estándar obtenidas para cada una de las pruebas en ambas condiciones, sin demora y con demora (6 s), así como los mínimos y máximos obtenidos para cada uno de los grupos. Se puede observar que, en

general, los puntajes obtenidos por el grupo control fueron mayores con respecto a los hermanos, y que el grupo de hermanos obtuvo a su vez, mayores puntajes que el grupo de pacientes con esquizofrenia.

Tabla 2. Datos descriptivos de los puntajes obtenidos para cada una de las pruebas de memoria de trabajo en las condiciones sin demora y con demora (6s).

Prueba	Sin demora M(DE)	Mínimos	Máximos	Con demora M(DE)	Mínimos	Máximos
Dígitos en regresión						
EQ	3.4 (1.4)	2	6	4.1 (1.8)	0	8
H	4.5 (1.4)	2	7	5.2 (1.3)	2	8
C	6.6 (1.6)	5	11	6.6 (1.8)	4	11
Cubos en regresión						
EQ	5.3 (2.4)	2	10	4.4 (2)	1	8
H	7 (1.6)	4	10	6.2 (1.6)	2	10
C	8.7 (1.5)	6	13	7.7 (1.3)	5	10
LNS						
EQ	8.2 (3.2)	2	15	7.7 (3.4)	2	14
H	12.2 (2.6)	7	17	11.3 (2.1)	8	15
C	16 (2.3)	12	22	15.5 (2.5)	11	20

EQ= Grupo de pacientes con esquizofrenia; H= Grupo de hermanos de primer grado; C=Grupo control; M=media; DS=desviación estándar.

2.1 Dominio verbal: prueba Dígitos en regresión.

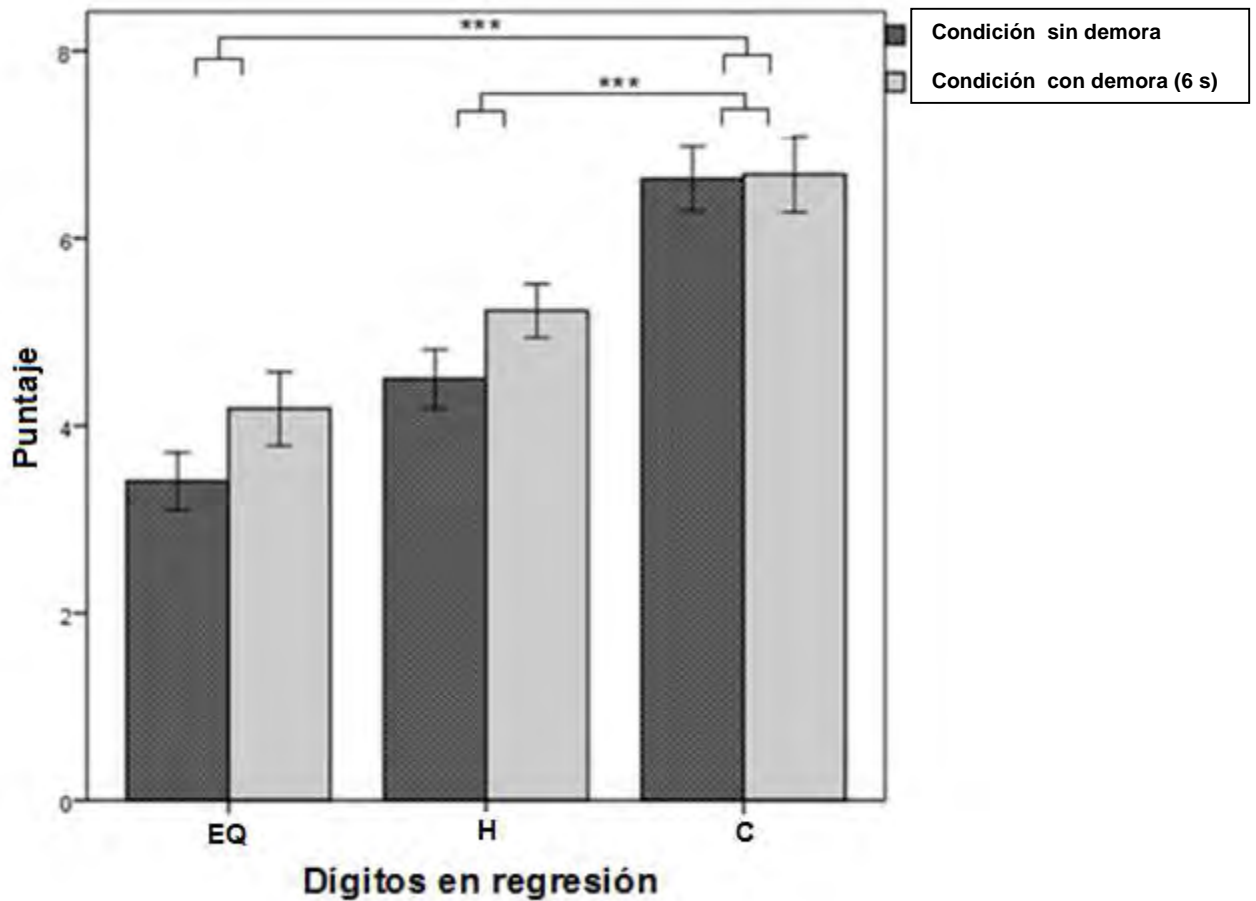
Los resultados indicaron para la prueba de Dígitos en regresión, como se observa en la Figura 2, un efecto principal y significativo de grupo con respecto al desempeño en la prueba ($F_{(2, 61)} = 18.74, p < 0.001$) y los análisis *post hoc*

revelaron que los participantes del grupo control se desempeñaron significativamente mejor que los otros dos grupos: entre C y EQ (Diferencia media (DM) = 2.61, $p < 0.001$) y entre C y H (DM = 1.77, $p < 0.001$). No se observaron diferencias entre los grupos EQ y H (DM = 0.84, $p = 0.16$). Por lo que la función del dominio verbal de la MT, medido por esta prueba, se encuentra disminuido significativamente para pacientes y familiares en comparación con el grupo control.

Por otro lado, el efecto de la implementación de la demora no tuvo un efecto significativo en la función verbal a través del desempeño intra grupo $F_{(1, 61)} = .73$, $p = 0.39$). Aunque los grupos EQ y H tuvieron puntuaciones mayores en la condición de demora, los análisis revelaron que no existió una interacción demora*grupo ($F_{(2, 61)} = 0.89$, $p = 0.41$), lo que indica que el desempeño a través de las condiciones fue similar entre los grupos y no existió ganancia o pérdida de información significativa debido a la demora, por lo que el mantenimiento de este tipo de información verbal se encuentra conservado para esta tarea.

Con respecto a la covariable escolaridad, los análisis mostraron que no existió un efecto significativo para el desempeño en la tarea ($F_{(1, 61)} = 2.13$, $p = 0.14$), y la interacción demora*escolaridad tampoco fue estadísticamente significativa ($F_{(1, 61)} = 0.65$, $p = 0.42$). Por su parte, la covariable ocupación tampoco presentó un efecto significativo en el desempeño ($F_{(1, 61)} = 0.11$, $p = 0.73$), ni mostró interacción estadísticamente significativa entre demora*ocupación ($F_{(1, 61)} = 0.37$, $p = 0.54$), por lo que estas covariables no influyeron en el desempeño de la MT verbal en ninguno de los grupos.

Figura 2. Comparación de los puntajes para Dígitos en Regresión entre grupos en las condiciones sin demora y con demora (6s). El efecto principal se muestra para el factor grupo.



EQ= Grupo de pacientes con esquizofrenia; H= Grupo de hermanos (familiares de primer grado); C= Grupo control.

