



**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**

---

**Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias  
División de Ciencias Biológicas  
Departamento de Ciencias Ambientales**

**INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS**

**Déficit en la Inhibición Emocional  
en Pacientes Esquizofrénicos.**

*Tesis*

que para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO  
(OPCIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

**Gregorio García Aguilar**

**Comité tutorial**

**Dra. Julieta Ramos Loyo (Director)**

Dra. Esmeralda Matute Villaseñor

Dr. Andrés González Garrido

Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez

Dra. María Corsi Cabrera

Guadalajara, Jalisco

julio de 2010

**Este estudio fue realizado en el laboratorio de Psicofisiología de Procesos Cognitivos y Emocionales del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, y en el Centro Comunitario de Salud Mental No. 1 IMSS Jalisco, gracias al apoyo de CONACYT, bajo el registro 206770**

*Dedico este trabajo a:*

*Mi familia, por brindarme su apoyo incondicional.*

*Olga, por compartir esta ilusión conmigo y brindarme su apoyo absoluto. Pero sobre todo, por brindarme su cariño y amor.*

*Al Dr. Fernando Leal Carretero, por ofrecerme su amistad y apoyo desinteresados. Pero principalmente, por motivarme a caminar los senderos de la neurociencia.*

*A mis amigos.*

*De manera muy especial agradezco:*

*A la Dra. Julieta Ramos Loyo, por haberme abierto las puertas a las neurociencias, brindarme su confianza y por su paciencia.*

*A los doctores Esmeralda Matute, Andrés González Garrido, Luis Francisco Cerdán por haberme guiado y ayudado a elevar la calidad de este trabajo.*

*A la Dra. Virginia Medina Hernández por brindarme su amistad y apoyo desinteresado para la realización de este estudio.*

*Al Dr. Horacio García Rábago, por su apoyo para la realización de este estudio.*

*A los doctores Miguel Ángel Guevara, Anaceli Sanz, Andrés González Garrido, Daniel Zarabozo, Emilio Gumá, Esmeralda Matute por orientar mi formación académica.*

*Al Dr. Luis Miguel Sánchez Loyo, por sus amenas discusiones.*

*A Eduardo y Olga, por brindarme su amistad.*

*A mis compañeros de laboratorio Lalo, Olga, Alma, Cristi, Elena, Luis Miguel, Erika, Leo por compartir conmigo estos últimos años.*

*A mi hermana Nubia, por su apoyo y confianza incondicionales.*

*A mis hermanas Fabiola y Fernanda, que me ayudaron cuando fue necesario.*

*A todas las personas que desinteresadamente participaron en este proyecto.*

# Indice

Introducción	1
Antecedentes	
1. La esquizofrenia	4
1.1. Génesis de la esquizofrenia	4
1.2. Teorías sobre la esquizofrenia	6
1.2.1. Genética de la esquizofrenia	6
1.2.2. Modelos neuroquímicos	7
1.2.3. Modelos de neurodesarrollo	9
2. Esquizofrenia y emociones	14
2.1. Qué es una emoción	14
2.2. Regiones cerebrales de activación emocional	16
2.3. Procesamiento emocional en la esquizofrenia	18
3. Funciones ejecutivas en la esquizofrenia	24
3.1. Funciones ejecutivas	24
3.2. Funciones ejecutivas y lóbulos frontales	27
3.3. División de las funciones ejecutivas	30
3.4. La inhibición como una función ejecutiva	31
3.5. La inhibición	35
3.6. Disfunciones ejecutivas en la esquizofrenia	38
3.7. Control inhibitorio en la esquizofrenia	40
4. Electrofisiología de la inhibición de la respuesta en una tarea Go/NoGo	42
4.1. Potenciales relacionados con eventos	42
4.2. Componentes tarea Go/NoGo	43
4.2.1. Componentes atencionales	43
4.2.2. Componentes de reconocimiento e inhibición	44
4.2.3. Componentes de procesamiento sensorial del estímulo	46
4.3. Análisis de la diferencia entre PREs	46
5. Planteamiento del problema	48
5.1. Objetivo general	49
5.2. Objetivos específicos	49
5.3. Hipótesis general	50
5.4. Hipótesis específicas	50
6. Método	51
6.1. Sujetos	51
6.2. Tarea	53
6.3. Registro electrofisiológico	54

6.4. Análisis estadístico de datos	55
7. Resultados	56
7.1. Conductuales	56
7.2. Electrofisiológicos	59
7.2.1. Go	59
7.2.2. NoGo	75
7.2.3. Potencial diferencia	85
7.3. Resumen de resultados	98
7.3.1. Conductuales	98
7.3.2. Electrofisiológicos	98
7.3.2.1. Componentes atencionales N1 y P2	98
7.3.2.2. Componentes de reconocimiento e inhibición N2 y P3	98
7.3.2.3. Componentes de procesamiento sensorial P1 y N170	99
8. Discusión	105
8.1. La inhibición en la esquizofrenia	105
8.1.1. Evidencia conductual	105
8.1.2. Evidencia electrofisiológica	109
8.2. Inhibición emocional en la esquizofrenia	115
9. Conclusión	119
Referencias	120
Anexos	130

## **Resumen**

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico caracterizado por alteraciones perceptuales, cognoscitivas, de procesamiento emocional y conductuales. Además, se han observado alteraciones en la percepción, procesamiento e interpretación de estímulos sociales relevantes. La inhibición de estímulos emocionales modula la regulación y expresión emocional. El objetivo del presente trabajo fue estudiar las diferencias de inhibición de la respuesta preferente ante estímulos visuales emocionales y no emocionales y los componentes de los PREs asociados, en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos.

Participaron 10 pacientes con esquizofrenia de tipo paranoide y 10 participantes varones sanos; los grupos fueron pareados por edad y nivel educativo. Se empleó un paradigma Go/NoGo emocional en bloques de tareas de estímulos neutros de objetos, expresiones faciales neutras, así como emocionales de alegría y enojo. Se evaluaron los indicadores conductuales y la amplitud y latencia de los componentes N1 y P2, N2 y P3, P1 y N170.

No hubo diferencias conductuales entre grupos.

Los componentes N1, N2 y P3 tuvieron un menor voltaje y mayor latencia para los pacientes con esquizofrenia que para los controles. Los componentes P2, N2 y P3 tuvieron menor voltaje para los estímulos frecuentes que para los infrecuentes.

Entre tareas, fue mayor la latencia de los componentes N1, P2 y N2 para la tarea de OB; la latencia del componente P3 es menor para alegría que para género y enojo en regiones frontales, para OB que para las demás tareas en regiones centrales, para género que para las demás tareas en centro-parietales, y para enojo que para las demás tareas en regiones parietales.

Aunque no hubo diferencias en la ejecución conductual entre grupos, la actividad electrofisiológica asociada a la inhibición en sujetos sanos sí resultó diferente de aquella asociada a la inhibición en pacientes con esquizofrenia. Esto podría reflejar organizaciones funcionales cerebrales distintas, debido a alteraciones anatómicas, de neurodesarrollo y neurotransmisión en la esquizofrenia.

## **Abstract**

Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by perceptual cognitive, emotional and behavioral processing disturbances. In addition, there have been observed disturbances in perception, processing and interpretation of relevant social stimuli. Inhibition of emotional stimuli modulates emotion expression and regulation. Hence, the aim of this study was to examine the differences in the inhibition of prepotent response to emotional and non emotional visual stimuli and the related ERPs components in schizophrenic patients compared with healthy subjects.

10 paranoid schizophrenic patients and 10 healthy male participated. Groups were matched for age and educational level.

We used an emotional Go/NoGo paradigm of neutral stimuli of objects, neutral facial expressions and emotional happy and anger blocks. Behavioral indicators were evaluated as well as the amplitude and latency of N1 and P2 components, N2 and P3, P1 and N170.

There were no behavioral differences between groups.

The components N1, N2 and P3 had a lower voltage and higher latency for patients with schizophrenia than for controls. The components P2, N2 and P3 had lower voltage for the frequent stimuli for infrequent. The N2 component showed higher voltage for HA at frontal regions.

Between tasks, the components N1, P2 and N2 for the task of OB had higher latency; the component P3 had lower latency for HA than for GE and AN in frontal region, for OB than for other tasks in central regions, for GE than for other tasks in center-parietal regions, as well as AN that for other tasks in parietal regions.

Although there were no differences in behavioral performance between groups, electrophysiological activity associated with inhibition in healthy subjects was different from that associated with inhibition in patients with schizophrenia. This could reflect different functional brain organizations, due to anatomical abnormalities of neurodevelopment and neurotransmission in schizophrenia.



## **Introducción**

La esquizofrenia generalmente es comprendida como un trastorno psiquiátrico esencialmente neurocognoscitivo que involucra desórdenes de pensamiento y razonamiento, lenguaje, percepción, memoria, atención y funciones ejecutivas (Aleman y Kahn, 2005; O'Carroll, 2000). Sin embargo, también son reconocidas las alteraciones emocionales en pacientes esquizofrénicos (Heimberg *et al.* 1992; Turestky *et al.* 2007).

Algunos estudios asocian los trastornos cognoscitivos y emocionales de la esquizofrenia con un daño en la actividad integradora de distintas áreas cerebrales (Friston, 1996); especialmente se mencionan los procesos inhibitorios (Spencer *et al.* 2003), relacionado con daño en la corteza prefrontal (Pantelis *et al.*, 1997).

Además, distintos trabajos recientes han estudiado las alteraciones que los sujetos esquizofrénicos tienen para reconocer, sentir, expresar y regular sus emociones (Kring, 1999; Kring y Moran 2008), por la importancia que estas habilidades tienen en el desempeño social adecuado de los pacientes, y por lo tanto en su recuperación y estabilidad posthospitalaria (Couture, Penn y Roberts 2006; Hall *et al.* 2004; Pinkham *et al.* 2003).

El hecho de que los pacientes esquizofrénicos manifiesten tanto trastornos cognoscitivos como alteraciones emocionales podría sugerir que existe una relación entre ambas perturbaciones (Kuipers *et al.* 2006), porque la aparición de habilidades cognoscitivas deficientes en la esquizofrenia podría producir un impacto negativo en el funcionamiento emocional; o porque el mal funcionamiento emocional podría impedir el adecuado desarrollo de habilidades cognoscitivas.

Sin embargo, existen pocas investigaciones que traten sobre la relación que guardan los trastornos cognoscitivos y emocionales en la esquizofrenia (Ba *et al.* 2008; Mohamen *et al.* 2008).

Por otro lado, la aproximación y el alejamiento son respuestas conductuales básicas. Para lograr una adaptación exitosa, es necesaria tener de manera apropiada y de acuerdo a un balance entre la acción y la inhibición una de estas dos formas básicas de respuesta. El control inhibitorio es una función ejecutiva substancial que promueve la respuesta flexible a demandas ambientales cambiantes, y por lo tanto es un componente esencial de la regulación conductual adaptativa (Reis y Gray, 2009).

La inhibición es una función que podría subyacer al desarrollo y desempeño de importantes capacidades humanas, como la inteligencia, la atención, la memoria, que contribuyen a las diferencias y cambios individuales (Dempster, 1992; Carlson y Moses, 2001; Diamond, 2002); las cuales podrían estar relacionadas con el desarrollo de la conciencia, la regulación emocional y la competencia social (Kochanska *et al.*, 1996; 1997).

Sin embargo, la inhibición es vulnerable a perturbaciones del desarrollo (Casey *et al.*, 1997) que alteran diferentes procesos de estas capacidades humanas, con serias consecuencias adaptativas, como en la esquizofrenia (Floresco, Zhang y Enomoto, 2009). El objetivo de esta investigación fue estudiar las diferencias de inhibición de la respuesta preferente ante estímulos visuales emocionales y no emocionales en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos, identificando los cambios de los componentes de potenciales relacionados con eventos (PRE) asociados. Sin duda, la identificación de las diferencias relacionadas entre la inhibición de la respuesta preferente y el procesamiento emocional ayudará a comprender las alteraciones adaptativas en contextos sociales en la esquizofrenia, del mismo modo que podría sugerir alternativas terapéuticas para remediarlas (Silver *et al.*, 2004).

El capítulo 1° desarrolla la etiología de la esquizofrenia, explorando los aspectos genéticos, los modelos neuroquímicos y los modelos de neurodesarrollo contemporáneos. En el capítulo 2° se aborda una definición operacional de emoción; en seguida se desarrollan los correlatos cerebrales del procesamiento emocional y finaliza con la exposición de las alteraciones de procesamiento emocional en la esquizofrenia.

A continuación, el capítulo 3° explica el concepto de funciones ejecutivas y su relación con los lóbulos frontales; en seguida explora una división de las funciones ejecutivas y expone la inhibición como una importante función ejecutiva. Finalmente, desarrolla las alteraciones de funciones ejecutivas en general, y de inhibición en particular en la esquizofrenia.

El capítulo 4° expone el paradigma Go/NoGo emocional, comentando los procesos cerebrales involucrados en términos de potenciales relacionados con eventos.

El capítulo 5° plantea el problema de investigación. El capítulo 6° desarrolla el método. El capítulo 7° expone los resultados. El capítulo 8° plantea la discusión de los resultados. Finalmente, el capítulo 9° desarrolla nuestras conclusiones.

# Antecedentes

## 1. La esquizofrenia

### 1.1. Génesis de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico diagnosticado a partir de la aparición persistente de varios síntomas, según los manuales de la OMS (CIE-10) y de la APA (DSM-IV) [Tabla 1], que se clasifica en cinco subtipos principales, definidos según su síntoma dominante o su ausencia manifiesta como rasgo clínico que presenta el sujeto [Tabla 2].

**Tabla 1. Síntomas de la esquizofrenia**

Síntomas positivos	Síntomas negativos
Episodio psicótico: desplazamiento de la realidad, incapacidad de diferenciar las experiencias reales de las irreales, que incluyen: —delirios (creencias o juicios falsos). —alucinaciones (fuertes percepciones subjetivas de un evento u objeto que no existe y que puede afectar alguna o todas las percepciones sensoriales). —conducta o discurso desorganizados. —desorden de pensamiento (disfunción cognoscitiva). —comportamiento catatónico.	Disfunciones social y ocupacional.  Falta de motivación, retraimiento, pérdida de concentración.  Afectividad burda o plana (pérdida de tono o reacción emocional).  Alogia.  Anhedonia.

(adaptada de Walters, s/f)

**Tabla 2. Los cinco subtipos de esquizofrenia**

Subtipo	Características
Paranoide	Presencia de delirios o alucinaciones auditivas sin deterioro significativo del pensamiento o la emoción.
Desorganizada	Conducta y discurso desorganizado; expresión emocional aplanada o inapropiada.
Catatónica	Se conjugan por lo menos dos de los siguientes síntomas psicomotores: —Falta de discurso hablado, movimientos peculiares o repeticiones de palabras o frases. —Repeticiones de movimientos. —Falta de respuesta a estímulos. —Actividad motora excesiva.
Indiferenciada	Cualquier síntoma propio de la esquizofrenia está presente, pero ninguno de los tres anteriores con dominancia, por lo que no se puede diferenciar.
Residual	Una vez que ha habido un episodio esquizofrénico, continúan el desorden pero los síntomas positivos ya no son significativos; y los síntomas negativos siguen presentes.

(adaptada de Walters, s/f)

La concepción moderna de la esquizofrenia deriva, de acuerdo con la historia de la psiquiatría de los trabajos de E. Kraepelin, quien la denominó *dementia praecox*, y de E. Bleuler quien sustituyó el concepto por el de esquizofrenia, bajo la idea de una mente cuya característica principal reconocida es la escisión (del griego *schizo* (σχίζειν): "división" o "escisión" y *phrenos* (φρήν, φρεν-): "mente") [Kyziridis, 2005].

Bleuler describió dos arreglos sintomáticos de la esquizofrenia: los síntomas fundamentales y los síntomas accesorios. Como síntomas fundamentales incluía los trastornos de asociación, los afectivos y la ambivalencia. Como síntomas accesorios Bleuler refería las alucinaciones, ideas delirantes, perturbaciones de la memoria, pérdida de los límites temporales y espaciales, alteraciones del lenguaje, etc. (Bleuler 1993).

Una idea central del pensamiento de Bleuler la rescata Michael Foster Green (2003). Para este autor, Bleuler

“advirtió una paradoja esencial en la esquizofrenia: que las características de la enfermedad que yacen más próximas al núcleo del proceso de la enfermedad (p. ej., los síntomas fundamentales estables) son diferentes de aquellas características de la enfermedad que han sido el objeto del tratamiento (p. ej., los síntomas accesorios fluctuantes)” [Green 2003, pp. 11 traducción propia].

lo que sugiere que Bleuler se adelantó a su tiempo reconociendo características fundamentales en la esquizofrenia que subyacen a los síntomas clínicos predominantes.

Durante el siglo pasado han sido pronunciados distintos modelos teóricos que intentan explicar causalmente las alteraciones cerebrales que originan la esquizofrenia. En este sentido la concepción de la esquizofrenia se ha transformado pasando de ser un trastorno psiquiátrico único a un síndrome multicausal en donde alteraciones geneticofamiliares y ambientales perturban el desarrollo neuronal. Diferentes grupos de investigadores han propuestos mecanismos mediante los cuales algún conjunto de factores multicausales puede articularse en un fenotipo para que la esquizofrenia se manifieste. A continuación describimos algunos de ellos.

## 1.2. Teorías sobre la esquizofrenia

La etiología de la esquizofrenia es múltiple. Fundamentalmente depende de la vulnerabilidad individual al estrés, en la cual diferentes genes y factores ambientales actúan acumulativamente hasta alcanzar el umbral de expresión de la patología (Wahlberg et al., 1997; para una revisión véase Ramos y Cerdán, 2009).

### 1.2.1. Genética de la esquizofrenia

Como resultado de distintos estudios de familias, de gemelos y de adopción, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar esquizofrenia incrementa en consanguíneos de pacientes con esquizofrenia hasta diez veces, en comparación con la población general. Lo que parece indicar la fuerte carga genética en la etiología de la esquizofrenia (Kirov, O'Donovan y Owen, 2005).

A diferencia de otras enfermedades hereditarias como el cáncer de mama, el parkinson, el Alzheimer o la epilepsia, la esquizofrenia no sigue un curso de herencia tipo mendeliano. Sin embargo, a pesar de los resultados heterogéneos de los estudios de asociación en la etiología genética de la esquizofrenia, es posible al menos determinar la participación de genes candidatos involucrados en la esquizofrenia.

Shi, Gershon y Liu (2008) realizaron un meta-análisis sobre estos genes candidatos. Sus resultados apuntaron a 8 genes:

DRD4, que se encuentra en la ruta de activación dopaminérgica.

SLC6A4, involucrado en la transportación serotoninérgica.

GABRB2, relacionado con la recepción de GABA.

DAO, asociado a la modulación ejercida por los receptores mediados por NMDA.

PPP3CC, involucrado en la regulación de la trasducción dopaminérgica.

TP53, asociado al neurodesarrollo.

MTHFR, relacionado con la metilación de ADN.

IL1B, vinculado al neurodesarrollo.

Siguiendo estos resultados, en la esquizofrenia parece haber una determinada afectación en la comunicación neuroquímica, así como una alteración del neurodesarrollo. Debido a que estos dos factores han sido tratados como hipótesis sobre la etiología de la esquizofrenia, a continuación exponemos estos modelos.

### 1.2.2. Modelos neuroquímicos

Hace más de 50 años, con el descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina, cuyo funcionamiento se basa en el bloqueo de los receptores de dopamina, el estudio de este neurotransmisor ha generado un foco de atención en la investigación sobre las alteraciones cerebrales en la esquizofrenia (Guillin, Abi-Dargham y Laurelle, 2007).

De acuerdo con Robert Bilder (citado por Walters s/f), la dopamina en el cerebro forma un sistema de comparación de eventos esperados y observados integrando una red de circuitos corticales resonantes. Este sistema evalúa la concordancia entre los estímulos observados tomando como referencia aquellos esperados. En este sentido, el bloqueo de los receptores de dopamina disminuye los cambios y por lo tanto, las proyecciones de eventos no existentes observados o alucinaciones en la fase activa de la esquizofrenia.

Basado en estudios con modelos animales, las proyecciones dopaminérgicas se han clasificado en tres sistemas: nigroestriatal, mesolímbico y mesocortical (Lindvall y Björklund, 1983). El sistema nigroestriado proyecta de la sustancia nigra al estriado dorsal, y se cree que participa en la coordinación sensorial y motora, la respuesta habituada e imitación motoras y en algunos componentes cognitivos; el sistema mesolímbico va del área tegmental ventral a diferentes estructuras límbicas, como la amígdala, el hipocampo y el estriado ventral; el sistema mesocortical conecta al área tegmental ventral con toda la corteza, principalmente a las porciones ventrales de la corteza prefrontal; se cree que estos dos últimos sistemas son reguladores de la motivación, atención y recompensa (West y Grace, 2001).

En la esquizofrenia, los sistemas dopaminérgicos están alterados de manera diferente. La hipótesis predominante en la actualidad es que la esquizofrenia se caracteriza por el desequilibrio entre los sistemas dopaminérgicos mesocortical y mesolímbico; lo que produce una hiperactividad en el sistema mesolímbico que provoca la hiperexcitación de los receptores D2 y con ello la aparición de las alucinaciones, delirios, etc.; y una hipoactividad del sistema mesocortical, lo cual genera una hipoestimulación de los receptores D1, afectando la motivación, y la cognición. Se cree que el sistema mesocortical ejerce un efecto inhibitor sobre el sistema mesolímbico (Karreman y Moghaddam, 1996). En la esquizofrenia, la inestabilidad dopaminérgica consiste en que la deficiencia

mesocortical ocasiona una desinhibición de la actividad dopaminérgica mesolímbica (Weinberger, 1987).