*** $p < .001$. El puntaje corresponde a la media. Las barras de error corresponden al error estándar.

2.2 Dominio visoespacial: Cubos en Regresión.

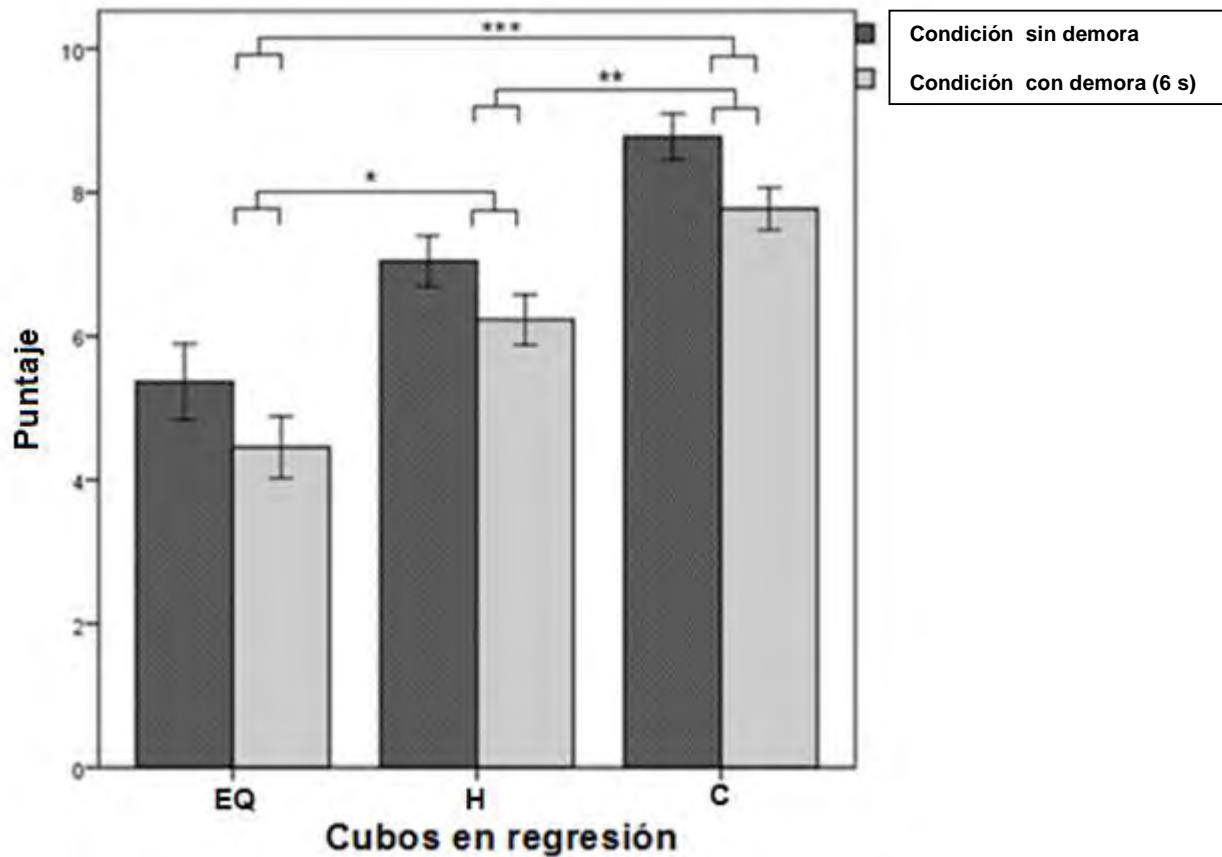
Para esta prueba, los resultados indicaron nuevamente que existió un efecto significativo para el factor grupo ($F_{(2, 61)} = 17.83, p < 0.001$). Como se observa en la Figura 3, en los análisis *post hoc* se revelaron diferencias significativas entre los tres grupos con base en la media ponderada, de forma que los

participantes control obtuvieron el mejor desempeño con respecto a los otros grupos: entre C y EQ ($DM = 3, p < 0.001$) así como entre C y H ($DM = 1.67, p < 0.01$) y a su vez, el grupo H se desempeñó significativamente mejor que EQ ($DM = 1.32, p < 0.05$), lo que implica que, al igual que en la función verbal, la función visoespacial de MT tanto de pacientes como de familiares se encuentra disminuida con respecto a los participantes control. Sin embargo, para esta prueba los familiares mostraron un desempeño intermedio significativo, lo que hace evidente un efecto escalonado para la MT en este dominio ($EQ < H < C$).

Si bien se aprecia una disminución en el desempeño con la implementación de la demora, este factor en la prueba no tuvo un efecto significativo ($F_{(1, 61)} = 0.22, p = 0.63$), ni se encontró una interacción demora*grupo ($F_{(2, 61)} = 0.04, p = 0.96$), por lo que el desempeño fue similar entre los grupos a partir de las condiciones de demora, además de que la demora no promovió pérdida significativa de información, por lo que el mantenimiento de información visoespacial durante este período de tiempo, se encuentra conservado en esta tarea.

Por otro lado, el factor de la covariable escolaridad no presentó un efecto significativo ($F_{(1, 61)} = 3.54, p = 0.06$), ni interacción entre escolaridad*demora ($F_{(1, 61)} = 0.01, p = 0.91$). De igual forma, el factor de la covariable ocupación no presentó efecto significativo sobre el desempeño ($F_{(1, 61)} = 2.25, p = 0.13$), ni interacción entre ocupación*demora ($F_{(1, 61)} = 0.17, p = 0.67$), por lo que estas covariables no influyeron en el desempeño del dominio visoespacial en ninguno de los grupos.

Figura 3. Comparación de puntajes para Cubos en Regresión entre grupos en las condiciones sin demora y con demora (6 s). El efecto principal se muestra para el factor grupo.



EQ= Grupo de pacientes con esquizofrenia; H= Grupo de hermanos (familiares de primer grado); C= Grupo control.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. El puntaje corresponde a la media. Las barras de error corresponden con el error estándar.