El modelo dopaminérgico en la esquizofrenia, sin embargo, ha recibido diversas críticas, principalmente porque explica la aparición de los síntomas positivos, pero sólo alcanza a dar una limitada explicación de los síntomas negativos y las alteraciones cognoscitivas en la esquizofrenia (Javitt, 2009). Contrariamente, parece que los neurotransmisores glutamato (Coyle, 2006) y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) [Bogerts, 1997], explican mejor las alteraciones cognoscitivas, en conjunto con los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

Al parecer, el bloqueo de los receptores glutamatérgicos NMDA produce un efecto similar a los síntomas positivos y negativos asociados a la esquizofrenia en monos, y los hace reaparecer como en un cuadro agudo en pacientes controlados (Javitt y Zukin, 1991); asimismo en monos induce alteraciones cognoscitivas similares a las que se observan en la esquizofrenia (Linn et al., 2007).

Aunque no es posible describir uno o varios sistemas glutamatérgico (como en el caso de la dopamina), para un grupo de investigadores parece que la esquizofrenia es el producto de una hipoactividad glutamatérgica general en el cerebro. Concretamente, la disminución de las conexiones glutamatérgicas entre el hipocampo, además de altos niveles de receptores NMDA en el cíngulo anterior, podría generar las alteraciones cognoscitivas y de procesamiento sensorial (alucinaciones) que se observan en la esquizofrenia.

El caso del neurotransmisor GABA forma parte de una elaborada teoría. Fue formulada por Bernhard Bogerts hace más de una década. De acuerdo con Bogerts (1997), en la esquizofrenia hay primero una pérdida sistemática de receptores GABA de las células del hipocampo y áreas parahipocampales principalmente, que contienen además receptores NMDA; después, durante la adolescencia se presenta la activación de circuitos que funcionan con estas neuronas gabaérgicas ahora perdidas, lo que produce un mal funcionamiento cerebral.

Existe otra manera en que alteraciones gabaérgicas dan como resultado alteraciones cognoscitivas, principalmente de la memoria de trabajo. En efecto, se sabe que al menos un conjunto de neuronas piramidales de la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) disparan para coordinar la presentación de un estímulo blanco y la respuesta conductual solicitada;



la participación de GABA en este proceso parece ser fundamental (Goldman-Rakic, 1995). Durante la adolescencia, se presentan cambios en los circuitos asociados con la CPFDL que se relacionan con mejoras en tareas de memoria de trabajo y las funciones ejecutivas (Diamond, 2002). En la esquizofrenia, el funcionamiento de la CPFDL está alterado, probablemente por anomalías gabaérgicas en las neuronas piramidales; lo que contribuye a las alteraciones cognitivas comúnmente observadas en pacientes esquizofrénicos (Lewis y Hashimoto, 2007).

En conjunto, los modelos gabaérgico y glutamatérgico (NMDA) en la esquizofrenia sugieren una explicación para los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. Además, conjugado con el modelo dopaminérgico, parecen explicar la psicosis en la esquizofrenia (Tanaka, 2008). Sin embargo, no existe un modelo neuroquímico acabado que explique la esquizofrenia.

### 1.2.3. Modelos de neurodesarrollo

El neurodesarrollo está organizado en diversas fases. Parece ser que existe una secuencia biológicamente preprogramada en la maduración del cerebro que inicia subcorticalmente, pasa por áreas sensoriales-corticales y culmina con el desarrollo de las áreas prefrontales (Matute, Inozemtseva y González, 2009). La existencia de factores que afectan el desarrollo temprano del cerebro, sean genéticos, ambientales o una combinación incrementa el riesgo de desarrollar la esquizofrenia (Green, 2003).

Según Keshavan et *al.* los modelos de alteraciones en el neurodesarrollo en la esquizofrenia pueden clasificarse en tres grandes grupos: los que argumentan alteraciones de desarrollo cerebral pre- o perinatales; los que sugieren anomalías en el desarrollo alrededor de la adolescencia; y los que postulan procesos neuroregresión progresiva después del inicio de la patología (Keshavan, Gilbert y Diwadkar, 2006).

En este sentido, podría advertirse que los modelos de alteraciones en el neurodesarrollo pre- o perinatales en la esquizofrenia se oponen claramente a la idea de demencia precoz (o deterioro en la adultez temprana) postulado como primer nombre para la esquizofrenia. Sobre todo, la exposición *in utero* a factores estresantes como virus, deficiencias alimentarias o complicaciones obstétricas durante el segundo trimestre de gestación han sido documentados en diferentes estudios (véase Green 2003, pp. 28 y sig.).

Pero hasta la fecha, no existe evidencia directa, sólo asociaciones de factores estresantes pre- o perinatales con la esquizofrenia. Por ejemplo, Francine Benes propone que durante etapas tempranas del desarrollo (perinatales) existe una inadecuada conexión cortical entre neuronas dopaminérgicas y neuronas gabaérgicas (Benes, 1997). También han sido observados patrones neuronales anormales en las capas corticales II y III, que podrían reflejar anomalías de migración neuronal prenatales (Ross et *al.*, 2005). Además se han observado que los nacimientos en invierno y primavera generan mayor número de casos de esquizofrenia.

Por más fuertes que sean estas asociaciones, sin embargo, la mayoría de los pacientes esquizofrénicos presentan síntomas hasta la adolescencia o incluso en la adultez temprana, lo que arroja dudas sobre la preponderancia de los factores estresantes pre- o perinatales como causa directa de la esquizofrenia (Wynn Owen y Castle, 1999). Es posible por lo tanto que estas alteraciones de neurodesarrollo temprano surtan efecto en sujetos con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia en etapas críticas tardías del desarrollo cerebral.

Feinberg (1982), basándose en sus estudios de electroencefalografía (EEG) en adolescentes psicóticos sugirió que el desarrollo tardío de los síntomas de la esquizofrenia revelaba una alteración de neurodesarrollo que originaba modificaciones aberrantes durante la adolescencia en la reorganización sináptica; sin embargo, no dio detalles de los mecanismos que producen este efecto. Asimismo, Weinberger (1987) apuntó que la patología se originaba en el desarrollo temprano generando una lesión fija cuyos efectos se ven durante la maduración posterior del cerebro normal; principalmente en la corteza prefrontal (CPF)

Se ha descrito que la adolescencia es un periodo crítico para el desarrollo cerebral. Diferentes estudios de neurodesarrollo han demostrado que no todas las regiones cerebrales están completamente maduras en la adolescencia. Concretamente la CPF experimenta cambios en sus conexiones corticales y subcorticales, asociados con cambios moleculares disparados por hormonas (Casey, Jones y Hare, 2008).

En este sentido Benes (1997) extiende su hipótesis de la inadecuada conexión dopaminérgica y gabaérgica, sugiriendo que durante la adolescencia es que se manifiestan las consecuencias de los circuitos anómalos corticolímbicos, originando los síntomas típicos de la esquizofrenia.

Así pues, son dos los modelos neurobiológicos principales que han intentado explicar cómo estos circuitos anómalos podrían causar la esquizofrenia: el modelo del “síndrome de conexión anómala” (dysconnection syndrome) [Friston y Frith, 1995] y el de la “medición cognitiva anómala” (cognitive dysmetria) [Andreasen, Paradiso y O’Leary, 1999].

El síndrome de conexión anómala afirma que el acoplamiento funcional cortico-cortical entre las cortezas prefrontal y temporal es anormal en la esquizofrenia debido a alteraciones de conectividad estructural (anatómicas) interregionales, que podrían ser causadas por conexiones aberrantes de fibras asociativas durante el neurodesarrollo. Además, el acoplamiento funcional podría verse alterado por desperfectos en la plasticidad cerebral. Para este modelo, tanto la conectividad anómala como la plasticidad deteriorada coexisten, porque ésta afectaría el establecimiento de conexiones adecuadas a largo plazo. El acoplamiento funcional depende en gran medida de la experiencia o exposición ambiental, y está mediada por receptores glutamatérgicos NMDA. Es decir que la plasticidad sináptica determina en cierta medida si las conexiones desarrolladas en algunas etapas de maduración cerebral sobreviven o no a la poda del neurodesarrollo (Stephan, Friston y Frith, 2009).

El modelo de la medición cognitiva anómala hace referencia a alteraciones tanto en la cognición como en la actividad motora en la esquizofrenia. El correlato cerebral de la alteración motora es la corteza motora, el cerebelo, el núcleo pontino y el tálamo, modulado por la actividad de los ganglios basales; el correlato de las alteraciones cognitivas principalmente es la CPF y el cerebelo. Estas estructuras en conjunto forman un circuito cortico-talámico-cerebelar-cortical. La funcionalidad de este circuito subyace en la sincronización de los disparos neuronales interregionales para la adecuada coordinación de los procesos perceptivos, cognitivos y motores. Asociado con una alteración de expresión genética del neurotransmisor GABA, este modelo sugiere una hipofrontalidad en la esquizofrenia. Debido a la conectividad tardía que experimenta la CPF, sugiere además que la desincronización cognitiva afecta la modulación de los procesos de entrada de información a nivel subcortical. Debido a que los procesos de plasticidad pueden continuar en la edad adulta, el desarrollo de estos procesos cognitivos anómalos podría ocurrir en

cualquier momento entre la concepción y la edad adulta temprana (Andreasen, Paradiso y O'Leary, 1999).

Aunque en conjunto, tanto los modelos de alteraciones pre- o perinatales así como durante la adolescencia podrían dar lugar a una asociación entre las alteraciones en el neurodesarrollo temprano y la maduración cerebral tardía como agentes causales directos de la esquizofrenia en algunos pacientes, no alcanzan a explicar la observación de que algunos pacientes esquizofrénicos manifiestan más bien un deterioro progresivo que un curso estático de la enfermedad.

En efecto, diversos estudios longitudinales de imagen cerebral con pacientes esquizofrénicos han demostrado un incremento en el tamaño de los ventrículos, así como una reducción en las cortezas frontal y temporal (DeLisi, 2008). Otro dato contrastante es que el componente de potenciales relacionados con eventos P300, relacionado con el desempeño neuropsicológico, se ve alterado en pacientes esquizofrénicos de acuerdo con la duración de la enfermedad (Jeon y Polich, 2003; Mathalon et al., 2000).

La explicación argumentada para estos casos, de acuerdo con los modelos de neuroregresión progresiva es que los cambios neuroquímicos experimentados en la esquizofrenia producen sensibilidad a los efectos de los neurotransmisores involucrados, parecido al efecto que tienen algunos psicoestimulantes como las anfetaminas bajo consumo consuetudinario.

En efecto, los estudios clásicos de Ellinwood revelan tres etapas relativamente definidas en la psicosis inducida por el consumo sistemático y progresivo de anfetaminas: primero una etapa de estimulación interpretativa de las propias actividades mentales, observada en la atención a detalles, la curiosidad excesiva, las búsquedas repetidas etc.; en seguida estas tendencias paranoides y de interés en los detalles se transforma en un marcado incremento de la agudeza perceptual, sospecha y conducta compulsiva; y, finalmente, esta conducta inquisitiva deviene de la autorreferencia a la proyección sobre otros, lo que la transforma en paranoia y en ideas de referencia (véase Guillin, Abi-Dargham y Laurelle, 2007). La literatura sobre esquizofrenia parece estar llena de relaciones anecdóticas parecidas a las etapas intermedia y última descritas.

De lo que resulta que si se comparan las alteraciones orgánicas producidas en pacientes consumidores de anfetaminas con aquellas observadas en la esquizofrenia en

términos de vulnerabilidad a los efectos psicoestimulantes, parecería que la esquizofrenia resulta de un proceso de sensibilización endógeno (Laurelle, 2000; Lieberman, Sheitman y Kinon, 1997). Es decir que la esquizofrenia es producto del efecto que las alteraciones en los sistemas dopaminérgico, gabaérgico y glutamatérgico tienen a largo plazo en el cerebro.

Ahora bien, como se puede observar ningún modelo revisado es excluyente uno de otro. Es por ello que decíamos al principio de este apartado que la esquizofrenia podría entenderse como un estado de vulnerabilidad individual al estrés, en el que tanto genes y factores ambientales actúan acumulativamente hasta alcanzar el umbral o fenotipo de expresión de la patología.

Cada modelo por su parte, y cada aportación ya sea empírica o teórica revisada hasta ahora nos abonan positivamente en la comprensión de algunos aspectos de la esquizofrenia. Por ejemplo, los modelos de anomalías conexionistas nos ayudan a encontrar una posible explicación de las alteraciones cognoscitivas observadas en la esquizofrenia. Los modelos neuroquímicos entendidos dinámicamente arrojan luz sobre la hiperactividad subcortical que podría explicar los síntomas positivos: al mismo tiempo que la hipoactividad frontal ventral que posiblemente cause los síntomas negativos.

Sin embargo, la literatura sobre la etiología de la esquizofrenia ha dejado de lado un aspecto reconocidamente deteriorado también en la esquizofrenia, a saber, el procesamiento emocional. Esta es un área de investigación que ha sido explotada fructíferamente en las dos últimas décadas. Con todo, hace falta la integración de las alteraciones de los procesos emocionales en la esquizofrenia a los modelos sistemáticos sobre las causas de la psicopatología. En otras palabras, es posible que no alcancemos una idea completa sobre la esquizofrenia a menos que incluyamos una explicación sobre el procesamiento emocional en el modelo.

## **2. Esquizofrenia y emociones**

### 2.1. Qué es una emoción

La literatura sobre las emociones no reporta un acuerdo disciplinario ni interdisciplinario de esta categoría. Para muchos filósofos, lo que sea que el lenguaje refiere como emoción (o su forma plural, emociones) no es un tipo natural (Elster, 1999; Griffiths, 1997; Rorty, 2004; Solomon, 1995). Sin embargo, a comienzos de la década pasada aparecieron al menos tres revisiones sobre las evidencias funcionales de activación cerebral en el estudio de las emociones con técnicas de imagen cerebral (Murphy et al., 2003; Phan et al., 2002; Wager et al., 2003), reflejando la “explosión virtual de investigación sobre tópicos relacionados con la emoción”, a pesar de lo cual el “conocimiento sobre la emoción se ha acumulado más lentamente que el conocimiento sobre otros conceptos comparables, como la memoria o la atención” en las ciencias de la mente (Barrett, 2006. pp. 28, traducción propia).

El escenario anterior hace surgir la necesidad aclarar la categoría agrupando los diferentes modelos hipotéticos de las emociones en uno solo, o bien explicando qué aspecto de la emoción (o emociones) expone cada teoría, o en su lugar eliminándola del conjunto de investigación sobre el fenómeno (Griffiths, 1997). Este trabajo no se ha realizado todavía. Mientras tanto, sabemos que la “emoción es al menos un tópico. Algo de lo que hablar y estar en desacuerdo” (Frijda cita estas palabras de Bentley a manera de reto para los investigadores en esta área [Frijda, 2008. pp. 71, traducción propia]).

En estas circunstancias, sólo podemos explicar lo que es una emoción a través de los elementos más mencionados en la literatura (para una revisión véase Sanz et al., 2008). Lo primero que se distingue es la emoción del estado de ánimo y afectivo. La emoción comprende un conjunto de respuestas fisiológicas y conductuales dependientes de ciertos sistemas cerebrales disparados por eventos internos o estímulos externos; generalmente es de corta duración (Scherer, 2000). Un estado de ánimo son conjuntos de emociones (por lo general congruentes entre sí) que se producen durante largos periodos de tiempo en ausencia de estímulos externos. Cuando el estado de ánimo tiene un objeto coespecífico produce estados afectivos: son el resultado de la interacción social (Damasio 2003).

De acuerdo a las conductas observadas y las activaciones fisiológicas, parece que le emoción tiene algunos componentes y funciones relacionados. Los componentes son 1)

Cognoscitivo; 2) Sensitivo; 3) Motivacional; 4) Somático y; 5) Motor. Las funciones asociadas a estos componentes son: i) Evaluación del estímulo; ii) Monitoreo; iii) Preparación, y; iv) Ejecución (Moors, 2009)

Los componentes 1 y 2 representan la percepción del objeto emocional y su valoración subjetiva; se asocian con la función i y ii de apreciación y monitoreo del estímulo; el componente 3 consiste en la preparación de respuestas, tendencias de respuestas o estados de alertamiento, se liga con el componente 4, que representa las respuestas cerebrales y somáticas desencadenadas por el estímulo; se asocia con la función iii, que prepara y sostiene un estado de gestación o una tendencia para la acción; el componente 5 es la conducta observada; se asocia con la función iv de respuesta motora.

Las emociones suelen dividirse en básicas o biológicamente seleccionadas y complejas o sociales (Prinz, 2004). Se dice que las emociones básicas son *innatas* y *universales*; incluyen el enojo, el miedo, la sorpresa, la tristeza, la alegría y el asco, por la activación de los componentes, y las funciones de supervivencia asociadas (Ekman, 1999). Las emociones complejas son de carácter social, como la culpa, la simpatía, la vergüenza, el orgullo, la gratitud, los celos, etc., y con ellas se describe una relación en términos axiológicos (de valor o *appraisal*) del individuo con su entorno; esta valoración genera patrones conductuales específicos y complejos, que identifican a cada cultura (Prinz, 2004).

Por otra parte, las emociones tienen al menos dos dimensiones identificadas: a) *valencia* que describe el grado de placer (agradable) o displacer (desagradable) de un estímulo o evento; b) *arousal* que representa la activación metabólica y neuronal, asociado a la intensidad del estímulo, generalmente descrito en términos de quietud o excitación (Lang et al., 1993). En fechas recientes se ha subrayado el papel dinámico que guardan estas dos dimensiones de la emoción en las etapas subsiguientes, bajo el nombre de regulación emocional. De acuerdo con esta dimensión, la emoción no sólo afecta, sino que produce una acción que perturba de manera retroalimentadora el estado inicial emocional de manera positiva (adaptativa para el organismo afectado) o negativa (no adaptativa, arregular para el organismo). La regulación emocional es un proceso dimensional emocional que refiere el grado de control que un organismo tiene sobre sus propias emociones y las conductas que desencadena (Gross y Thompson, 2007).

## 2.2. Regiones cerebrales de activación emocional

Los avances alcanzados en el estudio de las emociones han proporcionado las herramientas necesarias para medir los procesos involucrados en el reconocimiento emocional. Un área de las neurociencias contemporáneas se ha dado a la tarea identificar las regiones cerebrales involucradas en el procesamiento de las emociones; basados en la propuesta teórica de MacLean del cerebro trino, y la localización del procesamiento emocional en el llamado sistema límbico (para una revisión véase LeDoux, 1996). La relevancia de algunas áreas específicas, como la amígdala, la corteza prefrontal medial y la corteza retrosplenial han sido identificadas en el procesamiento emocional (LeDoux, 1996; Damasio, 1996; Davidson e Irwin, 1999; Maddock, 1999).

Phan *et al.* (2002), en un meta-análisis de estudios de imagen cerebral sobre los correlatos cerebrales del procesamiento emocional, nos proporcionan un relación de las regiones involucradas en el procesamiento emocional normal. De acuerdo con este estudio, la amígdala tiene una activación importante ante estímulos emocionales de miedo, con especial relevancia en las expresiones faciales; pero también en la evocación del condicionamiento a estímulos de miedo, que se extiende a palabras o tonos de voz; así como en la identificación y detección de objetos y situaciones ambientales amenazantes y potencialmente peligrosas. Los ganglios basales en el procesamiento de estímulos positivos, como la alegría; particularmente estímulos de expresiones faciales de alegría, de imágenes placenteras, de recuerdos agradables, y de satisfacción sexual generan una activación de los ganglios basales, que va del tectum hasta el estriado ventral. Otro estímulo emocional cuyos correlatos cerebrales son identificados es el de la tristeza, que se asocia con la activación de la corteza cingulada subcallosa. Un dato relevante que arroja este estudio, es que no hay una región clara y evidente de activación cerebral para el procesamiento de todas las emociones. Sin embargo, la activación de la corteza prefrontal medial se presentaba en muchos de los estudios analizados; en especial, ante estímulos de alegría, tristeza, enojo y disgusto; y relativamente poco ante estímulos de miedo.

La forma en que los estímulos impactan al cerebro también genera distintas regiones de activación, de acuerdo con el meta-análisis de Phan *et al.* En este sentido, los estímulos emocionales visuales de señales amenazadoras activan la amígdala, pero también la corteza occipital; la evocación emocional activa el cíngulo anterior y la ínsula, y particularmente



relevante para nuestra investigación, estas mismas regiones son activadas ante estímulos emocionales que además requieren alguna ejecución cognitiva (por ejemplo, la identificación de género).

En cuanto a la respuesta electrofisiológica que involucra el procesamiento de emociones en sujetos sanos, es bien conocida la deflexión negativa N170 producida por estímulos faciales en las regiones occipitotemporales ventrales, con activación ligeramente mayor en el hemisferio derecho (Bentin *et al.* 1996). Este componente se ha asociado principalmente con la identificación de rostros. Sin embargo, en tareas que involucran estímulos faciales emocionales se ha relacionado con la ejecución de la comparación identificadora, una onda positiva que aparece alrededor de los 200 ms. postestímulo, con actividad mayor en regiones fronto-centrales; mientras que el reconocimiento del contenido de la expresión facial produce un pico negativo alrededor de los 240 ms. postestímulo, en regiones centro-parietal. (Münte *et al.* 1998; Streit *et al.* 2000).

Por otra parte, S. Delplanque *et al.* (2005; 2006) han reportado el componente P300 ante estímulos emocionales. Con análisis de componentes principales, este grupo de investigadores dividieron el componente P300 conforme a su latencia en P3a y P3b. De acuerdo con los resultados, el componente más temprano, P3a, con una distribución frontocentral tiene que ver con la novedad del estímulo, mientras que el componente más tardío, P3b, se relaciona con la valencia (placentera, displacentera, neutra) del estímulo (siendo mayor la amplitud para estímulos displacenteros). De esto se sigue, como conclusión interesante, que la valencia del estímulo podría interferir en la forma en que el cerebro asigna recursos para procesar la información emocional bajo el control ejecutivo. Algunos reportes sugieren que el efecto de la valencia en el procesamiento de la regulación emocional depende de la integridad de los circuitos prefrontal-amigdalino. Es decir, pareciera que los “circuitos prefrontal-amigdalino tienen un papel importante en la regulación y en la modulación de la vulnerabilidad a psicopatologías [...] aunque tiene que ser probado explícitamente” (Davidson, Fox y Kalin, 2007).