2.3 Dominio verbal: Ordenamiento de letras y números (LNS).

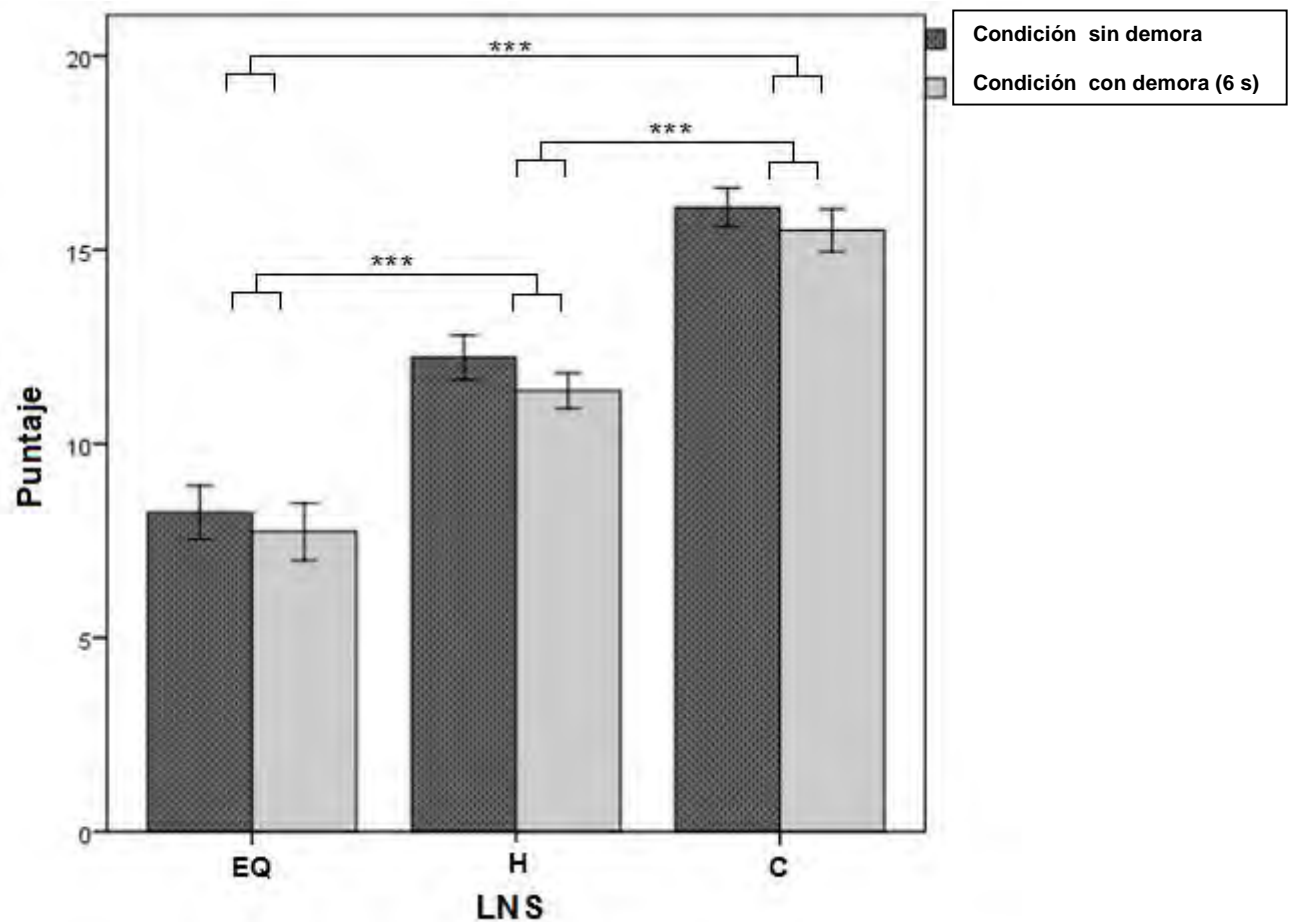
Los resultados en esta prueba, al igual que en las anteriores, indicaron en primer lugar, un efecto significativo del factor grupo ($F_{(2, 61)} = 40.52, p < 0.001$), en donde las pruebas *post hoc* indicaron diferencias significativas para los tres grupos, encontrándose una vez más, como se puede observar en la Figura 4, un efecto escalonado ($EQ < H < C$), en el que los controles se desempeñaron

significativamente mejor que los otros grupos: entre C y EQ ($DM = 7.36, p < 0.001$), así como entre C y H ($DM = 4, p < 0.001$) y a su vez, el grupo H obtuvo mejor desempeño en comparación de EQ ($DM = 3.27, p < 0.001$), esto implica nuevamente que la función verbal de la MT, a partir de esta prueba, es menor para pacientes y familiares comparada con el grupo control.

Al igual que en los Cubos en regresión, la tendencia para todos los grupos, fue a la pérdida de información con la implementación de la demora, sin embargo, el análisis no reveló un efecto significativo de este factor ($F_{(1, 61)} = 0.01, p = 0.91$), ni interacción demora*grupo ($F_{(2, 61)} = 0.25, p = 0.11$), lo que indica como en las pruebas previas, un desempeño similar entre los grupos y las condiciones, que se implica que la función de este dominio verbal para la MT no se ve influida por la inclusión de la demora, y entre los grupos el mantenimiento de la información está conservado.

Por otra parte, no existió un efecto significativo para la covariable escolaridad ($F_{(1, 61)} = 2.17, p = 0.14$), ni para la interacción escolaridad*demora ($F_{(1, 61)} = 0.42, p = 0.51$). Y con respecto a la covariable ocupación, los análisis mostraron que no tuvo efecto significativo ($F_{(1, 61)} = 2.64, p = 0.10$) ni interacción significativa entre ocupación*demora ($F_{(1, 61)} = 0.00, p = 0.95$), por tanto estas covariables no afectaron la función verbal para ninguno de los grupos en esta tarea.

Figura 4. Comparación de puntajes para LNS entre grupos en las condiciones sin demora y con demora (6s). El efecto principal se muestra para el factor grupo.



EQ= Grupo de pacientes con esquizofrenia; H= Grupo de hermanos (familiares de primer grado); C= Grupo control; LNS: Ordenamiento de letras y números.

*** $p < .001$. El puntaje corresponde a la media. Las barras de error corresponden con el error estándar.

Con el objetivo de analizar si las diferencias presentadas anteriormente se alejaban realmente de valores normales para los grupos de pacientes y familiares, se llevó a cabo una conversión a puntajes Z, tomando en cuenta la media ponderada de las condiciones (sin demora y con demora) para cada prueba. Se consideró al grupo control como punto de referencia para cuantificar el grado de desviaciones estándar (DS) de los puntajes obtenidos con respecto a lo esperado y se determinaron alteraciones a partir de -1.5 DS o menos.

Como se puede observar en la Tabla 3, más de la mitad de los pacientes obtuvieron -1.5 DS o menos en las tres pruebas, con respecto al valor esperado y más de la mitad de los participantes del grupo H en dos de ellas (cubos en regresión y LNS). En el caso del grupo C, sólo dos casos y un caso obtuvieron puntajes de -1.5DS para las pruebas Cubos en regresión y LNS, respectivamente.

Tabla 3. Frecuencias y porcentajes entre grupos para cada prueba que corresponden con valores iguales o menores a -1.5 DS, basado en los puntajes Z obtenidos de las medias ponderadas, teniendo al grupo control como referencia.

Prueba	EQ	H	C
Dígitos en Regresión	15 (68%)	5 (23%)	0 (0%)
Cubos en Regresión	17 (73%)	12 (55%)	2(9%)
LNS	20 (90%)	15 (68%)	1 (4.5%)

EQ=grupo de pacientes con esquizofrenia; H=Grupo de hermanos de primer grado; C=Grupo control

VI. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la funcionalidad de la MT de pacientes con esquizofrenia, familiares de primer grado y participantes control a través del desempeño en pruebas de MT, con la finalidad de buscar evidencia que apoye a esta función particular como potencial endofenotipo. El principal hallazgo de este estudio fue, que para todas las pruebas (independientemente de la modalidad y de la condición de demora), existió un efecto significativo del factor grupo, en donde los pacientes exhibieron la peor funcionalidad de la MT medida a través del desempeño en todas las pruebas. Con excepción de los dígitos en regresión, los hermanos obtuvieron una funcionalidad intermedia de la MT tanto en el dominio visoespacial (cubos en regresión) como en el dominio verbal (LNS), donde se desempeñaron significativamente mejor que los pacientes y peor que los participantes control. Este efecto escalonado en la funcionalidad, evaluado a través del desempeño en las tareas, es consistente con las hipótesis planteadas en el presente estudio y puede aportar indirectamente evidencia de que las alteraciones en esta función cognitiva particular corresponden con un rasgo más específico de la enfermedad al estar presente entre los familiares de primer grado sanos. Por otro lado, el hecho de que la implementación de la demora entre las pruebas no tuviera efecto sobre la función en ningún dominio sensorial, implica que los fallos corresponden probablemente con la codificación de la información de la MT independiente de la presentación de la misma, más que con fallos en el mantenimiento.

A continuación se presentará la discusión en el mismo orden en que se presentaron los resultados.

Con respecto a las características demográficas, las variables que difirieron significativamente fueron la escolaridad y la ocupación, teniendo los pacientes menor trayectoria académica y mayor porcentaje de desempleo. Este resultado es esperado, pues se ha mencionado anteriormente que la esquizofrenia afecta generalmente el nivel educativo de los pacientes y por tanto, una escolaridad

menor es esperada con respecto a la población en general (Kim et al., 2004), lo cual es también consistente con el porcentaje de pacientes que no desempeñaban actividades laborales al momento de la evaluación (68%), debido a que se ha reportado que el tratamiento que utilizan tienen poco impacto sobre la sintomatología negativa y sobre la cognición, lo que conlleva frecuentemente al desempleo y a la necesidad de supervisión para el resto de sus vidas (Ross et al., 2006). Sin embargo, con el objetivo de tener resultados más controlados, se tomaron en cuenta la escolaridad y la ocupación como covariables.

Con respecto a la edad, se buscó abarcar pacientes que estuvieran dentro de un rango amplio (desde los 18 a los 60 años), pues de acuerdo con uno de los criterios de los endofenotipos (Gottesman y Gould, 2003), las alteraciones o los rasgos particulares que se buscan deben estar presentes en cualquier momento de la enfermedad. No se encontraron correlaciones significativas entre el desempeño y la edad para ninguna de las pruebas, por lo que el déficit se considera en este sentido, independiente de esta variable.

Todos los pacientes estaban bajo tratamiento de antipsicóticos atípicos al momento de la evaluación, y aproximadamente la mitad tomaba clozapina (54%). Este tratamiento, a diferencia de los antipsicóticos típicos o convencionales, tienen un perfil de tolerancia más favorable y con mayor eficacia que los fármacos tradicionales, además de que están mucho menos relacionados con efectos adversos (p. e. síntomas extrapiramidales) (Mueser y McGurk, 2004). La clozapina ha sido particularmente el antipsicótico de elección para aquellos pacientes resistentes al tratamiento convencional (Carpenter y Thaker, 2001) y es interesante considerar que este antipsicótico tiene preferencia por los receptores dopaminérgicos D4 y serotoninérgicos (5HT2) (Reynolds, 2005) sobre los receptores D2 que se han relacionado predominantemente con los síntomas psicóticos. Esto implica, que si bien la hipótesis dopaminérgica es de suma importancia para mucha de la sintomatología clínica en la esquizofrenia, debido a la hiperfuncionalidad de DA

a través los receptores D2 en las vías mesolímbicas, su relación con otros sistemas de neurotransmisión como la serotonina no puede excluirse. En este sentido, se ha descrito la potencial relación indirecta del glutamato en el sistema de DA por una hipofunción de los receptores NMDA en la enfermedad (Stahl, 2007), por lo que estudios posteriores que integren estos sistemas son fundamentales para ampliar la concepción de la hipótesis dopaminérgica que se tiene actualmente.

La estrategia empleada en este estudio para buscar si la presencia de fenotipos no detectables a simple vista (Lenzenweger, 2013), expresados como alteraciones en la MT, estaba relacionada con la enfermedad, fue considerar la evaluación en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia. De tal forma, la presencia de los déficits se considera una característica diferencial y específica de los familiares con respecto a participantes control (sin familiares con historia de psicosis) y esto reflejaría mayor riesgo para la enfermedad y mayor sensibilidad a genes y/o riesgo genético que subyacen tales características (Thompson et al., 2005). Lo anterior se infiere a partir de que tanto hermanos directos como gemelos dicigotos, comparten el 50% de concordancia genética (Gottesman, 1991; en: Tsuang, 2000). Además, la inclusión de familiares de primer grado, permite tener un mayor control de variables como el tratamiento con antipsicóticos, institucionalización o historia de psicosis (Egan, et al., 2001).

Como se mencionó anteriormente, los análisis revelaron un efecto principal significativo del grupo sobre la MT mediante el desempeño de cada prueba y las comparaciones múltiples indicaron una funcionalidad de MT significativamente menor para el grupo de pacientes y hermanos con respecto a los controles; y entre el grupo de pacientes y el de hermanos, la única prueba en la que no se distinguió su desempeño de forma significativa fue en la prueba de dígitos en regresión, lo que indica que la funcionalidad de la MT en el dominio verbal para esta prueba fue equivalente para pacientes y familiares. Estos resultados son consistentes con otros estudios en los que se han

encontrado alteraciones cognitivas relacionadas con funcionamiento ejecutivo y tareas de MT en pacientes con respecto a controles (Barch et al., 2003; Brébion et al., 2015; Cannon et al., 2001; Carter et al., 1996; Conklin et al., 2000; Cosman et al., 2009; Egan, Goldberg, Kolachana, et al., 2001; Forbes et al., 2009; Frydecka et al., 2014; Glahn et al., 2015; Hill et al., 2015; Kim et al., 2015; Kim et al., 2004; Quintero et al., 2013; Thompson et al., 2005) y en familiares de primer grado con respecto a controles (Agnew-Blais y Seidman, 2013; Barrantes-Vidal et al., 2007; Conklin et al., 2000; Egan, Goldberg, Gscheidle, et al., 2001; Hill et al., 2015; Quintero et al., 2013; Scala et al., 2012; Sitskoorn et al., 2004; Snitz et al., 2006; Thompson et al., 2005).

Lo anterior aporta evidencia importante con respecto a la presencia de alteraciones cognitivas relacionadas con la enfermedad, específicamente de MT y coinciden en señalar que este tipo de alteraciones involucran aspectos ejecutivos de procesamiento de información (Thaker, 2007). Esto se deduce al ser el déficit independiente de la modalidad en que se presenta la información sensorial. El hecho de que los hermanos mostraran alteración en la función al puntuar significativamente menor que los controles en cada tarea de MT, no se debió al nivel educativo, a la edad, a la historia de episodios psicóticos o al medicamento, y esto sugiere que la MT reflejaría un componente de vulnerabilidad, traducido en una expresión de ciertos factores de riesgo genético para la enfermedad, susceptibles de medición.

De acuerdo con Johnson-Selfridge & Zalewsky (2001; en Thompson et al., 2005), la presencia de anomalías en el funcionamiento cognitivo que corresponden con las características más específicas del diagnóstico, se detectan a partir de diferencias desde -1.5 desviaciones estándar en las medias de las puntuaciones de pacientes respecto a controles. Con este fin, se buscó si las diferencias en el desempeño observadas en los análisis correspondían con alteraciones propiamente dichas, mediante una transformación de los puntajes obtenidos a puntajes Z, tomando al grupo control como parámetro de comparación a partir de la media ponderada entre condiciones para cada

prueba. Este análisis proporcionó los porcentajes obtenidos para cada grupo basado en las frecuencias de casos que se alejaban esa distancia de la media. Para todas las pruebas, más de la mitad de los pacientes resultó con alteración de la función, y para los hermanos, más de la mitad resultó con alteración en dos de las pruebas. Estos resultados son consistentes con las diferencias obtenidas en los análisis y se puede precisar nuevamente un efecto escalonado con base en las frecuencias obtenidas, donde los pacientes son los que en su mayoría presentan alteraciones en MT independientemente de la modalidad, seguidos por los hermanos y finalmente los controles.

El hecho de que en la prueba de dígitos en regresión, no se distinguieran los pacientes del grupo de hermanos, implica que esta medida resulta especialmente sensible para detectar alteraciones de la MT y podría tener potencialmente mayor heredabilidad, así como ligarse con más facilidad con algún aspecto genético, sin embargo, hay que recordar que la presencia de un potencial marcador de vulnerabilidad no debe considerarse causa necesaria ni suficiente para el desarrollo de la enfermedad (Sarfati y Hardy-Baylé, 2002).

Debido a que tanto pacientes con hermanos presentaron alteraciones en todas las pruebas, se puede inferir que los fallos no dependen de la modalidad sensorial en los que la información se presenta, lo que es también consistente con estudios previos en los que no se han encontrado déficits relacionados con información sensorial particular, sino más bien una independencia de la misma (Barch et al., 2003; Chey et al., 2002; Forbes et al., 2009; Lee y Park, 2005; Thompson et al., 2005), sugiriendo en su lugar un fallo con respecto al componente modulador y que tienen como común denominador ambas tareas: el “ejecutivo central” del modelo de MT clásico (Kim et al., 2004).