La esquizofrenia es una psicopatología en que estas dimensiones emocionales podrían estar interferidas de manera inapropiada.

### 2.3. Procesamiento emocional en la esquizofrenia

De acuerdo con la observación de Bleuler, un síntoma fundamental de la esquizofrenia son los trastornos afectivos (Bleuler, 1993; véase más arriba). Traducido a características observables, parece que los pacientes esquizofrénicos tienen deficiencias en la expresión y experiencia emocionales. Como consecuencia de ello, se ha creído que las habilidades sociales disminuidas observadas en pacientes esquizofrénicos son la consecuencia de estas deficiencias de procesamiento emocional; asociado especialmente a la esquizofrenia desorganizada con predominancia de síntomas negativos (Bellack et al. 1990).

Una segunda idea es que las habilidades sociales disminuidas observadas en la esquizofrenia son producto de un procesamiento afectivo social defectuoso, en el cual los componentes de la cognición social resultan indispensables. El primer componente de la cognición social es la percepción del estímulo social, generalmente ligado a expresiones emocionales; el segundo componente se relaciona con la forma en que se comprende o atribuye una posible explicación del estímulo emocional percibido; el tercer componente es la respuesta (Couture, Penn y Roberts 2006).

De acuerdo con el modelo de cognición social, la respuesta puede ser apropiada o inapropiada; la atribución puede ser correcta o incorrecta según se empleen componentes de la teoría de la mente adecuados o no a la situación; pero muy poco se puede pensar que la percepción del estímulo social (emocional) sea incorrecta.

La esquizofrenia es una psicopatología frecuentemente relacionada con conductas violentas (Fresán et al., 2005; Weiss et al., 2006); también está asociada con alteraciones significativas y sostenidas de teoría de la mente (Sprong et al., 2007); y en fechas recientes, la investigación sobre esquizofrenia también ha reportado que los pacientes esquizofrénicos también tienen deficiencias en el reconocimiento de estímulos emocionales (Edwards, Jackson y Pattison, 2002).

Diversas revisiones sobre este último punto (el reconocimiento emocional) nos reportan algunas particularidades de esta deficiencia perceptual:

- Que los pacientes esquizofrénicos muestran un déficit de reconocimiento emocional en comparación con pacientes con otras patologías (p. eje. depresión) y con sujetos normales.
- La deficiencia de reconocimiento emocional en la esquizofrenia se presenta desde etapas muy tempranas (inicio) de la enfermedad.
- Esta deficiencia de reconocimiento facial emocional es mayor para estímulos negativos (en especial el miedo).
- Los pacientes con esquizofrenia paranoide muestran menos este déficit que los diagnosticados con otros subtipos; asimismo, los pacientes en episodios agudos ejecutan peor que los pacientes remitidos en tareas de reconocimiento emocional (véanse Edwards, Jackson y Pattison, 2002; Morris, Weickert y Loughland 2009; Penn, Sanna y Roberts 2008).

Distintas investigaciones nos explican este fenómeno. Por ejemplo, Shenton *et al.* (2001), a través de un análisis de estudios de imagen cerebral, revelan el porcentaje estadístico de daño cerebral en pacientes esquizofrénicos. Los deterioros en el tamaño de la amígdala, los ganglios basales y los lóbulos frontales son mayores al 50%. Lo que significa que las alteraciones en la percepción de estímulos emocionales observados en la esquizofrenia podrían estar asociadas al daño en estas estructuras.

En un estudio con pacientes esquizofrénicos medicados, Gur *et al.* (2002) observaron que la amígdala izquierda y los dos hipocampos no se activaron ante el estímulo de rostros emocionales. Otros estudios con imágenes cerebrales muestran que en sujetos esquizofrénicos sometidos a medicamentos o no, se presenta una deficiente organización del flujo cerebral ante estímulos de paisajes (Paradiso *et al.* 2003) o rostros con expresiones emocionales (Phillips *et al.* 1999; Williams *et al.* 2004). Taylor *et al.* (2005), descubrieron que trece sujetos esquizofrénicos, ante estímulos visuales emocionales tenían una actividad neuronal dañada en el estriado ventral, así como una respuesta relativamente disminuida en la corteza visual, en relación con sujetos normales, principalmente de los estímulos positivos, pero no de los aversivos. Esto significa que en sujetos esquizofrénicos, la percepción de estímulos emotivos positivos sobresalientes está deteriorada significativamente, pero no sucede lo mismo con los estímulos aversivos. El daño también

se refiere a una hiperactividad en el estriado ventral así como en la amígdala, lo que explica la percepción conductual de peligros continuos de los síntomas positivos de la patología.

En este contexto, Streit *et al.* (2001a) reportaron una baja actividad distribuida en las regiones de las cortezas prefrontal inferior, temporal, occipital y parietal inferior. Particularmente este estudio de Streit *et al.*, concuerda con estudios previos de imagen cerebral y de flujo sanguíneo cerebral en relación a la hipoactividad de la corteza prefrontal inferior; y del cíngulo anterior en cuanto a sus funciones de regulación afectiva y atención selectiva.

Hasta ahora se podrían reconocer al menos dos hipótesis principales elaboradas para explicar esta deficiencia de reconocimiento emocional en la esquizofrenia: i) que se trata de una deficiencia generalizada de procesamiento sensorial (Butler *et al.* 2005), cuya afectación se puede observar en un déficit para procesar rostros (Archer y Andrew, 1992; Johnston *et al.* 2001; Marwick y Hall, 2008); ii) que se trata de un daño específico en el procesamiento emocional, porque los sujetos esquizofrénicos tienen una deficiencia específica para comprender expresiones faciales emocionales, pero no estímulos no emocionales o familiares (Borod *et al.* 1993; Heimberg *et al.* 1992)

En efecto, algunas investigaciones reportan que los pacientes esquizofrénicos tienen deficiencias en el procesamiento sensorial. Por ejemplo, Doniger *et al.* (2002) advierten que un déficit en los mecanismos que subyacen al procesamiento visual de la ruta dorsal en etapas tardías del procesamiento magnocelular en pacientes esquizofrénicos puede contribuir a alteraciones de cierre perceptual. En este mismo sentido, Kim *et al.* (2005) reportan una alteración en la ruta visual magnocelular, por lo que los pacientes esquizofrénicos tienen dificultades en el procesamiento sensorial temprano, lo que les debe producir deficiencias en etapas posteriores de procesamiento sensorial.

Al parecer, esta alteración magnocelular promueve que las características de baja frecuencia espacial (no lineales) de los estímulos sean procesados deficientemente, pero no las características alta frecuencia. Una consecuencia de esto es que cuando las características alta frecuencia se combinan con las de baja frecuencia, se observa una disfunción del sistema parvocelular que procesa las características de alta frecuencias, causando una integración perceptiva anómala de los objetos, en particular de las caras (Butler *et al.* 2009). Es decir, la interacción entre las vías magno y parvocelular comienza

en el área visual primaria (V1 y V2), y se extiende hasta las áreas visuales de asociación, afectando las aferencias directas entre V1 o V2 y el giro fusiforme, donde se procesan las caras; o bien, perturbando las conexiones entre áreas visuales de asociación temporales y el giro fusiforme (Butler *et al.* 2008).

La hipótesis de la deficiencia generalizada supone que los pacientes esquizofrénicos no pueden reconocer emociones faciales porque no procesan adecuadamente los estímulos sensoriales. Ya habíamos mencionado más arriba que existe un componente de PRE se ha postulado que refleja la codificación estructural del rostro, el N170. De acuerdo con esta idea Streit *et al.*, habían observado alteraciones en el procesamiento de expresiones faciales emocionales entre los 180 y 250 ms. en pacientes esquizofrénicos (Streit *et al.*, 2001b); asimismo Herrmann *et al.* (2004) reportan en pacientes esquizofrénicos una reducción del componente N170 para la percepción de rostros en comparación con edificios: por otro lado, Onitsuka *et al.* (2006) al igual que Turetsky *et al.* (2007) reportaron que en pacientes esquizofrénicos, la alteración de este componente de PRE está asociada con un menor volumen del giro fusiforme.

En conjunto estas evidencias parecen sugerir que en la esquizofrenia, el déficit para reconocer expresiones faciales emocionales se debe a alteraciones en el procesamiento del estímulo, y no del contenido emocional.

La hipótesis de un daño específico supone que el procesamiento emocional puede ser entendido como parte de habilidades complejas, que involucra habilidades neurocognitivas básicas, como el escaneo y la vigilancia (Sachs *et al.* 2004), que a su vez requieren de funciones cognitivas básicas, como la atención, la inhibición de estímulos distractores, la memoria de trabajo. En este sentido, Kohler *et al.* (2002) reportaron una correlación entre deficiencias en funciones cognitivas como la atención, la memoria espacial y verbal y habilidades del lenguaje, y deficiencias en el reconocimiento de emociones faciales en sujetos esquizofrénicos.

Por ejemplo, Bilder *et al.* (2000) reportaron una deficiencia de sujetos esquizofrénicos en comparación con sujetos control en diferentes dominios cognitivos, como memoria, atención, funciones ejecutivas, ejecución motora y visuoespacial, lenguaje. Del mismo modo, Mohamed *et al.* (1999) aplicaron distintas pruebas neuropsicológicas a 94 sujetos esquizofrénicos en dominios visoespaciales, auditivos, de memoria, de atención,

de fluencia verbal, etc., y reportaron que en análisis de tamaño del efecto, los sujetos esquizofrénicos presentaban mayores deficiencias en la prueba de inteligencia de Weschler, en las subescalas de comprensión y de símbolo-dígito, por lo que concluían que la característica principal de la esquizofrenia era un déficit generalizado, porque no podía atribuírsele una región cerebral específica en relación.

En un análisis más riguroso de pruebas neuropsicológicas, Dickinson *et al.* (2004) mostraron que dos tercios aproximadamente de los déficits cognitivos en la esquizofrenia eran generales y estaban compartidos en diferentes tareas de las baterías del WAIS-III y WMS-III.

Por otra parte, Ramos-Loyo *et al.* (2001, 2006) han reportado alteraciones en la amplitud de los componentes N2 y P3 en el reconocimiento de emociones faciales en sujetos esquizofrénicos. En una tarea de reconocimiento facial y de reconocimiento emocional, Ramos-Loyo *et al.* (2007) reportan que la amplitud de los componentes P3a y P3b se pacientes esquizofrénico se observa disminuido en comparación con el de los sujetos del grupo control. Del mismo modo que Rockstroh *et al.* (2006) hallaron menores respuestas en los componentes N1 y P3 en sujetos esquizofrénicos expuestos a estímulos placenteros. Por otra parte, Wynn *et al.* (2008) no encontraron diferencias en la amplitud del componente N170 entre sujetos esquizofrénicos y sujetos controles, pero sí en el componente N250, que estos autores relacionan con el procesamiento emocional.

En este sentido, si los sujetos esquizofrénicos presentan dificultades para reconocer emociones, tanto faciales como auditivas, es una consecuencia de un déficit cognitivo generalizado, porque el procesamiento emocional requiere de habilidades neurocognitivas básicas, que en los sujetos esquizofrénicos se presentan de manera deficiente. Sin embargo, la literatura científica reporta diferencias en los resultados, que podrían estar relacionados con el diseño de los paradigmas experimentales. Al respecto, Edwards *et al.* (2002) advierte que los resultados tan diversos en el reconocimiento emocional en sujetos esquizofrénicos, depende de las expresiones emocionales utilizadas, el tiempo de reacción, el dispositivo para emitir la respuesta, la complejidad de los estímulos, incluyendo las tareas control, que deben ser igualadas (en complejidad) a los estímulos emocionales.

Sin embargo, cualquiera que sea la naturaleza de la deficiencia para el procesamiento de expresiones emocionales en sujetos esquizofrénicos, no se debe perder de

vista que existe una conexión importante entre la habilidad para reconocer estímulos emocionales y el adecuado desempeño social (Hooker y Park, 2002). En este sentido, resulta importante indagar sobre cuál es la causa de la deficiencia en el reconocimiento de expresiones emocionales en pacientes esquizofrénicos.

Un estudio reciente de van der Meer *et al.* (2009), sugiere que en la esquizofrenia las dimensiones de valencia y arousal no están deteriorados, sino que podrían estar incrementados, y que el deterioro tendría lugar en la de dimensión de regulación emocional. De acuerdo con esto, los pacientes esquizofrénicos tienen una preferencia por suprimir sus emociones en vez de revalorarlas, lo que implica distintas estrategias cognitivas. La supresión ocurre en etapas tardías del procesamiento, mientras que la revaloración no; por lo tanto, la supresión compromete mayores recursos cognitivos que la revaloración, lo cual podría interferir para que otros procesos cognitivos sean llevados a cabo (John y Gross, 2004).

Es posible que los circuitos involucrados en la inhibición pudieran ser dos, uno para la inhibición motora y otro para la inhibición cognoscitiva. Ésta última podría estar relacionada de manera importante con la elección de respuestas (toma de decisiones) adecuadas en contextos sociales. Si la hipótesis generalizada es cierta, entonces, los pacientes esquizofrénicos no tendrían problema con tareas que empleen estímulos no-faciales. Si la hipótesis de daño específico es la adecuada, entonces los sujetos esquizofrénicos tendrán problemas en paradigmas de inhibición que utilicen tanto estímulos emocionales como no emocionales.

Es importante averiguar cuál es la deficiencia en los sujetos esquizofrénicos, por la relación que guarda la inhibición con el control de la conducta; sobre todo, por la relevancia que tiene el adecuado funcionamiento social en la recuperación y estabilidad de los sujetos esquizofrénicos.

### **3. Funciones ejecutivas y esquizofrenia**

#### **3.1. Funciones ejecutivas**

Con la categoría ‘funciones ejecutivas’ la literatura científica refiere un conjunto no bien definido de procesos o habilidades cognoscitivos que controlan y regulan *otras* habilidades, principalmente relacionadas con la conducta-dirigida-a-metas.

El concepto deriva de la idea de funciones superiores desarrollada por el neuropsicólogo A. Luria para referir ciertas alteraciones en actividades psicológicas complejas que presentaban sujetos con daño orgánico en los lóbulos frontales: especialmente una incapacidad para realizar acciones planeadas dirigidas con un propósito (Luria, 2000), a pesar de conservar sus capacidades lingüísticas, motoras y sensoriales. Además, los sujetos estudiados por Luria mostraban poca preocupación por los errores de su conducta, y eran incapaces de utilizar esta información relevantemente para corregir su comportamiento futuro.

Lezak (1982) utilizó la categoría de funciones ejecutivas para denominar un conjunto amplio de habilidades mentales que incluían la formulación de metas, la planificación para su logro y la ejecución de la conducta de un modo eficaz.

Existen diversos modelos teóricos de las funciones ejecutivas (véase Tirapu-Ustárroz *et al.* 2008a y 2008b). Estos modelos pueden ser entendidos en tres grupos generales: i) según se comprenda las funciones ejecutivas como un organizador *único* de distintos procesos cognitivos o bien de diversos actos conductuales, que contextualizan o estructuran las representaciones necesarias para la elaboración y realización de una respuesta conductual compleja [Cohen y Servan-Schreiber, 1992; Miller y Cohen, 2001; Wood y Grafman, 2003]; ii) si se privilegia como *elemento central* un proceso cognitivo como la memoria, la atención o un constructo complejo, como la inteligencia [Baddeley y Hitch, 1994; Duncan *et al.*, 1996; Duncan 2001; Fuster, 1999; Goldman-Rakic, 1998; Stuss *et al.*, 1995; Stuss y Alexander, 2007]; iii) o bien si se supone que las funciones ejecutivas tienen el papel de ‘estación de paso’ que filtra y organiza jerárquicamente (Shimamura, 2000; Koechlin y Summerfield 2007).

Estos modelos teóricos, aunque diversos comparten la idea de que las funciones ejecutivas comprenden un conjunto de habilidades para: iniciar, controlar e interrumpir una acción; usar con flexibilidad la información actual (retroalimentación); responder a



situaciones e informaciones nuevas; hacer inferencias razonables; pensar abstractamente; ordenar una información; y dirigir la conducta planeada para lograr un objetivo (Rieger, 2000; Tabla 3).

Un modelo interesante que emerge de estas propuesta teóricas es el de Zelazo *et al.* (1997). Para este investigador, la ejecución alude a dos sentidos relacionados: i) el de alguien que comanda en virtud de su rango en una jerarquía como director ejecutivo; ii) el del que ejecuta las órdenes comandadas como ejecutor de la voluntad. En este sentido es que describen las funciones ejecutivas Stuss y Benson, como aquellas que comprenden “la anticipación, el establecimiento de objetivos, la planeación, la respuesta a pruebas, la vigilancia de resultados y el uso de retroalimentación” (citados por Zelazo *et al.*, 1997:199). En el análisis de Zelazo *et al.* estas funciones comprenden actividades complejas cuyos resultados constantes pueden verse afectados en muchas maneras. Tienen dos características destacables: a) en actividades complejas existen muchos grados de libertad, lo que connota muchos medios de alcanzar el mismo fin (como la actividad compleja del lenguaje o la locomoción); b) estas actividades complejas son inherentemente jerárquicas por naturaleza, es decir que para caracterizar una actividad compleja, se debe atender a su estructura jerárquica, a sus diversas subfunciones, y a la organización que estas subfunciones tienen respecto de un resultado común constante.

Siguiendo esta distinción, Zelazo *et al.* construyen un modelo de caracterización de las funciones ejecutivas centrado en la resolución de problemas, esto es en el producto o resultado constante de las actividades complejas, más bien que en el director ejecutivo o en el ejecutor de la voluntad. De acuerdo con este modelo, hay cuatro fases temporalmente distintas en las funciones ejecutivas, que van de la representación mental del problema, la planeación para resolverlo, la ejecución, hasta su evaluación. Lo que no deja muy en claro el modelo es la percepción evidente de las subfunciones que intervienen en esas cuatro fases. Este hecho tampoco permite diferenciar cuáles son las funciones ejecutivas por contraste con las que no lo son. Welsh y Pennington definen las funciones ejecutivas como la habilidad para mantener un adecuado conjunto de resolución de problemas para el mantenimiento de un propósito futuro; pero incluyen, además de las fases de la definición de Zelazo, la intención de inhibir una respuesta, o de posponerla para un momento más apropiado (citado por Reiger 2000).

**Tabla 3. Ejemplos de taxonomías de funciones ejecutivas**

Autor(es)	Año	Funciones ejecutivas propuestas
M.D. Lezak	(1982)	Cuatro categorías de capacidades ejecutivas: 1. Formulación de objetivos 2. Planeación 3. Ejecución de planes dirigidos a un objetivo 4. Ejecución efectiva
D.T. Stuss y D.F. Benson	(1984)	Seis funciones prefrontales específicas 1. Separación de la acción del conocimiento 2. Habilidad para controlar conductas continuas 3. Habilidad para establecer o cambiar una postura 4. Habilidad para resistir interferencias 5. Habilidad para vigilar la conducta personal 6. Actitudes de preocupación y conciencia
G.D. Logan	(1985)	Funciones ejecutivas: 1. Elección entre distintas estrategias 2. Construcción o instanciación de una estrategia escogida 3. Ejecución y mantenimiento de una estrategia para ejecutar una tarea 4. Inhibición o deshabilitación de una estrategia en respuesta a los cambios de objetivos o en el ambiente de la tarea
D.T. Stuss, T. Shallice, M.P. Alexander y T.W. Picton	(1995)	Cinco procesos de supervisión independientes de la atención 1. Esquemas de acción 2. Esquemas de inhibición 3. Ajuste de planes en competencia 4. Monitoreo del nivel de actividad del esquema 5. Control de los procesos lógicos “si—entonces”
A. Baddeley	(1996)	División del ejecutivo central en cuatro partes: 1. Capacidad de fraccionar el tiempo 2. Capacidad para cambiar planes recuperables 3. Capacidad de atención selectiva 4. Capacidad para la activación temporal de la memoria de largo plazo
P. Rabbitt	(1997)	Distinción entre funciones ejecutivas (FE) y funciones no-ejecutivas (FNE): 1. Las FE son necesarias para enfrentar tareas nuevas 2. Las FE son necesarias para controlar el ambiente de información interna de la memoria a largo plazo 3. Las FE son necesarias para iniciar e interrumpir secuencias actuales de conducta 4. Las FE son necesarias para evitar las respuestas que son inapropiadas en un contexto 5. Las FE son responsables de la designación de atención y la sincronización de respuestas 6. Las FE son necesarias para monitorear la ejecución con el objeto de detectar y corregir errores 7. Las FE permiten que la atención sea mantenida continuamente por largos periodos de tiempo

(Adaptado de Rieger, 2000)

Lo importante del modelo de Zelazo es que la resolución de problemas permite la aparición progresiva, que va de la mano del neurodesarrollo en el humano, de reglas que permiten: mantener la información y su manejo, autorregular la conducta y por lo tanto, adaptar flexiblemente el comportamiento a situaciones diferentes. Estas reglas, que se incrementan en complejidad permiten el control ejecutivo de la conducta.

### 3.2. Funciones ejecutivas y lóbulos frontales

Diversos estudios relacionan las funciones ejecutivas con las áreas prefrontales (véase Tirapu-Ustárroz *et al.* 2008a y 2008b). Porque en comparación con sujetos sin daño frontal, los sujetos con daño en los lóbulos frontales presentan deficiencias en la flexibilidad de su conducta en tareas de ordenamiento y clasificación (Delis *et al.*, 1992) y para la planeación y resolución de problemas (Vilkki y Holst, 1991). De lo que se sigue que la correspondencia entre las habilidades de las funciones ejecutivas y los lóbulos frontales se conecta con que el daño cerebral frontal focalizado produce una disminución o alteración de estas funciones de planeación, toma de decisiones, selección de objetivos y vigilancia de conducta actual (Fuster 1999).