El hecho de que las alteraciones se puedan ocasionar a partir de fallos en el ejecutivo central, podría relacionarse con una disfunción de la CPFDL, pues se ha observado que existe una relación entre ésta y tareas que demandan procesos ejecutivos en tareas de MT (Perlstein et al., 2014). La CPFDL en efecto, es una de las estructuras más frecuentemente relacionadas con las

alteraciones en la MT en esquizofrenia (Barch et al., 2003) y es probablemente debido a la hipoactividad de la dopamina en la CPF (Abi-Dargham, 2004), que generalmente se asocia con menor actividad durante tareas de MT (Barch et al., 2003; Cannon et al., 2005; Goldman-Rakic, 1999; Ustárroz et al., 2012). Sin embargo, es importante mencionar que otros estudios han puesto en evidencia una hiperactivación de la CPF de pacientes con esquizofrenia durante tareas de MT (Brandt et al., 2014), aún si la tarea tiene poca demanda, lo que sugiere que los pacientes tienen que utilizar más recursos cognitivos que los controles para la misma tarea. En este sentido, se ha buscado integrar las inconsistencias entre la activación de esta región, proponiendo la hipoactividad e hiperactividad en función de la demanda de la tarea. Según esta perspectiva, la hipoactividad podría ser consecuencia de demandas en la tarea que excedan la capacidad de pacientes con esquizofrenia pero no de controles, lo que llevaría a un “quiebre” en el desempeño de los primeros y una disminución de la actividad de la CPFDL. No obstante, si la demanda de la tarea es manejable para los pacientes, se puede presentar la hiperactivación como un probable reflejo de mayor esfuerzo (Manoach, 2003). Esto, de una u otra forma conlleva a considerar alteraciones en la funcionalidad de la CPFDL, debido a una mala regulación de DA, como una de las áreas responsables de un desempeño anormal en pacientes con la enfermedad.

Lo anterior iría de la mano con la función del ejecutivo central de dirigir la atención mediante la modulación *top-down*. Como se ha sugerido previamente, existe un traslape entre el constructo de la MT y la atención selectiva (Gazzaley y Nobre, 2012), ambas funciones teniendo este tipo de modulación de por medio, que depende de una red de regiones “control” dentro de las que se encuentran precisamente la CPF. Este tipo de modulación se relaciona más directamente con la codificación de la información, puesto que éste es el procesamiento inicial en la función de la memoria en general (Etchepareborda y Abad-Mas, 2005), donde se prepara la información para guiarla a su almacenamiento o posterior manipulación, y donde es fundamental este tipo de

atención y la capacidad de crear representaciones internas de los estímulos relevantes junto con la supresión de los irrelevantes.

Este trabajo proporciona resultados que apoyan la alteración en la codificación de la MT, puesto que no se encontró un efecto principal significativo de la condición de la demora, ni interacción de demora por grupo, que sugiere un comportamiento similar de la MT en ambos dominios, para los grupos. No obstante, el hecho de que existiera el efecto de grupo como se mencionó anteriormente, implica que la cantidad de información que los pacientes pueden codificar y por ende retener es significativamente menor e independiente de la modalidad.

El hecho de que la información no decaiga de forma significativa tras la demora, implica que el déficit no resulta de la inhabilidad de retener la información durante dicho periodo de tiempo (Hartman et al., 2003), sino que la información que se llegó a codificar e ingresó a la MT entre pacientes y familiares, podría ser una representación más débil para la posterior manipulación de la información (propia de la MT), lo que altera la capacidad de la función que resulta en un peor desempeño durante las tareas y en consecuencia, en una menor cantidad de respuestas correctas. De tal forma, si desde el comienzo existen alteraciones en la codificación de la información en MT, los procesos de manipulación propios de la MT sobre las representaciones obtenidas, únicamente empeorarían el resultado final, como se ha observado en tareas que demandan mayor complejidad en la manipulación de los estímulos (Kim et al., 2004), haciendo más evidentes los déficits en esta función particular.

Lo anterior implica, a diferencia de otros estudios donde se ha visto pérdida información entre condiciones de demora (Badcock et al., 2008; Cannon et al., 2005; Carter et al., 1996; Diwadkar et al., 2011; Park y Holzman, 1992; Tek et al., 2002), que estos resultados no son consistentes con alteraciones en el subproceso de mantenimiento de la información. En este sentido, siguiendo a Lee y Park (2005), si la información se codifica desde el inicio mal, la implementación de la demora no genera mayor efecto y la información que se

mantiene incorrecta es evocada, en consecuencia, de manera errónea (Mayer y Park, 2012), probablemente también debido a dificultades para atender la información relevante presentada (Mayer et al., 2014), que se relaciona en otros estudios con mayores tiempos de exposición a los estímulos (adaptados a cada individuo) para formar representaciones internas y tener en consecuencia mejor funcionalidad reflejada en el desempeño de las tareas (Kim et al., 2004; Tek et al., 2002).

Ahora bien, una disfunción en la CPFDL que tendría como consecuencia este tipo de alteraciones en la ejecución de pruebas de MT, particularmente en la codificación, se puede relacionar a su vez, como sugieren algunos autores, con anomalías en uno de los genes candidato en la esquizofrenia: el gen COMT. Este gen parece ser relevante para los déficits corticales y la hipofunción de la DA, además, es probable que sea parte del riesgo en la arquitectura de la enfermedad (Harrison y Weinberger, 2005). Las variantes de este gen asociadas al polimorfismo Val158Met, encontradas comúnmente en la esquizofrenia y familiares de primer grado, podrían implicar una disminución de la dopamina sobre los receptores D1, llevando a un desempeño cognitivo menor para este tipo de tareas (Ira et al., 2013). Si bien estudios han encontrado que el efecto de esta variante implica una pequeña porción de la varianza, es una medida que podría contribuir de forma importante en la susceptibilidad de la enfermedad, y un incremento en el riesgo de desarrollarla, además de influir directamente en los circuitos patológicos relacionados con la neurobiología de la enfermedad, principalmente sobre la vía mesocortical.

Finalmente, el contar con evidencia que apoye la MT como un marcador de vulnerabilidad relacionado con la enfermedad, es de suma importancia en la descripción de las características que integran un síndrome tan complejo como la esquizofrenia, pues el tener evidencia que apoye alteraciones en los subprocesos, es relevante para tener más especificidad con respecto a los fallos en la función. En este sentido, se podrían proponer programas que se enfoquen en la mejora de estrategias basadas en las alteraciones específicas y

darle más peso a estos procesos como blancos farmacológicos, pues el impacto de los déficits en la cognición sobre la calidad de vida de los pacientes, es un aspecto de gran relevancia.

Perspectivas a futuro y limitaciones

Si bien el modelo de memoria de trabajo de Baddeley (1992) sigue siendo una referencia en la actualidad para explicar los procesos operativos de la información almacenada temporalmente y es vista como una teoría útil para explicar un proceso necesario para un amplio rango de actividades cognitivas (Baddeley, 2012), posturas más actuales y en proceso de complementarse con estudios experimentales, consideran nuevos modelos de la MT. En estos modelos, se asume que la asignación de la atención hacia representaciones internas, subyacen a la retención a corto plazo de la información en MT. Esta información retenida sería uno de los estados de activación establecidos por la atención que pueden activar la memoria a largo plazo (por estímulos simbólicos o con carga semántica) o por reclutamiento de áreas sensoriomotoras (D'Esposito y Postle, 2015). De tal forma, representaciones ligadas a la memoria a largo plazo, se mantendrían en un estado primordial de la atención hasta que la información ya no sea necesaria; y por otro lado, las áreas de reclutamiento sensoriomotor podrían contribuir también con la retención a corto plazo de la información percibida. Por tanto, la prioridad atencional como proceso ejecutivo, podría explicar las propiedades de la MT como capacidad limitada.