Los lóbulos frontales guardan relaciones con otras áreas del cerebro, como los ganglios basales, el sistema límbico, el tálamo y la corteza posterior (Barrus *et al.* 2000; Hazy *et al.*, 2007). Así, las deficiencias ejecutivas de los sujetos con daño en la corteza prefrontal, posiblemente se deben tanto a redes neuronales corticales como subcorticales (Vilkki *et al.*, 1996). Es por ello que sólo algunos desórdenes de funciones ejecutivas tendrían que ver con la corteza prefrontal, mientras que otros involucrarían a circuitos neuronales subcorticales de áreas estrechamente relacionadas.

Chow y Cummings (1999) elaboraron un modelo de neurocircuitos funcionales de las funciones ejecutivas relacionado con deficiencias neuroconductuales producidas por daño o disfunciones en determinadas regiones de la corteza prefrontal: a) la corteza dorsolateral prefrontal; b) la corteza orbitofrontal prefrontal, y; c) la corteza cingulada anterior. El neurocircuito dorsolateral se asocia generalmente con las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo. La corteza orbitofrontal se encuentra conectada con el sistema límbico, formando un neurocircuito relacionado con el procesamiento de emociones y la regulación de la conducta e interacciones sociales. Estos dos sistemas se encuentran

estrechamente interconectados, lo que produce una relación bastante cercana entre las funciones ejecutivas y el procesamiento emocional. La corteza cingulada anterior se cree que interviene en el sistema motivacional, la selección para la acción y la atención selectiva; aunque a veces se incluye esta región dentro de la corteza orbitofrontal, Chow y Cummings la consideran como un neurocircuito o sistema distinto.

Damasio (1996) ha elaborado un modelo hipotético para explicar las relaciones entre la corteza orbitofrontal y el giro cingulado anterior y sus contribuciones a la toma de decisiones, llamada hipótesis de los “marcadores somáticos”. De acuerdo con este modelo, el razonamiento complejo y la emoción están entremezclados de tal manera que la toma de decisiones racionales necesitan de una valencia emocional que está unida a distintos elementos del proceso de toma de decisiones. Sin ese sistema, que nos informa qué hacer a continuación o qué evitar, los procesos de la toma de decisiones resultarían más lentos y confusos. Damasio (Bechara *et al.* 2000) argumenta que los humanos no podemos hacer caso de todas las opciones que una situación nos ofrece; los marcadores somáticos reducen rápidamente las opciones determinando automática e inconscientemente las consecuencias efectivas de cada acción.

Así también, Zelazo *et al.* (2003) dividen las funciones ejecutivas según su contenido, (emocional o no emocional) por la participación de la corteza prefrontal que involucra. De acuerdo con este autor, las funciones ejecutivas emocionales comprenden la participación de la corteza orbitofrontal, principalmente; mientras que las funciones ejecutivas no emocionales, involucran a la corteza prefrontal dorsolateral.

En un estudio de imagen cerebral, Sazarin *et al.* (1998) examinaron las relaciones del metabolismo de la glucosa cerebral en las regiones dorsolateral y orbital en pacientes con distintas lesiones en la corteza frontal, que reveló una clara disociación entre tareas cognoscitivas interrumpidas luego del daño en la corteza prefrontal dorsolateral y tareas de funcionamiento social suspendidas luego del daño en la corteza prefrontal orbitofrontal. Este grupo de investigadores interpretaron los resultados como una forma de validación parcial de los tres distintos sistemas que componen la corteza prefrontal. Otra conclusión que resulta interesante destacar de este estudio, es que los autores suponen que la planeación y toma de decisiones en la vida cotidiana de los sujetos, incluye un componente afectivo que no se encuentra, o se encuentra muy ligeramente involucrado en la planeación

y toma de decisiones de las pruebas de laboratorio. Esto resulta importante porque la mayor parte de los estudios de funciones ejecutivas en sujetos con daños o patologías que comprendan la corteza frontal, utilizan tareas que no involucran (o lo hacen muy poco) estímulos emocionales.

Por otra parte, las funciones ejecutivas también han sido estudiadas a partir de la técnica no invasiva de potenciales relacionados con eventos. Particularmente se ha asociado el denominado componente P300 con la habilidad de detectar cambios en el entorno y de responder flexiblemente ante ellos (Periáñez y Barceló, 2004).

El componente P300 aparece como producto de la actividad eléctrica cerebral en áreas parietales entre 300 y 350 ms después de la aparición del estímulo en tareas *oddball*. Ante estímulos infrecuentes, en este paradigma de infrecuencia aparece un componente denominado P3a de distribución más bien frontocentral, de menor latencia (entre 80-60 ms antes que el P300 parietal) y de rápida habituación. Un segundo componente, denominado P3b, asociado a la aparición de estímulos infrecuentes relevantes a la tarea, por lo que se relaciona con la toma de decisiones, y de mayor latencia que aquél (400-600 ms). Ambos componentes comprenden la distribución anterior-posterior del componente P300 ante la novedad.

Se han elaborado algunos modelos para explicar la funcionalidad del componente P300. Quizá el modelo más relevante asocia el componente P3 con un proceso descendente de los circuitos corticolímbicos implicados en los procesos de atención y memoria (Donchin y Coles, 1988). Este modelo se conoce como de ‘actualización contextual’ (context updating). De acuerdo con este modelo, el componente P300 está asociado con la planeación y control de la conducta, que comprende: “un conjunto de prioridades a largo plazo, otro conjunto de tendencias, y un mapeo de posibilidades ambientales” (Donchin y Coles, 1988: 366). Es decir que cuando un evento novedoso y no previsto sucede en el ambiente, éste es evaluado por los esquemas almacenados en la memoria de trabajo; si el evento es importante, se da una actualización contextual de los esquemas a fin de conservar una representación fiel del ambiente. Esto produce un incremento de la amplitud del componente P300.

En relación con este, Barceló (2003) demostró que en una tarea neuropsicológica de funciones ejecutivas, la Prueba de Cartas de Madrid, la amplitud de P3a incrementaba

ante el cambio de set, pero decrementaba bruscamente después del primer ensayo en que no había cambio, y desaparecía prácticamente durante el resto de los ensayos de la serie.

Otro modelo alternativo ha sido elaborado por R. Verleger (1997; Verleger, Jaśkowski y Whascher, 2005). De acuerdo con este autor, el componente P300 refleja un proceso de cierre de contexto (context closure). En debate con el modelo de E. Donchin, y posteriormente con el de J. Polich (2003; 2007), este investigador propone una distinción del componente P300 según su latencia y localización topográfica, de acuerdo con la cual el componente P300 frontocentral probablemente tenga que ver con la memoria, pero el componente P300 parietal refleja, en cambio, un cierre de contexto y el proceso de decisión implicado entre el estímulo y la respuesta.

Más adelante veremos que la manera de interpretar estos componentes guarda importantes consecuencias en la electrofisiología de las funciones ejecutivas. De momento sólo vale la pena resaltar que ambas interpretaciones se relacionan estrechamente con los modelos teóricos de las funciones ejecutivas que ya hemos revisado.

### 3.3. División de las funciones ejecutivas

Algunos autores suponen que es posible dividir las funciones ejecutivas (Baddeley, 1996; Robbins, 1996; Zelazo *et al.*, 1997), en el entendido de que al hacerlo así se descubrirá el papel que los procesos básicos tienen en las funciones ejecutivas. (Zelazo *et al.*, 2003). Las evidencias que apoyan esta división se relacionan con las pruebas utilizadas para medir las funciones ejecutivas. En observaciones clínicas de sujetos con daño en los lóbulos frontales, parece existir una disociación en la ejecución de pruebas de funciones ejecutivas; algunos se desempeñan muy bien en la prueba de cartas de Wisconsin (WCST), pero no en pruebas de la torre de Londres, por lo que parece que las funciones ejecutivas dependen de procesos de control múltiples y separables que tienen lugar principalmente en la corteza prefrontal (Godefroy *et al.*, 1999); los cuáles resulta útil caracterizar siempre y cuando cumplan un procesamiento en común dentro del control ejecutivo (Baddeley, 1996; Shallice y Burgess, 1996).

Otro grupo de evidencias tiene que ver con los resultados de pruebas de funciones ejecutivas en sujetos sanos y con daño en lóbulos frontales, así como jóvenes y adultos. Miyake *et al.* (2000) nos informan de algunos estudios de funciones ejecutivas que tienen

en común el uso de las mismas pruebas (WCST, prueba de torre de Londres, de Hanoi) y el análisis de qué tanto se relacionan las tareas, examinadas en las pruebas, unas con otras. Pero los resultados de estos análisis presentan un bajo nivel de interrelación, y son estadísticamente no significativos; además de que tienden a presentar una serie de factores múltiples, más bien que una batería de tareas ejecutivas.

Una de las funciones ejecutivas más tratadas por la literatura científica es la inhibición (Logan 1985, Logan *et al.*, 1997; Casey *et al.*, 2002; Dreher y Berman, 2002; Durston *et al.*, 2002; Johnstone *et al.*, 2005; Schmajuk *et al.*, 2005), por su importancia cuando una tarea es terminada, cuando un objetivo ya no es relevante, cuando un error debe ser corregido y cuando se debe dirigir la atención a un estímulo sobre otro (Logan, 1985). También porque el control inhibitorio se ha postulado como función central de los lóbulos frontales (Dempster, 1992; Carlson *et al.*, 2004), en competencia (y complementación) con el control mnésico postulado tradicionalmente como centro ejecutivo por Shallice (1982), Baddeley (1996) y Goldman-Rakic (1996).

Sin embargo, algunas investigaciones han descartado la existencia de la inhibición como función ejecutiva con el argumento de que las diferentes formas de inhibición son el resultado de insuficiencias de la atención, pero no de mecanismos inhibitorios (Engle, 1995); cuya causa posible, de acuerdo a un modelo explicativo, es el debilitamiento en el grado de conexión entre los elementos de la memoria de trabajo que permite que se multiplique la tendencia de las respuestas preferentes inadecuadas, con la consecuente observación del incremento de la respuesta perseverativa (Kimber *et al.*, 1997).

Pero si algunos modelos parecen descartar la inhibición como una tarea ejecutiva, otros la ponen en el centro de la investigación de las funciones ejecutivas, como veremos, respaldados en que la inhibición es un fenómeno importante en los niveles cognoscitivo y conductual (Rieger 2000), y también para el desarrollo de las funciones cognitivas superiores (Diamond, 2002; Zelazo y Frye, 1998).

#### 3.4. La inhibición como una función ejecutiva

Miyake *et al.* (2000) escogen para su estudio sobre la unidad y diversidad de las funciones ejecutivas a la inhibición (además del cambio de tareas [shifting] y la

actualización y monitoreo de las representaciones de la memoria de trabajo [updating]) porque:

- a) Es postulada frecuentemente en la literatura científica como una función ejecutiva importante.
- b) Parece estar relativamente circunscrita, y ser una función de bajo-nivel (en comparación con la planeación, por ejemplo), lo que permite una definición operacional precisa.
- c) Existe un buen número de estudios de tareas cognoscitivas relativamente simples que utilizan la función inhibitoria.
- d) La inhibición está probablemente implicada en la ejecución de pruebas ejecutivas convencionales más complejas.

Algunas de las razones de Miyake *et al.* resultan difíciles de apoyar debido a la gran variedad e interrelación que la inhibición guarda con otras funciones ejecutivas así como con la memoria y la atención.

En este contexto, sin embargo, la distinción de Arbuthnott (1995) resulta útil. Arbuthnott distingue entre las relaciones de los objetos de la inhibición (información o respuesta inhibida) que pueden guardar con los objetos seleccionados (información o respuesta activada). De lo que resulta una Inhibición Lateral, cuyo funcionamiento se vale de las conexiones inhibitorias preexistentes entre los nodos compartidos en una red de trabajo asociativo; y la Auto-Inhibición, que hace al caso cuando un nodo es inhibido inmediatamente después de su activación. Esta última forma de inhibición sucede cuando el objeto de la inhibición es la unidad inmediatamente producida (una respuesta motora por ejemplo). Arbuthnott también nos sugiere que esta forma de inhibición subyace a la inhibición lateral.

El modelo de funcionamiento prefrontal representacionista de Wood y Grafman (2003) puede ayudarnos a comprender cómo esta forma de auto-inhibición subyace al funcionamiento cognoscitivo.

Distintos modelos de funcionamiento de la memoria operativa, atento y de funciones ejecutivas en particular, hacen hincapié en la importancia de inhibir estímulos, recuerdos, o bien objetivos no relevantes en los distintos procesos cognoscitivos.



Probablemente, el papel de la inhibición en estos procesos cognoscitivos, sea el de mantener una representación, entendida en términos de circuitos neuronales, de aquello que es relevante. Con ello, ayudaría al recuerdo y la atención a funcionar adecuadamente en cada situación. Sin embargo, el mantenimiento de una representación trae consigo la elaboración de una respuesta preferente. Sin la auto-inhibición, este proceso inhibitorio produciría una perseverancia cognoscitiva y una concomitante reiteración conductual. Todo lo cual no sería apropiado para un ser cognoscitivo si las circunstancias cambiaran.

Algunos estudios ontogénicos cognoscitivos hacen referencia a esta forma auto-inhibitoria. En la prueba A-no-B, los niños observan cómo se esconde un objeto deseado en uno de dos lugares que difieren sólo en su localización hacia la derecha o izquierda en relación uno con otro, y en seguida se motiva al niño a que vaya a buscar el objeto. El niño debe mantener en mente bajo qué escondite se encuentra el objeto, porque con cada prueba correcta, se le da el objeto, lo que refuerza su respuesta para buscar el objeto en el mismo sitio. Luego, se le muestra al infante que el objeto se va a esconder en el otro lugar de los dos disponibles, y el niño debe mantener en mente ahora el cambio, e inhibir la respuesta natural que se ha reforzado de buscar el objeto deseado en el escondite anterior. A la edad de 7½-8 meses, los niños son capaces de encontrar el objeto en el primer escondite, pero no son capaces de inhibir la respuesta reforzada cuando el objeto se cambia de escondite. Conforme van creciendo, los niños son capaces de mantener en mente más tiempo el lugar en que fue escondido el objeto.

Otra prueba, la de recuperación del objeto, permite observar la inhibición en niños. En ella, el objeto deseado es colocado al interior de una caja transparente con un solo orificio, que se sitúa arriba, en frente, o a los lados de la caja. El niño debe encontrar el acceso para recuperar el objeto, inhibiendo la respuesta natural y espontánea de tomarlo directamente, como si la caja no estuviera de por medio, a favor de una respuesta que le permita encontrar el orificio de entrada; debe calcular la distancia entre el objeto y la abertura; debe inferir el tamaño de la caja. Factores que a su vez se convierten en variables operables del experimento. Al principio, los infantes sólo pueden recuperar el objeto si están viendo por la abertura; pero conforme crecen, son capaces de recuperar el objeto aunque el orificio de acceso se encuentre fuera de su mirada, pero ven el objeto a través de una pared cerrada de la caja.

Si bien las pruebas descritas parecen tener sólo algunos rasgos en común, los niños mejoran en su ejecución aproximadamente a la misma edad, entre los 6 y 12 meses (Diamond, 2001). Pero aunque ya no cometen el error de A-no-B, todavía a la edad de tres años sí se equivocan en pruebas más complejas, como en la prueba de clasificación de cambio dimensional de la carta. En esta prueba se les muestra a los niños dos cartas que deben clasificar en bandejas de acuerdo a una sola dimensión de la imagen (p. ej. color). Luego de clasificar algunas cartas se les pide a los niños que cambien su criterio de clasificación por otra dimensión (p. ej. forma). A pesar del cambio de reglas, los niños perseveran en clasificar las cartas bajo el primer criterio que se les pidió, sin tomar en cuenta el nuevo; y sin importar que ya hayan clasificado antes bajo este nuevo criterio en otras ocasiones (Zelazo y Frye, 1998).

El desarrollo del control inhibitorio a temprana edad ha sido vinculado con algunas habilidades atribuidas a la teoría de la mente (Carlson y Moses, 2001; Carlson *et al.*, 2004). Otros estudios han reportado que el desarrollo de la inhibición como función ejecutiva para la regulación de procesos mentales que trabajan en conjunto en distintas tareas cognitivas, muestran una U invertida durante toda la vida (Williams *et al.*, 1999; Christ *et al.*, 2001; Bedard *et al.*, 2002). En este contexto, Barckley (2001) elaboró un modelo evolutivo de desarrollo de las funciones ejecutivas centrado en la inhibición. De acuerdo con Barckley, las funciones ejecutivas son formas evolucionadas de conducta-para-el-yo (self) cuya transformación va de la respuesta abierta o pública, a la respuesta encubierta o privada como un medio de autoregulación. Esto es un proceso resultado de la competición interpersonal que surge en las especies que viven en grupos. Lo que significa que el desarrollo del control inhibitorio, y por lo tanto de las funciones ejecutivas dependen de las exigencias sociales.

Por otra parte, el inventario breve de evaluación de las funciones ejecutivas (BRIEF por sus siglas en inglés), considera a la inhibición como un conjunto de funciones ejecutivas que se encuentran entre las funciones cerebrales básicas (fisiológicas, sensoriales, motoras, etc.) y las funciones metacognitivas (memoria de trabajo, planeación, etc.). Para el BRIEF, la inhibición hace posible el funcionamiento adecuado de los procesos atencionales, de memoria, de fijación de metas, al mismo tiempo que filtra la información sensorial y controla las respuestas reflejas del organismo (Gioia *et al.*, 2000)

Lo expuesto hasta ahora sobre la inhibición nos permite considerarla como uno de los elementos jerárquicos superiores de las funciones ejecutivas, junto con otros elementos, como la memoria de trabajo y la atención. Su desarrollo se observa en la ontogenia individual, de acuerdo con la literatura arriba citada, y podría tener fuertes relaciones con el surgimiento de habilidades complejas, como la teoría de la mente, y la cognición social.

### 3.5. La inhibición

De acuerdo con Aron (2007), la inhibición es una categoría que en neurociencias ha sido empleada para referir diversos procesos a nivel sináptico, de circuitos o de sistemas. Por lo que es común encontrar conceptos que empleen en alguno de estos sentidos la inhibición: inhibición refleja, inhibición de circuitos, inhibición de sistemas, inhibición descendente, inhibición postsináptica, inhibición lateral, inhibición conductual, inhibición motora, etc.

En general, los distintos modos de inhibición tienen como función principal la generación de un mecanismo de control cognitivo. Este control cognitivo, Aron (2007) lo llama también función ejecutiva. El control cognitivo está relacionado con conductas activas y/o voluntarias. Por ejemplo: en la atención, en la memoria, en el procesamiento emocional y en las respuestas motoras. En este sentido, la inhibición en el control cognitivo tiene una función lateral (véase más arriba inhibición lateral) de eliminar un contenido o un proceso cognitivos previos, que puede ser expresado a través de la conducta. Por lo que la inhibición en el control cognitivo tiene la función de retardar una respuesta ante un estímulo, de evitar la tentación, de gobernar la acción motriz y de controlar los impulsos.

De manera general Friedman y Miyake (2004), luego de un análisis de datos sugieren que existen al menos tres formas de inhibición que pueden ser identificadas: la inhibición de la respuesta preferente, la resistencia a la interferencia distractora y la resistencia a la interferencia proactiva. Mientras las dos resistencias a la interferencia son inhibiciones de tipo cognitivo, la inhibición de la respuesta preferente es motora. Del mismo modo, la inhibición de respuesta preferente y la resistencia a la interferencia distractora parecen estar relacionadas. Una forma también demostrada de inhibición motora es la que involucra emociones (Dillon y Pazzagalli, 2007).

En el análisis de Friedman y Miyake, la respuesta preferente es un proceso inhibitorio básico, que se evalúa a través de los paradigmas de stop-signal, Stroop y de movimientos sacádicos. Por otro lado, Aron *et al.* (2004) señalan que también el paradigma Go/NoGo ha sido empleado para medir la inhibición de respuesta preferente. En este contexto, la respuesta preferente es entendida como una respuesta dominante que se presenta ante determinados estímulos. Existen dos modelos neuropsicológicos para explicar la respuesta preferente: el neurocognitivo y el de competencia (Dillon y Pizzagalli, 2007). El de competencia advierte que en los paradigmas como stop-signal existe una competencia entre los procesos independientes go y stop, por lo que cuando alguno alcanza el umbral de disparo produce una respuesta preferente. Este modelo enfatiza la competencia entre procesos volitivos controlados y procesos reflejos preferentes.

El modelo neurocognoscitivo supone una interacción entre procesos ejecutivos frontales y respuestas de regiones corticales posteriores y subcorticales. Lo que significa que la ejecución adecuada en las tareas de estos paradigmas está fuertemente relacionada con habilidades ejecutivas para mantener, por ejemplo, el objetivo de la tarea en contra de respuestas preferentes (Dillon y Pizzagalli, 2007). Por lo cual, la inhibición puede ser considerada como un proceso que se inicia en una región o circuito cerebral (la corteza prefrontal) que tiene un efecto sobre otros procesos, éstos iniciados en otras regiones o circuitos del cerebro, la corteza posterior; estos efectos tienen que ver con la disminución de la actividad en esa corteza posterior (Aron, 2007).

Por otro lado, diversos estudios relacionan la inhibición con la corteza prefrontal dorso y ventrolaterales (Aron y Poldrack 2004; Li *et al.* 2006; Picton *et al.* 2007). Aron y Poldrack (2004), sugieren que inhibición, en este sentido, es una fórmula adecuada para medir el funcionamiento ejecutivo (entendido como control medida del control cognitivo; véase más arriba). Aventurándose un poco más en sus conclusiones, Li *et al.* sugieren que la activación prefrontal en tareas de inhibición, refleja un sustrato neuronal de inhibición de la respuesta independiente de otras funciones cognitivas y afectivas.

Lo hasta ahora expuesto en relación a la inhibición, permite suponer por lo menos dos cosas: 1) existen procesos cerebrales que corresponden a la inhibición; y, 2) que pueden ser investigados con paradigmas específicos, como Go/NoGo y stop-signal. Sin embargo,

también abre la pregunta sobre la funcionalidad de la inhibición en la conducta global del organismo.

Al interior del modelo de funciones ejecutivas que hemos inferido es posible suponer un nivel jerárquico superior para la inhibición. Porque aparentemente, la activación de la región cerebral asociada con la inhibición corresponde a la que se relaciona con las funciones ejecutivas en general, por un lado. También, parece subyacer a procesos cognitivos complejos en diversos niveles (desde la atención selectiva hasta el monitoreo de una conducta motora y emocional), por lo que podría ser considerada como una función básica del funcionamiento ejecutivo. En este sentido, la inhibición es un componente central del funcionamiento ejecutivo porque permitiría la realización adecuada de conductas flexibles, intencionales y dirigidas a un objetivo, en oposición a las conductas reflejas, impulsivas como consecuencia de la estimulación sensorial.

La inhibición ha sido también relacionada con la conducta emocional, desde el hipotético componente psicofisiológico denominado inhibición conductual (Moheler *et al.* 2006) hasta su derivación con el control emocional (Gross, 1998). La evaluación de información emocional relevante en situaciones sociales tiene un papel central para el control emocional y la elección de respuestas sociales adecuadas. Bajo esta idea, la inhibición conductual supone que la forma de controlar la experiencia emocional desde la niñez, determina el funcionamiento social (en términos de aproximación o alejamiento) del adulto (Scholten *et al.* 2006) y que de hecho se relaciona con desórdenes afectivos (Moheler *et al.* 2006).

Shafritz *et al.* (2006) reportaron que la inhibición en tareas con estímulos emocionales (caras) activa la corteza prefrontal pero en su porción inferior/insular, a diferencia de la inhibición en tareas con estímulos no emocionales que activa las regiones dorsal y ventrolateral. En esta misma línea Sakagami *et al.* (2006) señalan que la inhibición está relacionada con las vías de procesamiento dorsal y ventral visuales, de modo que la ruta dorsal (parieto-frontal) comprende una manera automática de inhibición motora, mientras que la ruta ventral (temporo-frontal) está más relacionada con la inhibición conductual.

Esta información es relevante, porque nos permite observar que, si bien la corteza prefrontal sustenta los procesos inhibitorios, funciona de manera diferente cuando se trata

de tareas motoras, implicadas en los paradigmas de inhibición, de cómo funciona cuando se trata de la inhibición conductual, sobre todo cuando se trata de estímulos emocionales.

Por otro lado, los componentes de potenciales relacionados a eventos relacionados con la inhibición son la onda N2 y P3. Bokura *et al.* (2001) reportaron que en el paradigma go/nogo, la onda N2 fue observada sólo para la respuesta nogo con distribución frontocentral derecha en el cuero cabelludo (véase también, Nieuwenhuis *et al.*, 2003). La onda P3 para la respuesta nogo tuvo mayor latencia y amplitud, que la onda P3 go; además, la distribución topográfica del componente P3 nogo fue más bien anterior, mientras que el P3 go tenía una localización centroparietal. Este mismo patrón de PREs fue observado por Kok *et al.* (2004) en un paradigma de stop signal.

### 3.6. Disfunciones ejecutivas en la esquizofrenia

El daño en las funciones ejecutivas de sujetos esquizofrénicos está bien documentado en la literatura científica (Mahurin *et al.*, 1998). Los sujetos tienen problemas para la identificación de objetivos, la organización flexible, el seguimiento de tareas, la planeación y el uso de estrategias (Reading, 1991; Hutton *et al.*, 1998; Mohamed *et al.*, 1999; Heydebrand *et al.*, 2004). Hutton *et al.* (1998) señalan que los sujetos esquizofrénicos, en pruebas de memoria tienen un desempeño peor en tareas de recuerdo espontáneo que en tareas de memoria verbal, lo que sugiere que se debe a daños en la función ejecutiva de planeación (véase también, Joyce *et al.*, 2002). Mohamed *et al.*, encontraron que el seguimiento de una tarea (secuenciación), la organización de estrategias y la flexibilidad para cambiarlas estaban dañadas en sujetos en primer episodio de esquizofrenia con relación a la ejecución de sujetos normales. Bilder *et al.* (2000) reportan que este daño, aunque real, es menos severo que los deterioros de la memoria y la atención. De hecho, un estudio reciente muestra que en los primeros cinco años de inicio de la patología, los sujetos esquizofrénicos conservan cierto grado de sus funciones ejecutivas (Atbasoglu *et al.*, 2005)

En otro estudio importante se descubrió que los sujetos en primer episodio psicótico iniciaban las respuestas a las tareas (prueba de WCST) con mayor prontitud que los sujetos control, pero las terminaban en el mismo tiempo relativo; en tanto que los sujetos esquizofrénicos en otra etapa de la enfermedad (crónica), iniciaban las pruebas al mismo

tiempo que los sujetos control, pero mostraban un desempeño más lento en relación a movimientos subsecuentes que los controles (Pantelis *et al.*, 1999).

El disminuido desempeño en pruebas de funciones ejecutivas de los sujetos esquizofrénicos, y la suposición teórica de que la región cerebral que se encarga de la ejecución y coordinación de estas funciones es la corteza prefrontal (Miller, 2000), hace suponer un deterioro evidente de esta región cerebral en los sujetos esquizofrénicos. Las tecnologías de imagen cerebral contemporáneas han permitido comprobar esta relación. En efecto, de acuerdo con algunos estudios (Ragland *et al.*, 1998; Riehemann *et al.*, 2001) la zona cerebral comprometida con la flexibilidad cognoscitiva y la planeación en sujetos esquizofrénicos, es la corteza prefrontal lateral. Un patrón de bajo flujo sanguíneo en las áreas prefrontales (dorsolateral y orbital), en contraste con una alto flujo en el tálamo y cerebelo ha sido descubierto también con estudios de imagen cerebral en sujetos esquizofrénicos en estado de reposo, con los ojos cerrados y sin instrucción sobre ninguna actividad mental (condición llamada *pensamiento silente episódico aleatorio* [Kim *et al.*, 2000]). Como consecuencia, ahora es bien aceptada la conjetura del deterioro en el neurodesarrollo de la región prefrontal (y la región medial temporal) de sujetos esquizofrénicos, con el consecuente alargamiento de los ventrículos laterales (Lawrie y Abukmeil, 1998).

Por otra parte, este deterioro neurocognoscitivo de pacientes con esquizofrenia tiende a disminuir con terapias farmacológicas. Así pues, el efecto de los antipsicóticos mejora las disfunciones ejecutivas, generando un efecto de recuperación duradero en pacientes con esquizofrenia (Green *et al.*, 2000). Una notoria diferencia existe entre los antipsicóticos de primera y de segunda generaciones: los de segunda generación (risperidona, olanzapina, zipracidona) han demostrado tener un mejor efecto en las disfunciones cognoscitivas comparado con los de primera generación (haloperidol).

Comparativamente, en pacientes esquizofrénicos crónicos, tanto el haloperidol como la risperidona mostraron un efecto de mejora neurocognoscitivo permanente (Green *et al.*, 2000; Harvey *et al.*, 2003; Keefe *et al.*, 2004). En cambio, en sujetos con primer episodio psicótico, el efecto del tratamiento con olanzapina (Keefe *et al.*, 2004) y risperidona (Harvey *et al.*, 2003) fue más efectivo. En términos generales, Keefe *et al.* (2006) mostraron que tras 52 semanas de tratamiento farmacológicos con olanzapina,

risperidona y haloperidol, había una mejora neurocognoscitiva generalizada en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, los pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos de segunda generación mejoraron significativamente en los dominios de: funciones ejecutivas, aprendizaje/memoria, velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo verbal, memoria visoespacial y las funciones motoras; mientras que los pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación sólo mostraron mejoras en el dominio aprendizaje/memoria (Keefe et al., 2006).

### 3.7. Control inhibitorio en la esquizofrenia

En su vida cotidiana, los sujetos esquizofrénicos a menudo tienen dificultad para enfocar la información relevante; y no pueden ignorar detalles sin importancia. Por lo que presentan una conducta impulsiva, de movimientos corporales desordenados y excesivos, y en algunos casos estados catatónicos. En pruebas cognoscitivas, los sujetos tienen dificultades para inhibir respuestas a estímulos. Lo que implica que en contextos sociales, a los sujetos esquizofrénicos les resulta difícil mantener la atención sobre un problema y por lo tanto resolverlo; todo lo cual redundaría en un aprendizaje poco funcional de habilidades sociales (O'Carroll, 2000).

La prueba neuropsicológica de funciones ejecutivas más utilizada para medir la inhibición en la esquizofrenia es la de interferencias de Stroop de palabras y colores, por las anormalidades de la atención y de lenguaje que presentan los sujetos esquizofrénicos (Andreasen, 1994). En esta prueba, a los sujetos se les muestra un grupo de palabras de colores que coinciden en nombre y color de la tinta (p. ej. ROJO en tinta roja), y otro en el que no coinciden (p. ej. ROJO en tinta amarilla). El primer grupo de palabras se presenta y se pide al individuo que verbalice la palabra; en el entendido de que hay congruencia entre palabra y color de tinta. Luego, se le pide al sujeto que diga el color de la tinta, sin hacer caso de la palabra; en el entendido de que hay una incongruencia entre palabra y color de tinta. Aunque la prueba de Stroop suele medir la flexibilidad cognoscitiva, la capacidad para cambiar, la atención selectiva, de resolución de conflicto entre otras funciones, su correcta realización depende de que los sujetos sean capaces de inhibir una respuesta espontánea (MacLeod, 1991 para revisión histórica de la prueba).



Otra prueba utilizada frecuentemente para medir la inhibición es la de Go/NoGo. En esta prueba los sujetos deben inhibir una respuesta espontánea o aprendida a partir de la identificación de dos estímulos: de que responda (Go) a cualquier número del 1 al 9, con excepción del 3 por ejemplo (NoGo), en cuyo caso el sujeto debe inhibir la respuesta. En una segunda etapa, se invierte la tarea, esperando que el condicionamiento anterior produzca una respuesta preferente para inhibir. Aquí, generalmente la respuesta o su inhibición es motora (apretar un botón) y no verbal.

Debido a las tareas cognoscitivas que implican este tipo de pruebas, se ha relacionado su ejecución con la actividad de algunas regiones cerebrales en sujetos normales, como son el cíngulo anterior en su porción rostral, la corteza premotora, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza frontal posterior inferior derecha, el giro frontal medio e inferior, la ínsula anterior, la región límbica frontal y el lóbulo parietal inferior (Ford *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2006).

Como ya se mencionó, se han identificado algunos componentes específicos en la forma de las ondas de potenciales relacionados con eventos que cambian durante la inhibición, particularmente los componentes N2 y P3 (Bokura *et al.*, 2001; Lavric *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2005). En sujetos esquizofrénicos se ha observado una alteración en los registros de estos componentes, así como la baja actividad de las regiones involucradas del cíngulo anterior y la corteza prefrontal principalmente, en estudios asociados al control inhibitorio en sujetos esquizofrénicos (Kiehl *et al.*, 2000; Laurens *et al.*, 2003).

Kiehl *et al.* (2000) reportaron que observaron una menor amplitud de la onda N2 frontocentral en sujetos esquizofrénicos, en comparación con sujetos controles para la respuesta nogo. Del mismo modo, la onda P3 centroparietal mostró una amplitud menor en sujetos esquizofrénicos en comparación con sujetos normales para la respuesta go.

Un rasgo en común que comparten estos estudios, es el tipo de estímulo con que hacen pruebas y toman registros de imagen o de actividad electrofisiológica en sujetos esquizofrénicos. Por otro lado, recientemente Schulz *et al.*, (2007) demostraron que la adaptación emocional de la tarea original go/nogo preservaba los constructos neuropsicológicos básicos de la versión original en sujetos sanos. Posiblemente, la versión emocional podría “no sólo proporcionar una medida de inhibición conductual, sino también de la modulación emocional de esta inhibición” (Schulz *et al.*, 2007 pp. 152).

Hasta donde sabemos, no se ha presentado un estudio sobre control inhibitorio en sujetos esquizofrénicos con estímulos faciales emocionales. Esta investigación tuvo como intención realizar un estudio de esta naturaleza.

#### **4. Electrofisiología de la inhibición de la respuesta en una tarea Go/NoGo**

##### 4.1. Potenciales relacionados con eventos

Las técnicas de neuroimagen para investigar la dinámica cerebral en la esquizofrenia incluyen el electroencefalograma (EEG), los potenciales relacionados con eventos (PRE), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la imagen de resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de un solo positrón (SPECT). Las técnicas que proporcionan una buena resolución espacial (tomografía PET, SPECT y la imagen fMRI) no proporcionan sin embargo una adecuada resolución temporal cuando se trata de procesos que duran milisegundos. Al contrario, la técnica de los PREs tiene la ventaja de resolución temporal para capturar los procesos que duran milisegundos. Además, los PREs tienen la ventaja de ser una técnica no invasiva de investigación de los procesos cerebrales y, como describiremos en seguida, permite el análisis de respuestas y no respuestas como es el caso de nuestro paradigma experimental.

La técnica de los PREs ha sido una herramienta muy empleada por los neurocientíficos cognoscitivos en la exploración de diversos procesos cerebrales. Los PREs son fluctuaciones en el voltaje del EEG ocasionados por eventos particulares externos (sensoriales) o internos (cognitivos, motores) [Coles y Rugg, 1995]. Los PREs son el resultado de la reorganización sincrónica parcial de la actividad cerebral continua o espontánea (Lopes da Silva, 2005). Se cree que por sus características de baja frecuencia y relativa larga duración los potenciales postsinápticos son los que pueden sincronizarse originando los PREs (Fabiani, Gratton y Federmeier, 2007; Luck, 2005).

Generalmente los PREs se denominan en función de la onda, pico o componente que representa. La categoría de *componente* refiere un segmento del registro del EEG afectado por un tratamiento experimental determinado que expresa los procesos cerebrales subyacentes. Es decir que los componentes son ondas que covarían en respuesta a manipulaciones experimentales (Fabiani, Gratton y Federmeier, 2007).

De acuerdo con esto, los componentes PREs se definen conforme a su polaridad, latencia, topografía y sensibilidad (Luck, 2005). La polaridad puede ser positiva o negativa;

la latencia representa el momento de aparición desde el evento experimental; la distribución en el cuero cabelludo refiere la probable (pero no clara y precisa) fuente de origen, relacionada con la funcionalidad del área cerebral inmediatamente debajo del electrodo o conjunto de electrodos donde se presenta el componente; la sensibilidad al tratamiento constituye la función psicológica supuesta que es manipulada experimentalmente.

Por otra parte, la clasificación más ampliamente aceptada de los componentes PREs es exógenos o tempranos y endógenos o tardíos. Exógeno describe el cambio causado por eventos externos que afectan la actividad cerebral espontánea interna; en este sentido, los componentes con latencia menor a 100 ms representan el procesamiento sensorial del tratamiento experimental. Endógenos refiere los procesamientos cognoscitivos que involucran tanto el estímulo, la tarea o la combinación de ambos.

Nos gustaría dar una descripción prolija de los componentes PREs reportados en la literatura. Sin embargo, no limitaremos sólo a aquellos que analizaremos en nuestro experimento.

#### 4.2. Componentes tarea Go/NoGo

La tarea Go/NoGo generalmente involucra sólo dos estímulos blanco, a uno de los cuales hay que responder (estímulo Go,) mientras que al otro no (estímulo NoGo). A los participantes se les pide que respondan tan rápido como puedan y tratando de no equivocarse (generalmente presionando una tecla de respuesta) sólo cuando se presente un estímulo Go; la inhibición de la respuesta es medida por la habilidad de contener la respuesta a los estímulos NoGo. La proporción de los estímulos Go generalmente es mayor que para los estímulos NoGo, para formar una tendencia para responder preferentemente a los estímulos frecuentes, incrementando por lo tanto el esfuerzo necesario para inhibir para contener adecuadamente la respuesta ante los estímulos NoGo.

##### 4.2.1. Componentes atencionales

Nuestro paradigma Go/NoGo emocional requiere la atención tanto a los estímulos Go como a los NoGo. Los componentes N100 y P200 son considerados como índices de la atención selectiva temprana, y de la memoria sensorial que sigue a la presentación del estímulo. El componente N100 (N1), con pico máximo entre los 150-200 ms representa la

respuesta de orientación; pero también está involucrado en la clasificación del estímulo, como si este proceso que refleja el N1 tomara la decisión de procesar posteriormente la información, o ignorarla (Fabiani, Gratton y Federmeier, 2007).

El voltaje del componente N1 refleja las características del estímulo (luminosidad, ángulo de presentación), así como con la frecuencia de presentación de los estímulos (a interestímulos iguales decremента; a mayores recursos atencionales incrementa) [Hillyard et al., 1998]. En este sentido, puede ser que el N1 represente un mecanismo de discriminación empleado en la atención del área espacial (Vogel y Luck, 2000). Por otra parte, los generadores del N1 podrían ser regiones de toda la corteza de asociación, incluso frontales (Clark, Fan e Hillyard, 1995).

El componente P200 (P2), con pico máximo entre los 150-260 ms está ligado al componente N1 de respuesta de orientación, y podría representar la inhibición de la entrada sensorial para el procesamiento posterior. El voltaje de P2 depende de la aparición del estímulo blanco y de la frecuencia de este estímulo. Asimismo, en paradigmas que emplean estímulos de características simples, el componente P2 puede observarse en regiones anteriores, pero es difícil de detectar en regiones posteriores (Luck, 2005).

En paradigmas que emplean estímulos faciales, ha sido descrito un componente con latencia parecida a P2 que aparece en sitios centrales de la línea media con pico máximo entre los 150-220 ms. Se ha denominado a este componente *potencial positivo del vértex* (VPP). Este componente se considera un dipolo del componente negativo de topografía temporo-occipital que aparece preferentemente ante estímulos faciales (N170, que será descrito más adelante) [Joyce y Rossion, 2005].

#### 4.2.2. Componentes de reconocimiento e inhibición

Después de la atención, nuestro paradigma Go/NoGo emocional requiere el reconocimiento de la configuración del estímulo. Los PREs asociados con este proceso cognoscitivo son dos principalmente N200 y P300.

##### a) GO

El componente N200 (N2) es generado por el estímulo frecuente Go y representa un complejo de orientación hacia el estímulo blanco (Debatisse et al., 2005). Este componente

tiene un pico máximo entre los 220-300 ms (Luck, 2005). El voltaje de este componente depende en gran medida de la frecuencia del estímulo. Así pues, mientras más periódico sea el estímulo, menor será la amplitud de este componente.

Por otra parte, debido a la instrucción de nuestra tarea, el proceso que refleja el componente N2 podría estar asociado con una comparación de las características esperadas del estímulo, en el que intervienen procesos post-atencionales de memoria (Fabiani, Gratton y Federmeier, 2007). La posible fuente de este componente es la corteza del cíngulo (Debatisse et *al.*, 2005), y la modalidad sensorial del paradigma. Su distribución por lo tanto es frontocentral.

El componente P300 (P3) tiene una latencia un pico máximo entre los 400-600 ms. En los estímulos frecuentes Go, este componente tiene una distribución centro parietal. Debido a que está ligado al componente N2, el voltaje de P3 depende de la periodicidad del estímulo blanco, y del proceso cognoscitivo asociado (Fabiani, Gratton y Federmeier, 2007).

Así, P3 podría reflejar el proceso de cierre o actualización de las características esperadas en el estímulo, representando el reconocimiento y respuesta al estímulo. Existen al menos dos modelos teóricos que intentan explicar el proceso que manifiesta este componente (véase más arriba apartado 3.2). Ambos apuntan hacia un proceso de memoria y selección de respuesta como reflejo de este componente. La fuente probable de P3 es la corteza del cíngulo, y alguna región más frontal (Debatisse et *al.*, 2005).

#### b) NO-GO

Sin embargo, en nuestro paradigma el comportamiento de los componentes N2 y P3 es distinto para la inhibición de los estímulos infrecuentes NoGo.

Como ya mencionamos, ante estímulos infrecuentes, el voltaje del componente N2 se incrementa. En nuestra tarea, el estímulo NoGo representa un factor de infrecuencia. Por lo tanto, el estímulo NoGo representa una desviación o conflicto con lo esperado, incrementando el voltaje de N2, y disminuyendo la latencia. Sin embargo, su distribución en el cuero cabelludo es la misma que ante los estímulos frecuentes (Fabiani, Gratton y Federmeier, 2007).

El componente P3 presenta cambios en su voltaje y en su latencia. Por otra parte, la distribución también cambia, exhibiendo una actividad más frontalizada. En este caso, la actividad frontalizada refleja los requerimientos de inhibición del estímulo infrecuente. Así, la actividad de reconocimiento manifestada en el componente P3 parietal está presente en el estímulo infrecuente; pero la actividad frontal aparece sólo en el caso de los estímulos infrecuentes (Johnstone et al., 2005).

#### 4.2.3. Componentes de procesamiento sensorial del estímulo

La modalidad de los estímulos empleados en nuestro paradigma determina la aparición de dos componentes relacionados con el procesamiento de objetos y de caras. Los PREs asociados con estos procesos son el P100 y el N170.

El componente P100 (P1) tiene un pico máximo a los 100-150 ms en regiones occipitales. Aparece indiscriminadamente ante estímulos visuales. Su voltaje depende del contraste del estímulo, así como de su dirección espacial y del estado de activación (arousal) del participante (Vogel y Luck, 2000). P1 podría reflejar la activación generalizada de la corteza extraestriada.