Esto también sería consistente con la visión de que procesos atencionales estarían relacionados con los fallos en la codificación de la información obtenida y que siguen operando de forma ejecutiva en etapas post perceptuales durante la manipulación de la información.

Ambos modelos de MT, sin embargo, coincidirían en implicar estructuras prefrontales durante la ejecución de este tipo de tareas y de modulación *top-*

down, en donde los pacientes y familiares probablemente resultan afectados. En este tipo de modulación, en el que se ejerce control voluntario, la atención selectiva funcionaría como un puente para la MT, guiando la codificación de la información hacia los estímulos relevantes relacionados con la meta o las tareas, y así la representación perceptual tendría fallas para ganar acceso a la MT (Awh et al., 2006).

Con respecto a las nuevas posturas teóricas de la MT, se recomienda entonces en estudios posteriores, incluir para cada prueba de MT, medidas de control atencionales equivalentes a cada condición de las tareas, que permitan estudiar el continuo entre los déficits que se han establecido en estos dominios.

Por otra parte, se recomienda aumentar la cantidad de participantes para tener datos más representativos de la población estudiada. Y en estudios futuros podría ser importante controlar la presencia de otros datos neuropsiquiátricos de tipo afectivo o ansioso, para descartar su influencia en el desempeño en este tipo de tareas cognitivas.

Si bien se ha considerado que los antipsicóticos no tienen un gran impacto en la cognición, la muestra estudiada de pacientes con esquizofrenia consumía únicamente antipsicóticos atípicos, por lo que no se pudo realizar una comparación en el desempeño de los pacientes en función del tipo de antipsicótico.

Aunque la demora que se utilizó en este estudio se encontraba dentro del rango en el que otros estudios encontraron fallas con respecto al mantenimiento, se recomienda utilizar para las mismas tareas distintos intervalos de demora, para observar si entre pacientes y familiares de primer grado existe pérdida significativa de información a intervalos mayores con respecto a grupos de personas sanas.

Por otra parte, dado que probablemente el cambio entre cada subproceso (codificación y mantenimiento) es muy rápido, se recomienda implementar tareas de electrofisiología cognitiva (actividad con gran precisión temporal),

para investigar las propiedades fisiológicas específicas de la actividad cerebral que subyace a cada subproceso y determinar si existe alguna anomalía entre dicha actividad eléctrica y las alteraciones en la codificación.

Finalmente, en estudios posteriores sería importante tratar de relacionar este tipo de alteraciones con estudios de asociación genética, para hacer más completo el estudio de endofenotipos y tener eventualmente mayor precisión con respecto a los genes involucrados en este tipo de expresiones fisiopatológicas relacionadas con la esquizofrenia.

VII. CONCLUSIONES

-Los pacientes, conforme lo esperado, presentaron la peor funcionalidad de MT a partir del peor desempeño en todas las tareas independientemente de la modalidad y de la condición en que se presentaron.

-Los familiares de primer grado presentaron menor funcionalidad de la MT con respecto a los controles, a partir de un peor desempeño en todas las tareas independientemente de la condición y de la modalidad presentadas, y mejor con respecto a los pacientes en dos tareas (Cubos en regresión y LNS), aunque no se distinguieron significativamente de los mismos en la tarea de dígitos en regresión, lo que indica una funcionalidad similar en MT verbal para esa tarea en particular.

-Las alteraciones con base en los puntajes Z, confirman el efecto escalonado, en donde los pacientes presentaron más frecuencias de casos alterados, seguidos de los familiares de primer grado y finalmente los controles.

-Las alteraciones presentadas entre pacientes y familiares, apoyan la evidencia de la MT como potencial endofenotipo para la esquizofrenia, considerándolo un rasgo relacionado con la enfermedad.

-Las alteraciones presentadas en la MT para pacientes y familiares se encontraron con independencia de la modalidad sensorial en la que se presentó la información (verbal/visoespacial).

-La implementación de una demora entre los estímulos y las respuestas no tuvo un efecto significativo, por lo que los fallos corresponderían la codificación como subproceso inicial de la MT, que lleva menor abstracción de información y representaciones ineficientes, dificultando la manipulación de la información adquirida.

- El perfil de alteración en la MT descrito, en términos de modalidad y de condición, fue el mismo en pacientes y familiares, lo que apoya la propuesta de MT como endofenotipo en términos de un rasgo relacionado con la enfermedad.

VIII. REFERENCIAS:

- Abi-Dargham, A. (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(S1), S1-S5.
- Agnew-Blais, J. & Seidman, L. J. (2013). Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: a quantitative and qualitative review. *Cognitive neuropsychiatry*, 18(1-2), 44-82.
- Allen, A. J., Griss, M. E., Folley, B. S., Hawkins, K. A. & Pearlson, G. D. (2009). Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia research*, 109(1), 24-37.
- Anticevic, A., Repovs, G. & Barch, D. M. (2011). Working memory encoding and maintenance deficits in schizophrenia: neural evidence for activation and deactivation abnormalities. *Schizophrenia bulletin*, sbr107.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Awh, E., Vogel, E. & Oh, S.-H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, 139(1), 201-208.
- Badcock, J. C., Badcock, D. R., Read, C. & Jablensky, A. (2008). Examining encoding imprecision in spatial working memory in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 100(1), 144-152.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature reviews neuroscience*, 4(10), 829-839.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual review of psychology*, 63, 1-29.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. *The psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.
- Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansky, J. G. & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biological psychiatry*, 53(5), 376-384.
- Barrantes-Vidal, N., Aguilera, M., Campanera, S., Fatjó-Vilas, M., Guitart, M., Miret, S., Valero, S. & Fañanás, L. (2007). Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 95(1), 70-75.
- Bermejo, J. C. & Rodicio, S. G. (2007). Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 14(10), 637-647.

- Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J. & Gottesman, I. I. (2007). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia bulletin*, 33(1), 21.
- Brandt, C. L., Eichele, T., Melle, I., Sundet, K., Server, A., Agartz, I., Hugdahl, K., Jensen, J. & Andreassen, O. A. (2014). Working memory networks and activation patterns in schizophrenia and bipolar disorder: comparison with healthy controls. *The British Journal of Psychiatry*, 204(4), 290-298.
- Brébion, G., Stephan-Otto, C., Huerta-Ramos, E., Ochoa, S., Usall, J., Abellán-Vega, H., Roca, M. & Haro, J. M. (2015). Visual encoding impairment in patients with schizophrenia: Contribution of reduced working memory span, decreased processing speed, and affective symptoms. *Neuropsychology*, 29(1), 17.
- Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M. & Gilliam, T. C. (2005). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biological psychiatry*, 58(11), 901-907.
- Cannon, T. D., Gasperoni, T. L., van Erp, T. G. & Rosso, I. M. (2001). Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implications for molecular genetic studies. *American journal of medical genetics*, 105(1), 16-19.
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., Nuechterlein, K. H., Bava, S. & Shirinyan, D. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 62(10), 1071-1080.
- Carpenter, W. T. & Thaker, G. K. (2001). Advances of Schizophrenia. *Epidemiology*, 667-671.
- Carter, C., Robertson, L., Nordahl, T., Chaderjian, M., Kraft, L. & O'Shoro-Celaya, L. (1996). Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 40(9), 930-932.
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J. & Iacono, W. G. (2000). Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 275-277.
- Cornblatt, B. A. & Malhotra, A. K. (2001). Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American journal of medical genetics*, 105(1), 11-15.
- Cosman, D., Nemes, B., Nica, S. & Heria, D.-C. (2009). Verbal, visuo-spatial and face working memory impairment in multiple episode schizophrenia patients. *Journal of Cognitive and Behavioral Psychotherapies*, 9(1), 21-32.
- Chey, J., Lee, J., Kim, Y.-S., Kwon, S.-M. & Shin, Y.-M. (2002). Spatial working memory span, delayed response and executive function in schizophrenia. *Psychiatry research*, 110(3), 259-271.
- D'Esposito, M. & Postle, B. R. (2015). The cognitive neuroscience of working memory. *Annual review of psychology*, 66, 115.
- Davis, K. L. & Kahn, R. S. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American journal of psychiatry*, 148(11), 1474.