El componente N170 tiene un pico máximo entre los 150-200 ms en regiones temporales y occipitales. Aparece selectivamente ante estímulos faciales. Su voltaje depende del contraste del estímulo, así como de su dirección espacial; de la posición (invertida o no invertida), del contenido emocional y de la familiaridad (Eimer, 2000; Blau et al., 2007). Es probable que N170 refleje la activación selectiva del giro fusiforme, que ha sido postulado como área de procesamiento facial.

Debido a que nuestro paradigma emplea estímulos de la misma modalidad como frecuentes (Go) e infrecuentes (NoGo), la aparición de estos componentes es constante.

#### 4.3. Análisis de la diferencia entre PREs

Una herramienta de análisis complementaria entre los estímulos frecuentes e infrecuentes, es la sustracción. Esta operación podría reflejar el efecto de inhibición presente entre los estímulos infrecuentes y frecuentes. El análisis supone que los parámetros de voltaje y latencia de los estímulos infrecuentes son mayores que de los estímulos frecuentes. Así, la diferencia entre los procesos involucrados tanto para procesar

estímulos frecuentes e infrecuentes, podría ser de utilidad para medir el proceso de inhibición.

Al resultado de esta sustracción le llamaremos *potencial diferencia*.

## **5. Planteamiento del problema**

La esquizofrenia se caracteriza por disfunciones cognoscitivas relacionadas con la memoria, la atención y las funciones ejecutivas.

Sin embargo, los pacientes con esquizofrenia también tienen dificultades para el reconocimiento de estímulos emocionales y para regular sus respuestas conductuales ante ellos. Las regiones cerebrales asociadas con estas alteraciones son la amígdala y el estriado ventral, la corteza prefrontal y el cíngulo anterior.

Asimismo, diversos estudios han demostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen deficiencias en el control inhibitorio. El control inhibitorio es decisivo para los distintos procesos implicados en las funciones ejecutivas. Se relaciona con diferentes grados de control de la conducta y con la regulación de las funciones cognoscitivas, por lo que su deficiencia se suele vincular con trastornos del desarrollo cognoscitivo y de la conducta social.

Las regiones cerebrales asociadas con estas alteraciones son la corteza del cíngulo anterior, la corteza prefrontal dorsolateral, el núcleo caudado y la región inferior del lóbulo parietal.

Así, por una parte se ha estudiado las alteraciones de procesamiento emocional en la esquizofrenia. Por otro lado, el control inhibitorio en la esquizofrenia. Pero hasta donde sabemos la relación entre control inhibitorio y procesamiento emocional no ha sido estudiada en la esquizofrenia.

Recientemente se ha postulado que en sujetos sanos la tarea Go/NoGo emocional preserva los mismos procesos que la versión no emocional.

Los procesos de control inhibitorio son importantes para el desempeño social adecuado, principalmente cuando se trata de estímulos sociales aversivos, como las expresiones faciales de enojo. Por lo tanto, la respuesta apropiada en contextos sociales parece ser una medida importante de recuperación y estabilidad de los pacientes con esquizofrenia.

En este estudio se investigó la respuesta preferente y los componentes de los PREs asociados con estímulos faciales emocionales y estímulos no emocionales en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos.

Las preguntas que guiaron nuestra investigación fueron:



¿Existe una alteración de inhibición en una tarea Go/NoGo emocional en pacientes con esquizofrenia?

¿Hay diferencias en la inhibición entre los estímulos emocionales y no emocionales?

¿Se verán afectados los componentes de los PREs N2 y P3 asociados con la inhibición no emocional?

¿Se verán afectados los componentes de los PREs de media latencia, N1 y P2, asociados con procesos de atención?

¿Se verán alterados los componentes de los PREs asociados con el procesamiento del estímulo visual facial P1 y N170?

### 5.1. Objetivo general

El objetivo del proyecto fue estudiar las alteraciones de inhibición de la respuesta preferente ante estímulos visuales emocionales y no emocionales en pacientes esquizofrénicos en comparación con sujetos sanos.

### 5.2. Objetivos específicos

Conductuales:

Determinar las diferencias en la ejecución conductual en cuanto al número de aciertos, número de omisiones y tiempo de reacciones (TR) en el reconocimiento; así como número de aciertos y número de respuestas incorrectas (falsos positivos) en la inhibición de la respuesta preferente en una tarea Go/NoGo emocional en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos.

Establecer si existen diferencias conductuales entre estímulos emocionales y estímulos no emocionales en cuanto al número de aciertos, número de omisiones y tiempo de reacción (TR) en el reconocimiento; así como número de aciertos y número de respuestas incorrectas (falsos positivos) en la inhibición de la respuesta preferente.

Electrofisiológicos:

Determinar las diferencias en la amplitud y latencia de los PREs asociados al reconocimiento (N1, P2, N2 y P3 anteriores; P1 y N170 posteriores); así como en los

componentes PREs asociados con la inhibición (N2 y P3) en una tarea Go/NoGo emocional en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos.

Establecer las diferencias en la amplitud y latencia de los PREs asociados al reconocimiento de estímulos no emocionales y emocionales (N1, P2, N2 y P3 anteriores; P1 y N170 posteriores); así como en los componentes PREs asociados con la inhibición (N2 y P3).

Señalar las diferencias entre las condiciones de inhibición (NoGo) y reconocimiento (Go) en la amplitud y latencia de los PREs involucrados en una tarea Go/NoGo emocional (N1, P2, N2, P3, P1, N170) en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos.

### 5.3. Hipótesis general

Observaremos que los pacientes con esquizofrenia en comparación con un grupo de sujetos sanos tendrán una ejecución y actividad electrofisiológica deficientes en una tarea de inhibición de la respuesta preferente ante estímulos visuales, visuales faciales y faciales emocionales.

### 5.4. Hipótesis específicas

Conductuales:

En la respuesta preferente, la ejecución conductual de los pacientes con esquizofrenia y los sujetos control será semejante en cuanto al número de aciertos, número de omisiones y tiempo de reacción (TR).

En las tareas con estímulos faciales, y estímulos faciales emocionales los pacientes con esquizofrenia tendrán un menor número de respuestas correctas, mayor número de omisiones y mayor tiempo de reacción en comparación con los sujetos sanos.

En la inhibición de respuesta preferente, en todas las tareas los pacientes con esquizofrenia tendrán un menor número de respuestas correctas, mayor número de omisiones y mayor tiempo de reacción en comparación con los sujetos sanos.

Electrofisiológicas:

En respuesta preferente, la amplitud y latencia de los componentes PREs N1, P2, N2 y P3 en regiones frontales, centrales y parietales, no será diferente entre el grupo de pacientes con esquizofrenia y el grupo de participantes sanos.

En la respuesta preferente, la amplitud del componente P1 en regiones occipitales será mayor; y el voltaje del componente N170 en regiones temporales y P2 en regiones centrales será menor para el grupo de pacientes con esquizofrenia en comparación con los sujetos sanos.

En la inhibición de la respuesta preferente, observaremos que la amplitud de los componentes PREs N1, P2, N2 y P3 de los pacientes con esquizofrenia será menor que los sujetos control; la latencia de estos componentes será semejante entre ambos grupos.

En la inhibición, la amplitud del componente P1 en regiones occipitales será mayor; y el voltaje del componente N170 en regiones temporales y P2 en regiones centrales será menor para el grupo de pacientes con esquizofrenia en comparación con los sujetos sanos.

La amplitud pero no la latencia de los componentes de los PREs P2 en regiones centrales y N170 en regiones temporales será mayor para estímulos faciales no emocionales que para estímulos emocionales.

La latencia de los componentes de los PREs P3 frontales será menor para los estímulos no emocionales y faciales no emocionales que para los estímulos faciales emocionales.

Sólo la amplitud pero no la latencia del potencial diferencia (NoGo-Go) de los componentes N2 y P3 frontales, centrales y parietales será menor para los pacientes con esquizofrenia en comparación con los sujetos sanos en todas las tareas.

## **6. Método**

### **6.1. Sujetos**

La muestra fue conformada por pacientes esquizofrénicos hombres, de tipo paranoide, evaluados de acuerdo a la escala DSM-IV, en una entrevista clínica detallada y con una revisión de su historial médico que incluía una descripción de sus alteraciones premórbidas. Todos los pacientes estaban controlados y en tratamiento durante el estudio. El tiempo de enfermedad desde la primera admisión era menor a 6 años. La edad promedio

de los pacientes estaba en el rango de 20-40 años. Su nivel de escolaridad en promedio fue de 9 años. Todos los participantes vivían en la zona metropolitana de Guadalajara.

Los pacientes con esquizofrenia fueron seleccionados de la consulta externa del Centro Comunitario de Salud Mental No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicado en Zapopan Jalisco.

Los criterios de no inclusión fueron: el diagnóstico de algún desorden cerebral orgánico; retardo mental; registro histórico de daño cerebral traumático y dependencia de alcohol o el uso de alguna droga.

Los sujetos controles fueron reclutados en número equivalente a la muestra de pacientes, pareados por edad, género y nivel educativo. Todos vivían en la zona metropolitana de Guadalajara. No tenían historial clínico de enfermedades o traumas neurológicos y psicopatológicos; tampoco tenían antecedentes psicopatológicos familiares; no tenían dependencia de ninguna sustancia adictiva.

**Tabla 4.**  
**Características de todos los participantes**

<b>Características</b>	<b>Pacientes Esquizofrénicos</b>	<b>Participantes Control</b>	
Edad	28.27 (D. E. 6.5)	28.75 (D. E 6.06)	t = -0.155 p= 880
Escolaridad	11.58 (D. E. 3.36)	11.83 (D. E 3.71)	t = -0.153 p= 881
Dosis de Med. (en eq. Mg. CPZ)	229.16 (D. E. 209.39)	-----	
Años de Enfermedad	4.16 (D. E. 2.36)	-----	
BPRS	28.41 (D. E 5.53)	-----	
Síntomas positivos PANSS	10.58 (D. E 3.82)	-----	
Síntomas negativos PANSS	15.75 (D. E 3.98)		
Sintomatología general PANSS	23.91 (D. E 3.80)		

Como criterios de exclusión para dos pacientes esquizofrénicos fue: ventanas de análisis insuficientes por parpadeo excesivo. Sus respectivos pares controles también fueron apartados.

Para la evaluación de los síntomas positivos y negativos de los pacientes con esquizofrenia, se aplicaron las escalas de evaluación psiquiátrica breve BPRS (Overall y Gorham, 1962) y de síndrome positivo y negativo PANSS (Kay, Fiszbein y Opler, 1987).

La escala BPRS consiste de 9 ítems de síntomas de psicopatología generales, 5 de síntomas positivos y dos de síntomas negativos. La evaluación de cada ítem tiene un rango de 1 (ausente) hasta 7 (severo), lo que en suma total podría dar una puntuación que va de los 16 a los 112 puntos. Un paciente con esquizofrenia obtienen en promedio 33 puntos (Brown, 2003).

La escala PANSS contiene 16 ítems de psicopatología generales, 7 de síntomas positivos y 7 de síntomas negativos. La evaluación de cada ítem tiene un rango de 1 (ausente) hasta 7 (severo), lo que sumado podría dar una puntuación total de 30 a 210 puntos. Generalmente se presentan por separado cada conjunto de ítems. Un paciente con esquizofrenia obtiene como media 91 puntos (Brown, 2003).

El proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, y del Comité de Ética del Instituto de Neurociencias (ver anexo).

Tanto los pacientes con esquizofrenia como los sujetos sanos firmaron una carta de consentimiento para participar, una vez que se les hubo explicado el procedimiento de la investigación.

## 6.2. Tarea

Los sujetos fueron sentados ante el monitor de una computadora a 60 cm de distancia.

La tarea era un paradigma Go/NoGo.

A los participantes se les presentó en el centro del monitor un estímulo con una duración de 500 ms ante el cual los sujetos debieron emitir o inhibir una respuesta; seguido de un intervalo sin estímulo que duraba 1000 ms. Todo lo cual constituyó un ensayo. El fondo de la pantalla siempre fue negro.

En la condición control de estímulos neutros emocionalmente (OB) los estímulos visuales fueron tomados de la categoría neutra del IAPS (Lang et al.,1997). Los participantes respondieron ante el estímulo frecuente presionando la tecla (1) del teclado numérico, y no responder ante el estímulo infrecuente. La tecla (1) fue la única tecla con la que el sujeto tuvo contacto durante la tarea.

Una segunda condición control de género (GE), el estímulo consistió en caras sin expresión emocional. Los participantes respondieron ante caras de género femenino, y no respondieron ante caras de género masculino.

En la condición de alegría (AL), los sujetos respondieron cuando apareció en la pantalla la expresión facial que representa una emoción de enojo, pero no respondieron ante caras de alegría.

En la condición de enojo (EN), los sujetos respondieron cuando apareció en la pantalla una cara de alegría, pero no respondieron cuando apareció una cara de enojo. Para estas tres últimas condiciones, se utilizarán las expresiones faciales de alegría y enojo, respectivamente de la serie de Ekman y Friesen (1976 [fig 1]).

De esta forma, los estímulos estuvieron agrupados en tareas que serán presentadas contrabalanceadamente, con un 70% de estímulos frecuentes (respuesta) y 30% de estímulos infrecuentes (no respuesta). Cada tarea tenía de 250 ensayos.

Se registraron los indicadores conductuales de número de aciertos, número de omisiones y tiempo de reacción para los estímulos frecuentes solamente. Numero de inhibiciones correctas y de falsos positivos para los estímulos infrecuentes.

### 6.3. Registro electrofisiológico

Se registró la actividad electroencefalográfica (EEG) sincronizada con el inicio del estímulo en las derivaciones Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz y Pz de acuerdo con el sistema internacional 10/20, con un electroencefalógrafo digital Medicid 5 con filtros en 1 y 50 Hz, a una frecuencia de muestreo de 250 Hz. Se utilizó como referencia los lóbulos de las orejas cortocircuitadas. La línea base se determinó según el promedio de la actividad electroencefalográfica previa al estímulo de 200 ms. Para cada sujeto se llevó a cabo la promediación de las señales de cada condición y tarea para

obtener los potenciales relacionados con eventos (PREs). Se analizaron la amplitud y latencia de los componentes N1 y P2, N2 y P3, P1 y N170 de manera individual.



Fig. 1. Ejemplo de presentación de estímulos de la tarea. La diferencia entre tareas son el tipo de estímulos: Imágenes de IAPS, Caras neutras de hombre y mujer, Caras con expresión emocional de Alegría o Enojo de la serie de Ekman y Friesen.

#### 6.4. Análisis estadístico de datos

Se realizaron análisis no paramétricos, U de Mann Whitney y Wilcoxon para evaluar las diferencias en el número de respuestas correctas y omisiones en la condición Go entre ambos grupos (CO, EZ) y entre tareas (OB, GE, AL y EN). En la condición NoGo el número de inhibiciones correctas y los errores de inhibición (falsos positivos) entre ambos

grupos y entre tareas. Para el tiempo de reacción de la condición Go se realizó un análisis de medidas repetidas de dos factores, factor A Grupo (EZ, CO) y factor B tareas (OB, GE, AL, EN).

Para establecer las diferencias en la amplitud de los componentes de los PREs se realizó un Análisis de Varianza, con sólo 10 sujetos por grupo para los sitios laterales. Estos análisis tenían tres factores: factor A, Grupo (esquizofrénicos, controles); factor B Tarea (OB, GE, AL, EN); y factor C Hemisferios en las regiones frontales [F3, F4], centrales [C3, C4] y parietales [P3, P4] para los componentes N100 (90-180 ms), P2 (150-220 ms), N200 (225-340 ms) y P300 (350-520 ms); temporal [T5, T6] y occipital [O1-O2] para los componentes P100 (100-150 ms) y N170 (160-220 ms). Para analizar la línea media se cambiaron los electrodos del factor C por los correspondientes (Fz, Cz y Pz), para los componentes N100, P2, N200 y P300. Cada componente fue analizado de manera independiente para la condición Go y NoGo. Se filtro la señal original hasta 15 Hz para el análisis y graficación.

## **7. Resultados**

### **7.1. Conductuales**

No hubo diferencias entre grupos en cuanto la proporción total de respuestas correctas (**Fig. 2**), ni en las omisiones (**Fig. 3**), ni en el tiempo de reacción (**Fig. 4**). Tampoco en las inhibiciones correctas, (**Fig. 5**), ni en las inhibiciones incorrectas (**Fig. 6**).

Entre tareas no hubo diferencias en la proporción de respuestas correctas Go (**Fig. 2**), omisiones Go (**Fig. 3**), ni tiempo de reacción (**Fig. 4**). Tampoco en la proporción de inhibiciones correctas NoGo (**Fig. 5**), ni de inhibiciones incorrectas (**Fig. 6**).



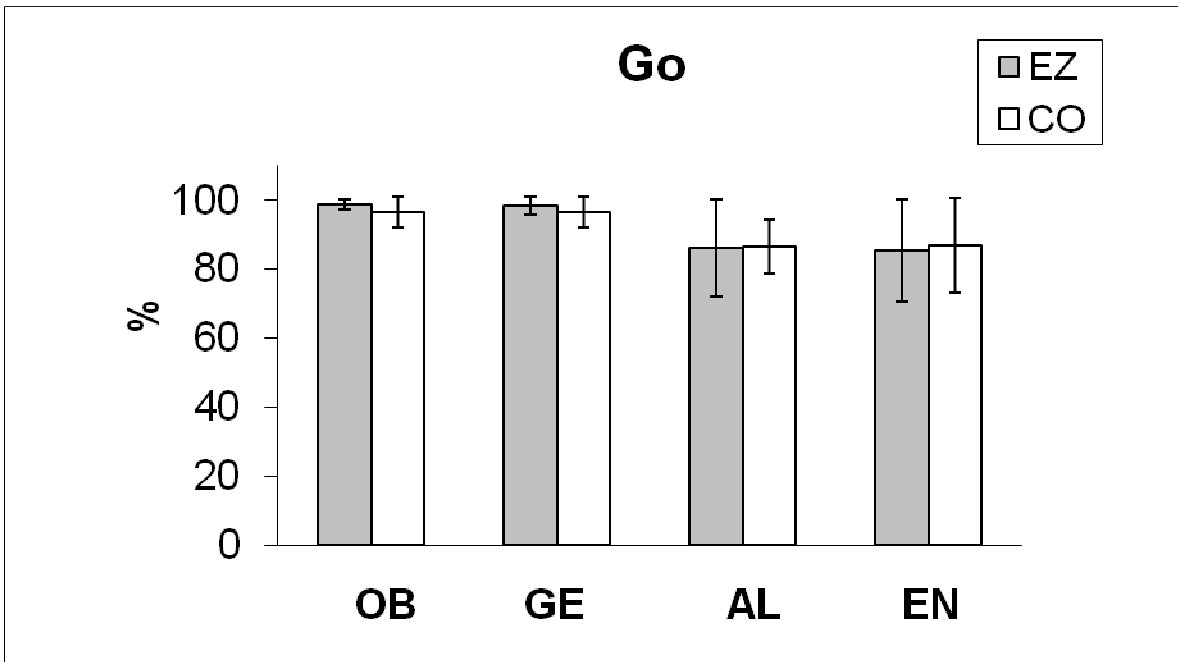


Figura 2. Porcentaje de respuestas correctas (Go) de los grupos control (CO) y de pacientes con esquizofrnia (EZ) en las tareas de Objetos (OB), género (GE), alegría (AL) y enojo (EN).

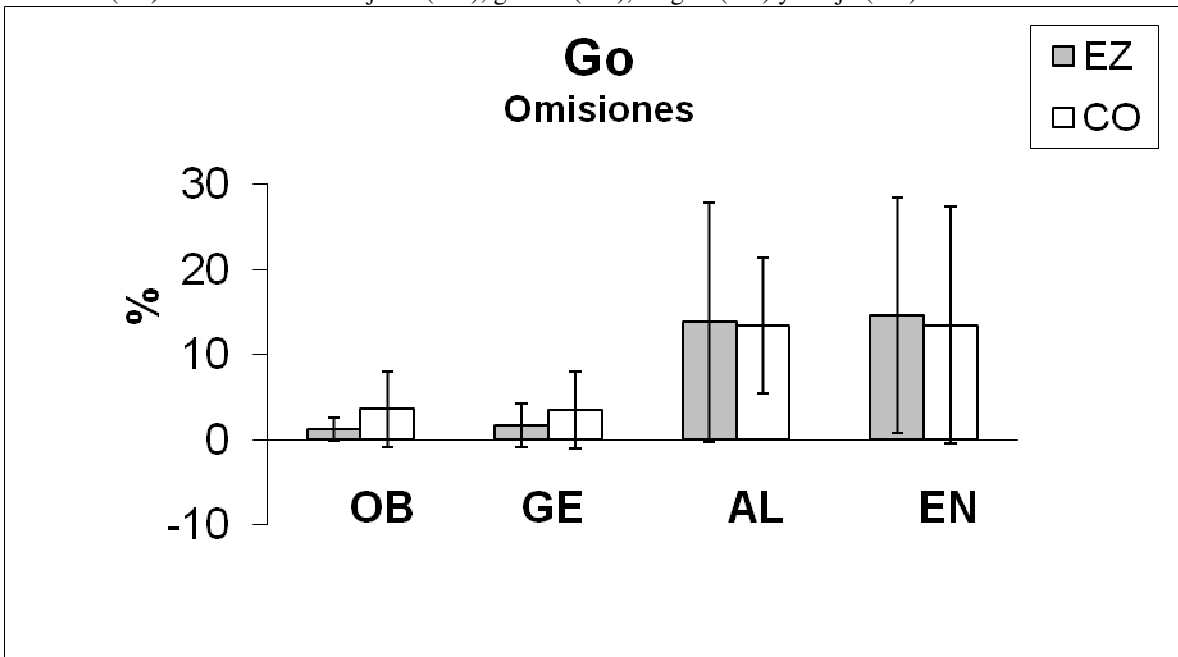


Figura 3. Porcentaje de Omisiones Go de los grupos control (CO) y de pacientes con esquizofrnia (EZ) en las tareas de Objetos (OB), género (GE), alegría (AL) y enojo (EN).