- Díaz-Anzaldúa, A., Velázquez-Pérez, J., Vázquez, A. N. & Berlanga, C. (2013). Endophenotypes and biomarkers: an approach to molecular genetic studies of mental disorders. *Salud Mental*, 36(3), 181-188.
- Diwadkar, V. A., Goradia, D., Hosanagar, A., Mermon, D., Montrose, D. M., Birmaher, B., Axelson, D., Rajarathinem, R., Haddad, L. & Amirsadri, A. (2011). Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: comparing vulnerability markers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(5), 1349-1354.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Gscheidle, T., Weirich, M., Rawlings, R., Hyde, T. M., Bigelow, L. & Weinberger, D. R. (2001). Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biological psychiatry*, 50(2), 98-107.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D. & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(12), 6917-6922.
- Egan, M. F., Hyde, T. M., Bonomo, J. B., Mattay, V. S., Bigelow, L. B., Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (2001). Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1827-1834.
- Etchepareborda, M. & Abad-Mas, L. (2005). Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Rev Neurol*, 40(Supl 1), S79-S83.
- Faraone, S. V., Seidman, L. J., Kremen, W. S., Toomey, R., Pepple, J. R. & Tsuang, M. T. (2000). Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading. *Biological psychiatry*, 48(2), 120-126.
- Ferrarelli, F. (2013). Endophenotypes and Biological Markers of Schizophrenia: From Biological Signs of Illness to Novel Treatment Targets. *Current pharmaceutical design*, 19(36), 6462-6479.
- Fleming, K., Goldberg, T. E., Gold, J. M. & Weinberger, D. R. (1995). Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Research*, 56(2), 155-161.
- Forbes, N., Carrick, L., McIntosh, A. & Lawrie, S. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 39(06), 889-905.
- Fougnie, D. (2008). The relationship between attention and working memory. *New research on short-term memory*, 1-45.
- Frydecka, D., Eissa, A. M., Hewedi, D. H., Ali, M., Drapała, J., Misiak, B., Kłosińska, E., Phillips, J. R. & Moustafa, A. A. (2014). Impairments of working memory in schizophrenia and bipolar disorder: the effect of history of psychotic symptoms and different aspects of cognitive task demands. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8.
- Fuentes, L. J. (2001). Déficit de atención selectiva en la esquizofrenia. *Rev Neurol*, 32(4), 387-391.
- García-Anaya, M., Apiquian, R. & Fresán, A. (2001). Los antipsicóticos atípicos: Una revisión. *Salud Mental*, 24(5), 37.

- García, I., Fresán, A., Medina-Mora, M. E. & Ruiz, G. M. (2008). Impacto de la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en el curso y pronóstico de la esquizofrenia. *Salud mental*, 31(6), 479-485.
- Gasperoni, T. L., Ekelund, J., Huttunen, M., Palmer, C. G., Tuulio-Henriksson, A., Lönnqvist, J., Kaprio, J., Peltonen, L. & Cannon, T. D. (2003). Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 116(1), 8-16.
- Gazzaley, A. & Nobre, A. C. (2012). Top-down modulation: bridging selective attention and working memory. *Trends in cognitive sciences*, 16(2), 129-135.
- Gejman, P. V. & Sanders, A. R. (2012). La etiología de la esquizofrenia. *Medicina (Buenos Aires)*, 72(3), 227-234.
- Gejman, P. V., Sanders, A. R. & Kendler, K. S. (2011). Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. *Annual review of genomics and human genetics*, 12, 121-144.
- Glahn, D. C., Almasy, L., Blangero, J., Burk, G. M., Estrada, J., Peralta, J. M., Meyenberg, N., Castro, M. P., Barrett, J. & Nicolini, H. (2007). Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144(2), 242-249.
- Glahn, D. C., Williams, J. T., McKay, D. R., Knowles, E. E., Sprooten, E., Mathias, S. R., Curran, J. E., Kent, J. W., Carless, M. A. & Göring, H. H. (2015). Discovering schizophrenia endophenotypes in randomly ascertained pedigrees. *Biological psychiatry*, 77(1), 75-83.
- Goldberg, T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., Goldman, D. & Weinberger, D. R. (2003). Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 60(9), 889-896.
- Goldman-Rakic, P. S. (1999). The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 46(5), 650-661.
- Golimbet, V., Alfimova, M., Kaleda, V., Lavrushina, O., Korovaitseva, G. & Lezheiko, T. (2006). Verbal memory deficit in schizophrenia as a possible endophenotype of the disease. *Schizoaffective Disorder: New Research*, 165-186.
- Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L. & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia bulletin*, 26(1), 119.
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F., Goldberg, T. E. & Heaton, R. K. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological psychiatry*, 56(5), 301-307.

- Greenwood, T. A., Swerdlow, N. R., Gur, R. E., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., Dobie, D. J., Freedman, R., Green, M. F., Gur, R. C. & Lazzeroni, L. C. (2013). Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Genome*, 170(5).
- Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J. & Stone, W. S. (2007). The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 49-68.
- Harrison, P. J. & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular psychiatry*, 10(1), 40-68.
- Hartman, M., Steketee, M. C., Silva, S., Lanning, K. & McCann, H. (2003). Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schizophrenia research*, 59(2), 99-113.
- Herlyn, S. (2006). Antipsicóticos. *Hojas clínicas de Salud mental*, 2(2), 39-51.
- Hill, S. K., Buchholz, A., Amsbaugh, H., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Gold, J. M., Keefe, R. S., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S. & Tamminga, C. A. (2015). Working memory impairment in probands with schizoaffective disorder and first degree relatives of schizophrenia probands extend beyond deficits predicted by generalized neuropsychological impairment. *Schizophrenia research*.
- Ho, B.-C., Wassink, T., O'leary, D., Sheffield, V. & Andreasen, N. (2005). Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Molecular Psychiatry*, 10(3), 287-298.
- Ira, E., Zanoni, M., Ruggeri, M., Dazzan, P. & Tosato, S. (2013). COMT, neuropsychological function and brain structure in schizophrenia: a systematic review and neurobiological interpretation. *J Psychiatry Neurosci*, 38(6), 366-380.
- Jablensky, A. (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 250(6), 274-285.
- Joo, Y. H. (2008). Neurophysiological and neurocognitive endophenotypes for schizophrenia genetics research. *Psychiatry investigation*, 5(4), 199-202.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4): McGraw-Hill New York.
- Kim, D., Kim, J., Koo, T., Yun, H. & Won, S. (2015). Shared and Distinct Neurocognitive Endophenotypes of Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13(1), 94.
- Kim, J., Glahn, D. C., Nuechterlein, K. H. & Cannon, T. D. (2004). Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophrenia research*, 68(2), 173-187.
- Kim, J., Park, S., Shin, Y.-W., Lee, K. J. & Kwon, J. S. (2006). Self-initiated encoding facilitates object working memory in schizophrenia: implications for