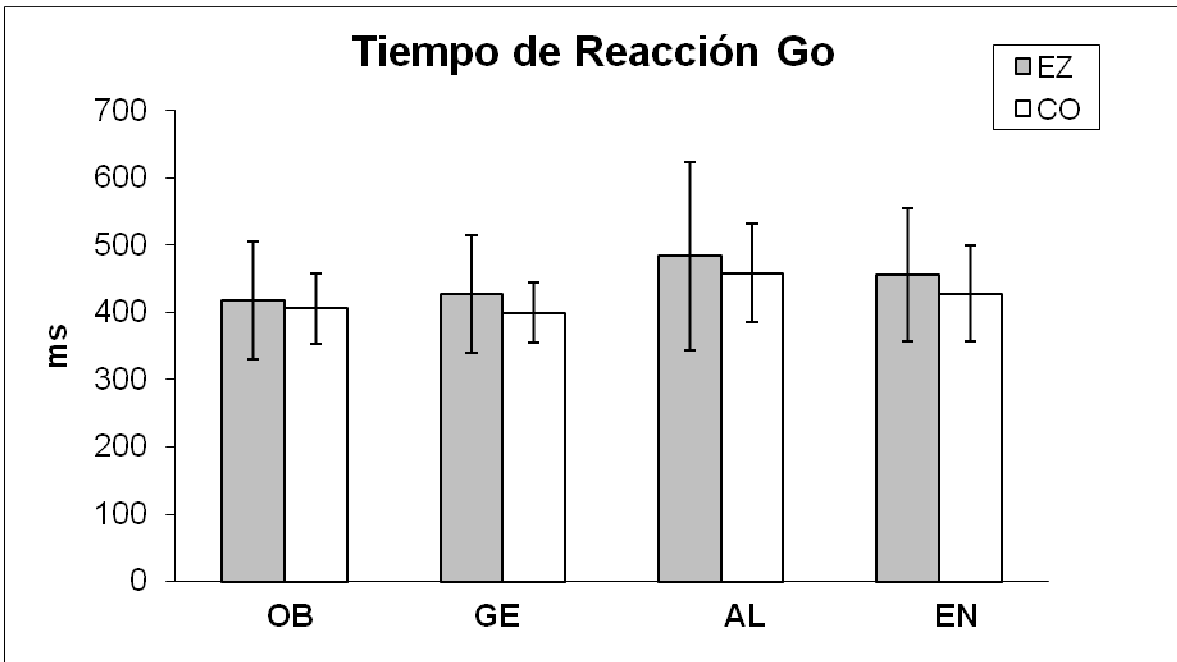


Figura 4. Tiempo de reacción de respuestas correctas (Go) de los grupos control (CO) y de pacientes con esquizofrnia (EZ) en las tareas Objetos (OB), género (GE), alegría (AL) y enojo (EN).

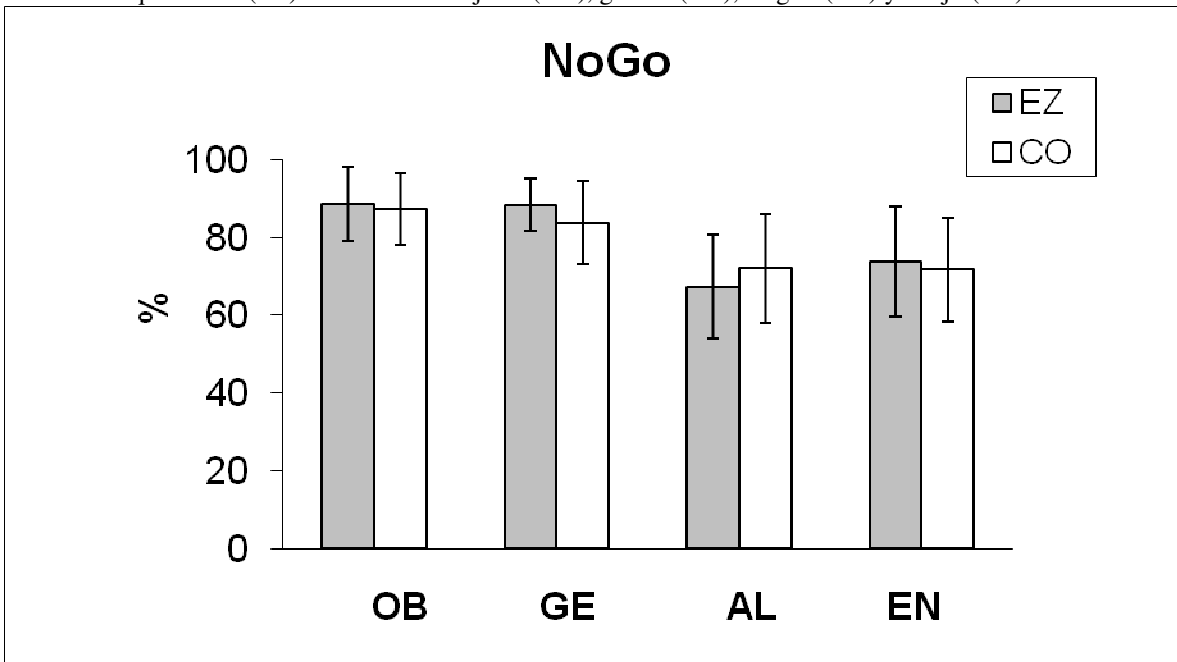


Figura 5. Porcentaje de inhibiciones correctas (NoGo) de los grupos control (CO) y de pacientes con esquizofrnia (EZ) en las tareas deObjetos (OB), género (GE), alegría (AL) y enojo (EN).

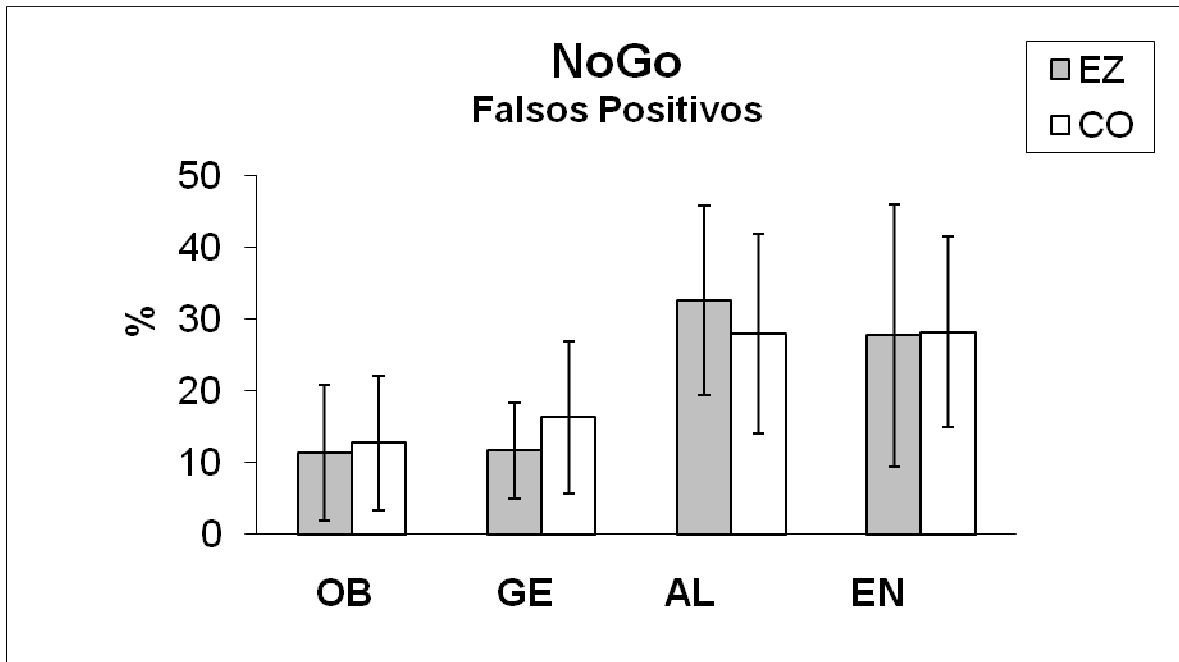


Figura 6. Porcentaje de inhibiciones incorrectas de los grupos control (CO) y de pacientes con esquizofrenia (EZ) en las tareas de Objetos (OB), género (GE), alegría (AL) y enojo (EN).

## 7.2. *Electrofisiológicos*

Se calculó la actividad eléctrica promedio para cada participante en cada tarea (OB, GE, AL y EN) y condición (Go, NoGo). Con la intención de analizar la diferencia entre condiciones, calculamos el potencial diferencia (NoGo-Go) por cada tarea. Las siguientes figuras ilustran este análisis (ejemplificadas sólo en la línea media) para las tareas de objetos (fig. 7), género (fig. 8), alegría (fig. 9) y enojo (fig. 10).

### 7.2.1. **Go**

#### a) Componentes atencionales N1 y P2

Para los estímulos frecuentes, el análisis de varianza (ANDEVA) de Grupo (factor A) por Tareas (factor B) por Hemisferios en las regiones frontales (F3-F4), centrales (C3-C4), parietales (P3-P4) y línea media (Fz-Cz-Pz) reveló lo siguiente:

## I.- Entre grupos

No hubo diferencias en la región frontal ni en voltaje ni en latencias de N1. Sí hubo diferencias en el voltaje entre grupos en la región central ( $F_{1, 18} = 5.265$   $p = 0.034$ ), parietal ( $F_{1, 18} = 19.087$   $p = 0.001$ ) y en la línea media ( $F_{1, 18} = 6.661$   $p = 0.019$ ), siendo mayor para el grupo control (CO) que para el grupo de pacientes con esquizofrenia (EZ). La latencia de N1 no fue diferente entre grupos (fig. 7).

El voltaje de P2 fue mayor para el grupo CO que para el grupo EZ en la región central ( $F_{1, 18} = 7.126$   $p = 0.016$ ). La latencia de P2 no fue diferente entre grupos (fig. 7).

## II.- Entre tareas

El voltaje de N1 fue mayor ( $F_{3,54} = 4.014$   $p = 0.012$ ) para la tarea objetos (OB) que para enojo (EN) [ $p = 0.18$ ]. En todas las regiones (frontal  $F_{3, 54} = 12.688$   $p = 0.001$ ; central  $F_{3, 54} = 10.887$   $p = 0.001$ ; parietal  $F_{3, 54} = 5.187$   $p = 0.003$ ; línea media  $F_{3, 54} = 10.569$   $p = 0.001$ ) N1 tuvo una mayor latencia en la tarea OB en comparación con las demás tareas (fig. 8).

No hubo diferencias en el voltaje de P2 entre tareas. En cambio, la latencia de P2 fue distinta entre tareas (frontal  $F_{3, 54} = 10.887$   $p = 0.001$ ; central  $F_{3, 54} = 28.960$   $p = 0.001$ ; parietal  $F_{3, 54} = 10.196$   $p = 0.001$ ; línea media  $F_{3, 54} = 21.809$   $p = 0.001$ ). Este componente tuvo mayor latencia en la tarea OB en comparación con las otras tareas (fig. 8).

### Estímulos frecuentes (Go) entre grupos

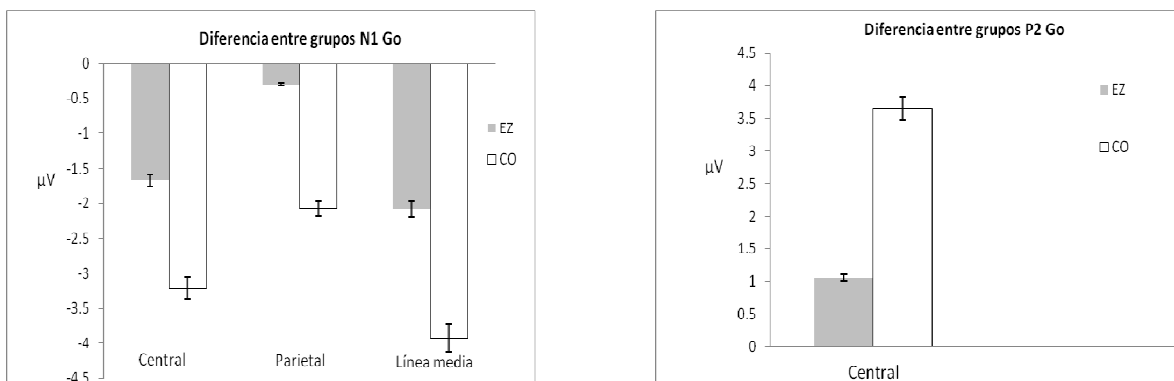
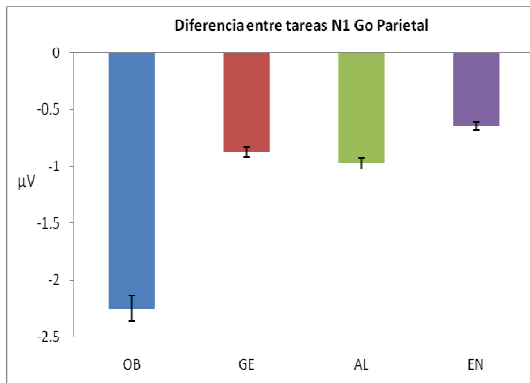
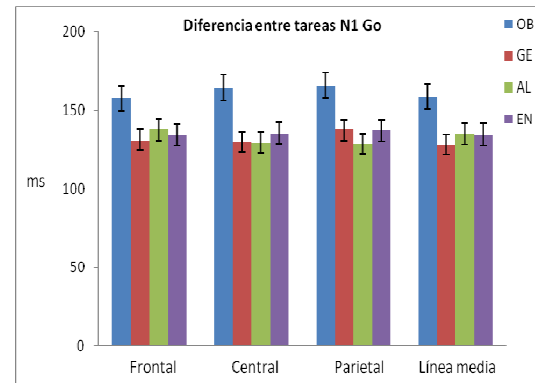


Figura 7. Diferencias significativas en el voltaje entre grupos. Componentes N1 y P2 Go.

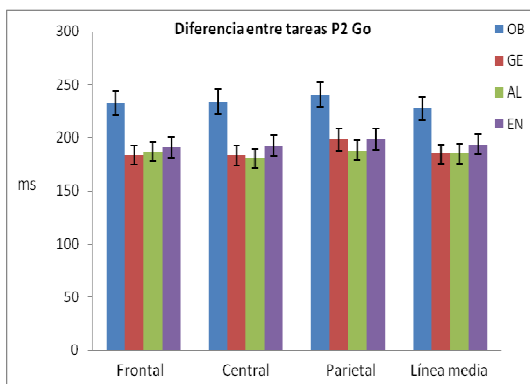
## Estímulos frecuentes (Go) entre tareas



A



B



C

Figura 8. Diferencias significativas entre tareas en el voltaje (A) y en la latencia (B,C). Componentes N1 y P2 Go.











### III) Entre regiones

No hubo diferencias entre regiones ni en el voltaje ni en la latencia para N1.

No hubo diferencias entre regiones ni en el voltaje ni en la latencia para P2.

### IV.- Interacciones

En el voltaje, para N1 sólo hubo una interacción Grupo x Tareas en la región parietal para el grupo CO en las tareas de OB, GE y AL, pero no para el grupo EZ (tabla 5).

En la latencia, N1 mostró las interacciones Grupo X Tareas en las regiones central y parietal, siendo mayor para la tarea de OB que para las demás en ambos grupos; Grupo X Hemisferios en la región frontal, siendo mayor para el grupo EZ en el hemisferio izquierdo que en el derecho, y a la inversa en el grupo CO; y Grupo X Tareas X Región en la línea media, siendo menor para ambos grupos en la tarea de GE en las tres regiones, así como menor para EN en el grupo EZ y para AL en el grupo CO en la región parietal (tabla 6).

En el voltaje, P2 mostró una interacción Grupo X Tareas en la región parietal, siendo mayor para AL en el grupo EZ, y para EN en CO (tabla 5).

En la latencia, P2 mostró una interacción Grupo X Tareas en las regiones central y parietal, siendo mayor para OB que para las demás tareas en ambos grupos; y una interacción Grupo X Tareas X Hemisferio en la región central, siendo menor en la tarea AL en el grupo CO pero no en EZ (tabla 6).

### b) Componentes de reconocimiento N2 y P3

#### I.- Entre grupos

El voltaje de N2 fue mayor para el grupo CO que para EZ en la región central ( $F_{1, 18} = 6.935$   $p = 0.017$ ). La latencia de N2 no fue diferente entre grupos (fig. 13).

El voltaje de P3 no mostró diferencias entre grupos. La latencia de P3 fue mayor para el grupo CO que para EZ en todas las regiones (frontal  $F_{1, 18} = 6.846$   $p = 0.017$ ; central  $F_{1, 18} = 8.136$   $p = 0.011$ ; parietal  $F_{1, 18} = 9.081$   $p = 0.007$ ; línea media  $F_{1, 18} = 10.032$   $p = 0.005$ ) [fig. 13].

## II.- Entre tareas

El voltaje de N2 fue diferente entre tareas en la región central ( $F_{3, 54} = 3.502$   $p = 0.021$ ) y línea media ( $F_{3, 54} = 3.231$   $p = 0.05$ ), siendo mayor para AL que para OB (central  $p = 0.012$ ; línea media  $p = 0.019$ ). La latencia de N2 fue diferente entre tareas en todas la regiones (frontal  $F_{3, 54} = 24.141$   $p = 0.001$ ; central  $F_{3, 54} = 13.034$   $p = 0.001$ ; parietal  $F_{3, 54} = 10.196$   $p = 0.001$ ; línea media  $F_{3, 54} = 19.400$   $p = 0.001$ ), mostrando mayor latencia en la tarea OB en comparación con las demás tareas (fig. 14).

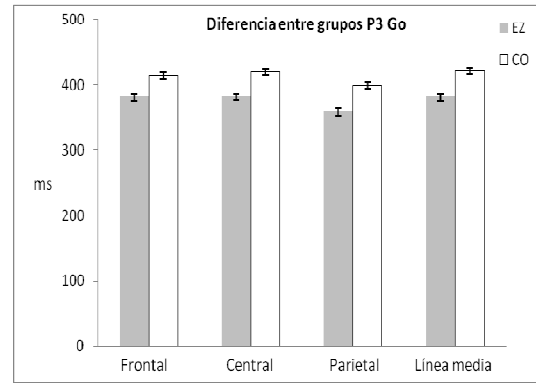
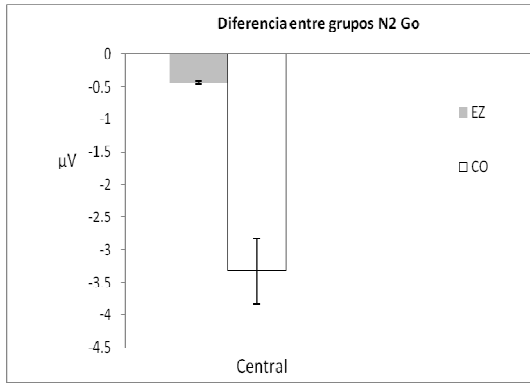
El voltaje de P3 fue distinto entre tareas en la región parietal ( $F_{3, 54} = 4.568$   $p = 0.006$ ) siendo mayor para GE que para AL ( $p = 0.013$ ). La latencia de P3 fue diferente entre tareas en todas la regiones (frontal  $F_{3, 54} = 4.605$   $p = 0.006$ ; central  $F_{3, 54} = 3.164$   $p = 0.05$ ; parietal  $F_{3, 54} = 8.945$   $p = 0.001$ ; línea media  $F_{3, 54} = 5.717$   $p = 0.002$ ): la tarea EN mostró mayor latencia en comparación con GE ( $p = 0.017$ ) y AL ( $p = 0.018$ ) en las regiones frontal; en la región parietal ( $p = 0.003$ ) y en la línea media ( $p = 0.006$ ), EN mostró mayor latencia que GE; GE mostró mayor latencia que EN ( $p = 0.026$ ) central; y en regiones parietales ( $p = 0.006$ ) y en línea media ( $p = 0.025$ ), OB y EN mostraron mayor latencia que GE (fig. 14).

## III.- Entre regiones

El voltaje de N2 fue mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho en la región central ( $F_{1, 18} = 6.040$   $p = 0.024$ ). En la línea media, el voltaje de N2 fue mayor ( $F_{2,36} = 10.346$   $p = 0.003$ ) para Fz ( $p = 0.015$ ) y Cz ( $p = 0.004$ ) que para Pz. La latencia de N2 en la región central fue mayor para el hemisferio derecho que para el izquierdo ( $F_{1, 18} = 4.250$   $p = 0.05$ ) [fig.19].

El voltaje de P3 fue mayor para el hemisferios derecho que para el izquierdo para las regiones frontal ( $F_{1,18} = 21.321$   $p = 0.001$ ), central ( $F_{1,18} = 14.369$   $p = 0.001$ ), parietal ( $F_{1,18} = 5.531$   $p = 0.030$ ); asimismo en la línea media Fz fue menor que Cz ( $p = 0.004$ ) y que Pz ( $p = 0.007$ ). La latencia de P3 sólo fue diferente en la línea media ( $F_{2,36} = 7.980$   $p = 0.005$ ) siendo menor para Pz que para Fz ( $p = 0.024$ ) y Cz ( $p = 0.001$ ) [fig. 19].