- the etiology of working memory deficit. *Schizophrenia research*, 82(1), 65-74.
- Lawrie, S. M., Whalley, H. C., Abukmeil, S. S., Kestelman, J. N., Donnelly, L., Miller, P., Best, J. J., Owens, D. G. C. & Johnstone, E. C. (2001). Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biological psychiatry*, 49(10), 811-823.
- Lee, J. & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of abnormal psychology*, 114(4), 599.
- Lenzenweger, M. F. (2013). Endophenotype, intermediate phenotype, biomarker: Definitions, concept comparisons, clarifications. *Depression and anxiety*, 30(3), 185-189.
- Liu, S. K., Chiu, C.-H., Chang, C.-J., Hwang, T.-J., Hwu, H.-G. & Chen, W. J. (2002). Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *American Journal of Psychiatry*, 159(6), 975-982.
- Maier, W., Franke, P., Hain, C., Kopp, B. & Rist, F. (1992). Neuropsychological indicators of the vulnerability to schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 16(5), 703-715.
- Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T. & Goldman, D. (2014). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *American Journal of Psychiatry*.
- Manglam, M. K., Ram, D., Praharaaj, S. K. & Sarkhel, S. (2010). Working memory in schizophrenia. *Age*, 16, 6.34.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia research*, 60(2), 285-298.
- Manzini, J. L. (2000). Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta bioethica*, 6(2), 321-334.
- Mayer, J. S., Kim, J. & Park, S. (2014). Failure to benefit from target novelty during encoding contributes to working memory deficits in schizophrenia. *Cognitive neuropsychiatry*, 19(3), 268-279.
- Mayer, J. S. & Park, S. (2012). Working memory encoding and false memory in schizophrenia and bipolar disorder in a spatial delayed response task. *Journal of abnormal psychology*, 121(3), 784.
- Miranda, A. L., López Jaramillo, C., García Valencia, J. & Ospina-Duque, J. (2003). El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista colombiana de psiquiatría*, 32(3), 237-248.
- Mueser, K. T. & McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *The Lancet*, 363(9426), 2063-2072.
- Narayanan, B., O'Neil, K., Berwise, C., Stevens, M. C., Calhoun, V. D., Clementz, B. A., Tamminga, C. A., Sweeney, J. A., Keshavan, M. S. & Pearlson, G. D. (2014). Resting state electroencephalogram oscillatory abnormalities in schizophrenia and psychotic bipolar patients and their relatives from the Bipolar and Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes Study. *Biological psychiatry*, 76(6), 456-465.

- Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Ventura, J., Green, M. F., Gretchen-Doorly, D. & Asarnow, R. F. (2012). The puzzle of schizophrenia: tracking the core role of cognitive deficits. *Development and psychopathology*, 24(02), 529-536.
- Obiols, J. E. & Carulla, M. (1998). Bases biológicas de la esquizofrenia: Aspectos neuroquímicos y neuroanatómicos. *Psicología Conductual*, 6(1), 5-27.
- Orellana, G., Slachevsky Ch, A. & Silva, J. R. (2006). Modelos neurocognitivos en la esquizofrenia: Rol del córtex prefrontal. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 44(1), 39-47.
- Park, S. & Gooding, D. C. (2014). Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(3), 127-136.
- Park, S. & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry*, 49(12), 975-982.
- Pearlson, G. D. (2000). Neurobiology of schizophrenia. *Annals of neurology*, 48(4), 556-566.
- Pearlson, G. D. (2015). Etiologic, Phenomenologic, and Endophenotypic Overlap of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Annual review of clinical psychology*, 11, 251-281.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C. & Cohen, J. D. (2014). Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*.
- Pinzón-Amado, A., León-Martínez, N. E. & Blanco-Díaz, M. J. (2007). Asociación entre la alteración de los movimientos oculares sacádicos y la esquizofrenia: un estudio de casos y controles. *Rev. Colomb. Psiquiat*, 36(4), 628-642.
- Postle, B. R. (2006). Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience*, 139(1), 23-38.
- Quintero, C., Marín, C., Jaramillo, L. E., Sánchez, R., Rodríguez-Losada, J., Beltrán, D., Ospina, J., Palacio, C., Arango, J. C. & Aguirre-Acevedo, D. C. (2013). Verbal working memory in individuals with schizophrenia and their first degree relatives: relationship with negative and disorganized symptoms. *Actas Esp Psiquiatr*, 41(3), 106-114.
- Rasetti, R. & Weinberger, D. R. (2011). Intermediate phenotypes in psychiatric disorders. *Current opinion in genetics & development*, 21(3), 340-348.
- Reynolds, G. P. (2005). The neurochemistry of schizophrenia. *Psychiatry*, 4(10), 21-25.
- Rodríguez Rey, R., Toledo, R., Díaz Polizzi, M. & Viñas, M. M. (2006). Funciones Cerebrales Superiores: Semiología Y Clínica. *Revista de la Facultad de Medicina*, 7(2).
- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A., Pletnikov, M. & Coyle, J. T. (2006). Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, 52(1), 139-153.
- Sarfati, Y. & Hardy-Baylé, M. C. (2002). Could cognitive vulnerability identify high-risk subjects for schizophrenia? *American journal of medical genetics*, 114(8), 893-897.
- Scala, S., Lasalvia, A., Cristofalo, D., Bonetto, C. & Ruggeri, M. (2012). Neurocognitive profile and its association with psychopathology in first-

- degree relatives of patients with schizophrenia. A case-control study. *Psychiatry research*, 200(2), 137-143.
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J., Appels, M. C. & Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 71(2), 285-295.
- Snitz, B. E., MacDonald, A. W. & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia bulletin*, 32(1), 179-194.
- Stahl, S. M. (2007). Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS spectrums*, 12(04), 265-268.
- Tek, C., Gold, J., Blaxton, T., Wilk, C., McMahon, R. P. & Buchanan, R. W. (2002). Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 59(2), 146-153.
- Thaker, G. K. (2007). Endophenotypic studies in schizophrenia: promise and challenges. *Schizophrenia bulletin*, 33(1), 1-2.
- Thaker, G. K. (2008). Neurophysiological endophenotypes across bipolar and schizophrenia psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 34(4), 760-773.
- Thompson, J. L., Watson, J. R., Steinhauer, S. R., Goldstein, G. & Pogue-Geile, M. F. (2005). Indicators of genetic liability to schizophrenia: a sibling study of neuropsychological performance. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1), 85-96.
- Toulopoulou, T., Morris, R. G., Rabe-Hesketh, S. & Murray, R. M. (2003). Selectivity of verbal memory deficit in schizophrenic patients and their relatives. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 116(1), 1-7.
- Tsuang, M. (2000). Schizophrenia: genes and environment. *Biological psychiatry*, 47(3), 210-220.
- Tsuang, M. T. & Paraone, S. V. (2000). The frustrating search for schizophrenia genes. *American journal of medical genetics*, 97(1), 1-3.
- Ustárroz, J. T., Molina, A. G., Lario, P. L. & García, A. V. (2012). Corteza prefrontal, funciones ejecutivas y regulación de la conducta. *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*, 87-117.
- Walker, E., Kestler, L., Bollini, A. & Hochman, K. M. (2004). Schizophrenia: etiology and course. *Annu. Rev. Psychol.*, 55, 401-430.
- Wechsler, D. (1997). Wechsler Memory Scale (3rd ed.). *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*.
- Wechsler, D. (2002). Test de Inteligencia para Adultos. WAIS-III. *Test de inteligencia para adultos: WAIS-III*.
- Wedenoja, J., Loukola, A., Tuulio-Henriksson, A., Paunio, T., Ekelund, J., Silander, K., Varilo, T., Heikkilä, K., Suvisaari, J. & Partonen, T. (2008). Replication of linkage on chromosome 7q22 and association of the regional Reelin gene with working memory in schizophrenia families. *Molecular psychiatry*, 13(7), 673-684.
- Wolkin, A., Sanfilipo, M., Wolf, A. P., Angrist, B., Brodie, J. D. & Rotrosen, J. (1992). Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 49(12), 959.