### Estímulos frecuentes (Go) entre grupos

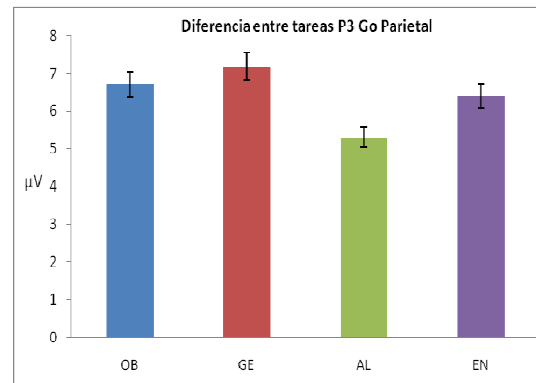
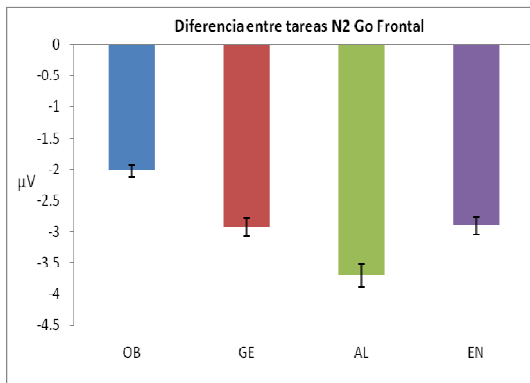


A

B

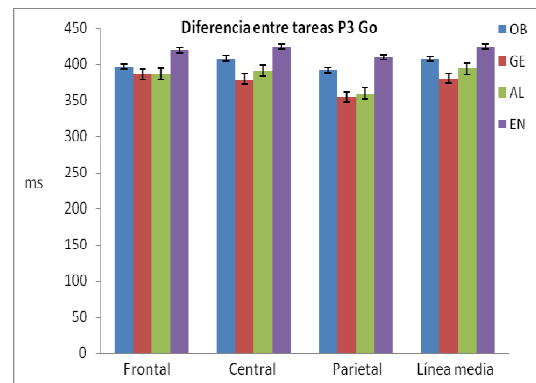
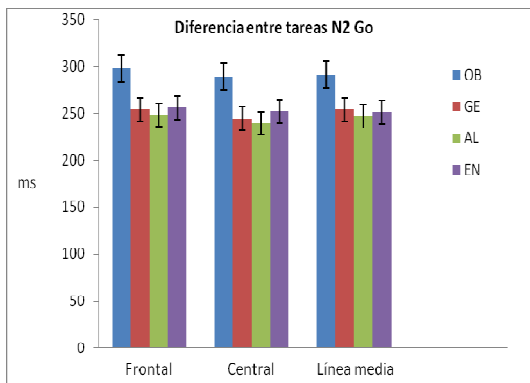
Figura 13. Diferencias entre grupos en el voltaje (A) y en la latencia (B). Componentes N2 y P3 Go.

### Estímulos frecuentes (Go) entre tareas



A

B



C

D

Figura 14. Diferencias entre tareas en el voltaje (A, B) y la latencia (C, D). Componentes N2 y P3 Go.











#### IV.- Interacciones

En el voltaje, N2 mostró las interacciones Grupo X Tareas en la región parietal, siendo menor en la tarea de EN en el grupo EZ, y en las tareas OB y GE en el grupo CO; y Grupo X Hemisferios en la región frontal, siendo mayor para el hemisferio izquierdo (tabla 5). En la latencia, N2 no mostró ninguna interacción.

En el voltaje, P3 mostró sólo una interacción Grupo X Tareas en la región parietal, siendo mayor para la tarea GE en el grupo CO, pero no en EZ (tabla 5). En la latencia, P3 mostró las interacciones Grupo X Tareas en la región parietal, incrementándose en las tareas OB y EN en el grupo Co pero no en EZ; Grupo X Hemisferios en la región central, incrementándose en el hemisferio izquierdo para el grupo CO pero no para EZ; y Grupo X Tareas X Hemisferio en la región central, siendo mayor en el hemisferio izquierdo en las tareas OB y AL en el grupo CO pero no en EZ (tabla 6).

#### c) Componentes de procesamiento sensorial P1 y N170

Para los estímulos frecuentes, el ANDEVA de Grupo (factor A) por Tareas (factor B) por Hemisferios en las regiones occipitales (O1-O2) y temporales (T5-T6) mostró lo siguiente:

##### I.- Entre grupos

No hubo ninguna diferencia entre grupos del componente P1 ni en el voltaje ni en la latencia.

Tampoco hubo ninguna diferencia entre grupos para N170 ni en el voltaje ni en la latencia.

##### II.- Entre tareas

El voltaje de P1 no mostró ninguna diferencia entre tareas. Sólo para la latencia tanto en la región occipital ( $F_{3, 54} = 4.564$   $p = 0.022$ ) como temporal ( $F_{3, 54} = 3.439$   $p = 0.045$ ) mostró que es mayor en la tarea de OB en comparación con la de GE (occipital  $p = 0.020$ ; temporal  $p = 0.029$ ).

El voltaje de N170 no mostró ninguna diferencia entre tareas. La latencia sí fue distinta entre tareas ( $F_{3, 54} = 35.030$   $p = 0.022$ ) en la región occipital, siendo mayor para OB que para GE ( $p = 0.027$ ).

### III.- Entre regiones

Ni el voltaje ni la latencia de P1 y N170 fueron diferentes entre hemisferios.

#### Estímulos frecuentes (Go) entre hemisferios y regiones

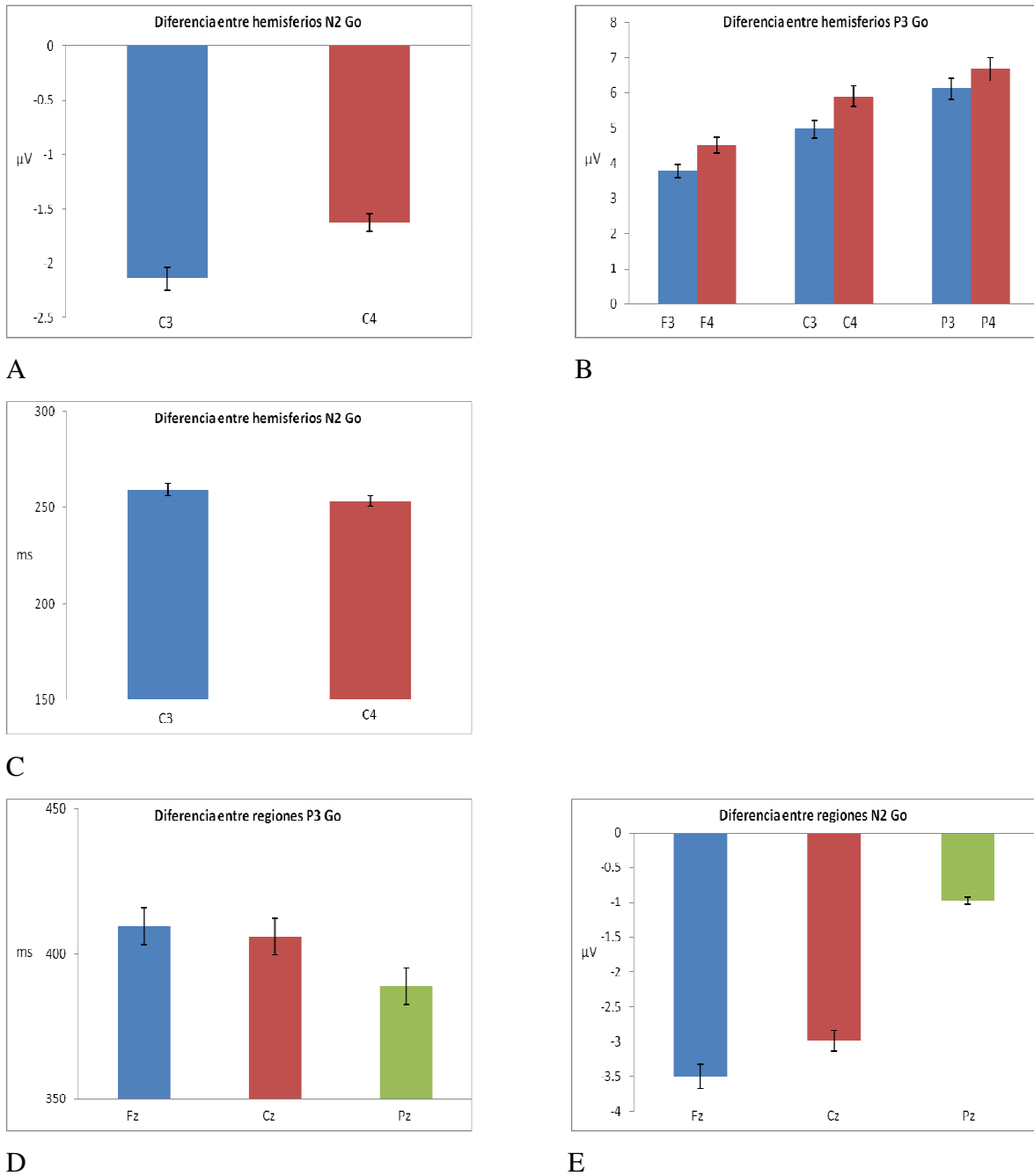


Figura 19. Diferencias significativas entre hemisferios (A, B, C) y regiones de la línea media (D, E).

Componentes N2 y P3 Go.

#### IV.- Interacciones

P1 no mostró ninguna interacción ni en el voltaje ni en la latencia.

Sólo en la latencia N170 mostró una interacción Grupo X Tareas en la región occipital ( $F_{3, 54} = 4.751$   $p = 0.026$ ), siendo mayor la latencia para OB, y menor la de AL en comparación con las demás tareas, sólo para el grupo CO.

#### 7.2.2. NoGo

Para los estímulos infrecuentes el ANDEVA de Grupo (factor A) por Tareas (factor B) por Hemisferios en las regiones frontales (F3-F4), centrales (C3-C4), parietales (P3-P4) y línea media (Fz-Cz-Pz) reveló lo siguiente:

##### a) Componentes atencionales N1 y P2

###### I.- Entre grupos

N1 no mostró diferencia entre grupos ni en el voltaje ni en la latencia.

P2 no mostró diferencias entre grupos ni en el voltaje ni en la latencia.

###### II.- Entre tareas

Sólo el voltaje de N1 fue diferente entre tareas ( $F_{3, 54} = 4.014$   $p = 0.012$ ) en la región parietal, siendo mayor para EN que para OB ( $p = 0.018$ ) [fig. 20].

Sólo la latencia de P2 fue diferente entre tareas ( $F_{3, 54} = 28.960$   $p = 0.001$ ) siendo mayor para OB ( $p = 0.001$ ) que para las demás tareas en la región central, y en la línea media ( $F_{3, 54} = 10.569$   $p = 0.001$ ) sólo mayor que la tarea de AL ( $p = 0.001$ ) [fig. 20].

###### III.- Entre regiones

N1 no mostró diferencias ni en el voltaje ni en la latencia entre regiones. Tampoco P2 mostró diferencias ni en el voltaje ni en la latencia entre regiones.

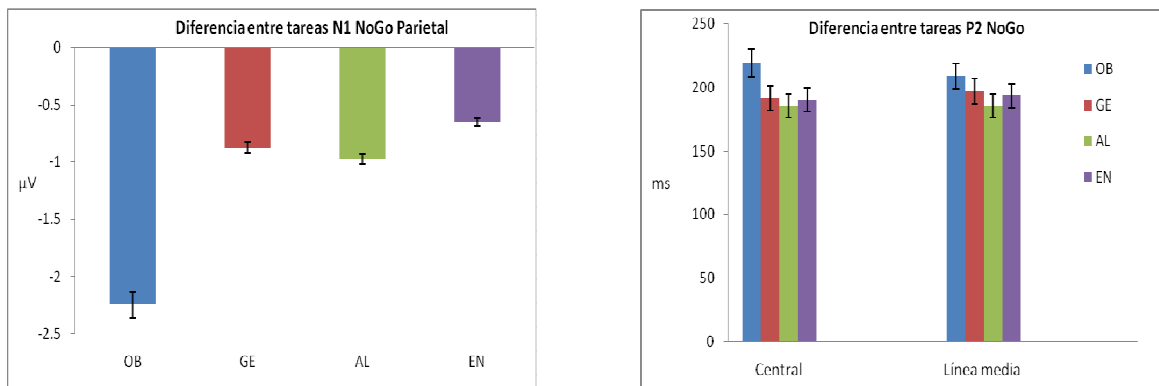
#### IV.- Interacciones

N1 no tuvo interacciones

Sólo la latencia de P2 tuvo las interacciones Grupo X Tareas en la región parietal, siendo mayor para las tareas de OB y EN en el grupo EZ, y mayor para la tarea GE en el

grupo CO, y línea media, siendo mayor para las tareas de OB y EN sólo para el grupo EZ; Grupo X Hemisferios en la región parietal, siendo menor para el hemisferio derecho en el grupo CO, y Grupo X Tareas X Región en la línea media, siendo menor para la tarea de GE para el grupo EZ, y para la tarea OB en el grupo CO en la región parietal (tabla 6).

### Estímulos infrecuentes (NoGo) entre tareas



A

B

Figura 20. Diferencias significativas entre tareas en el voltaje (A) y la latencia (B). Componentes N1 y P2 NoGo.

#### b) Componentes de inhibición N2 y P3

##### I.- Entre grupos

Sólo en el voltaje N2 fue diferente entre grupos para las regiones central ( $F_{1, 18} = 10.365$   $p = 0.005$ ), parietal ( $F_{1, 18} = 8.981$   $p = 0.008$ ) y línea media ( $F_{1, 18} = 40.607$   $p = 0.046$ ), siendo mayor para el grupo CO que para EZ (fig. 21).

El voltaje de P3 fue mayor para el grupo CO que para EZ para las regiones frontal ( $F_{1,18} = 8.689$   $p = 0.009$ ), central ( $F_{1,18} = 11.832$   $p = 0.003$ ), parietal ( $F_{1,18} = 5.489$   $p = 0.031$ ) y línea media ( $F_{1,18} = 14.535$   $p = 0.001$ ). La latencia de este componente fue mayor para el grupo CO que para EZ en la región parietal ( $F_{1,18} = 12.101$   $p = 0.003$ ) [fig. 21].

##### II.- Entre tareas

N2 no fue diferente ni en el voltaje ni en la latencia entre tareas.

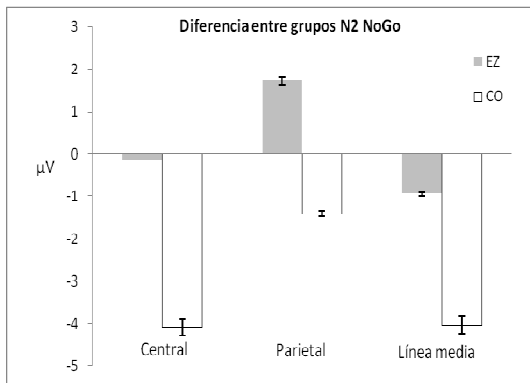
Sólo la latencia de P3 fue diferente entre tareas en todas las regiones analizadas (frontal  $F_{3, 54} = 7.356$   $p = 0.001$ ; central  $F_{3, 54} = 12.138$   $p = 0.001$ ; parietal  $F_{3, 54} = 10.346$   $p = 0.001$ ).

= 0.001; línea media  $F_{3, 54} = 7.439$   $p = 0.001$ ), siendo mayor para AL y EN que para OB y GE (fig. 22).

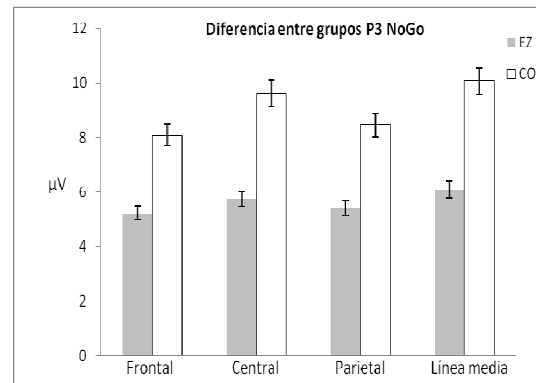
### III.- Entre regiones

Sólo en el voltaje N2 fue diferente entre regiones en la línea media ( $F_{2,36} = 7.421$   $p = 0.009$ ), siendo Cz mayor que Pz ( $p = 0.003$ ) [fig. 23].

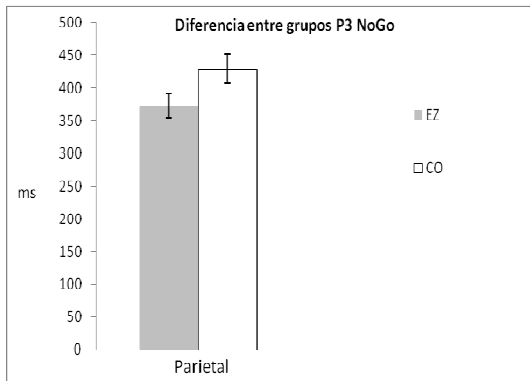
### Estímulos infrecuentes (NoGo) entre grupos



A



B



C

Figura 21. Diferencias significativas entre grupos en el voltaje (A, B) y la latencia (C). Componentes N2 y P3 NoGo.

### Estímulos infrecuentes (NoGo) entre tareas

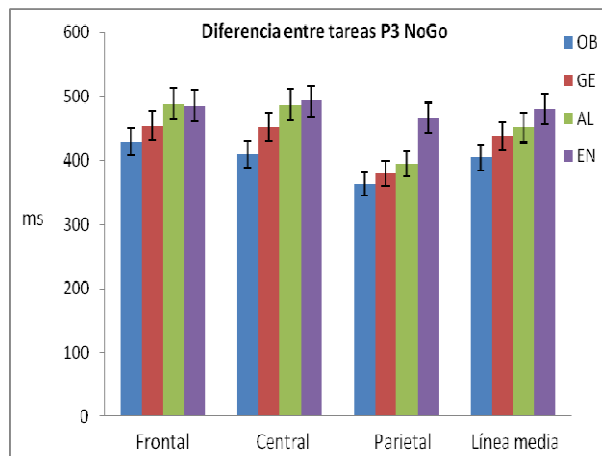


Figura 22. Diferencias significativas entre tareas en la latencia. Componente P3 NoGo.

El voltaje de P3 fue diferente entre regiones en la línea media ( $F_{2,36} = 4.610$ )  $p = 0.017$ ), siendo mayor para Cz que para Fz ( $p = 0.010$ ). También la latencia de P3 fue diferente entre regiones de la línea media ( $F_{2,36} = 25.662$ )  $p = 0.001$ ) siendo mayor para Fz y Cz ( $p = 0.001$ ) que para Pz (fig. 23).

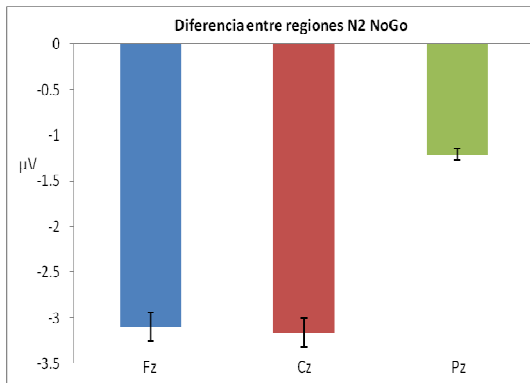
#### IV.- Interacciones

En el voltaje, N2 mostró las interacciones Grupo X Tareas frontal, siendo sólo menor para el grupo EZ en la tarea OB; y Grupo X Tareas X Hemisferio central, siendo mayor para el hemisferio derecho en la tarea EN para el grupo EZ, y para el hemisferio izquierdo en la tarea EG en el grupo CO.

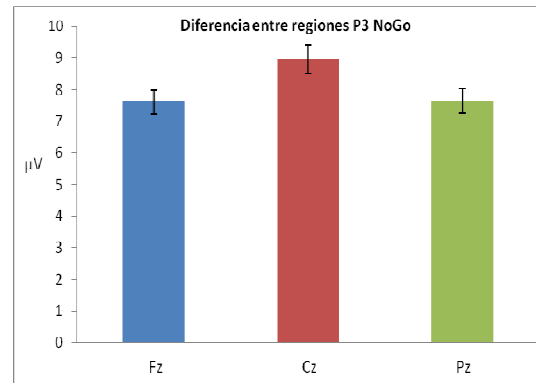
En la latencia N2 mostró la interacción Grupo X Tareas en la región parietal y en la línea media, incrementándose en la tarea de OB en el grupo EZ, pero no en CO.

Sólo en el voltaje, P3 mostró las interacciones Grupo X Tareas en la regiones frontal, incrementándose en las tareas AL y EN en el grupo EZ, y sólo en la tarea EN en el grupo CO, y en las regiones central y parietal, siendo mayor para la tarea EN para el grupo EZ, y para las tareas GE, AL y EN para el grupo CO; Grupo X Hemisferios en la región central, siendo mayor para el hemisferio izquierdo que para el derecho en el grupo EZ pero no en CO; y Grupo X Región en la línea media, disminuyendo para la región parietal en el grupo EZ, pero no en CO.

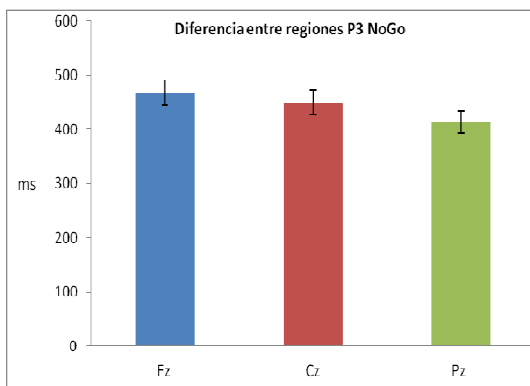
### Estímulos infrecuentes (NoGo) entre regiones de la línea media



A



B



C

Figura 23. Diferencias significativas de voltaje (A, B) y latencia (C) entre regiones de la línea media. Componentes N2 y P3 NoGo.











### c) Componentes de procesamiento sensorial P1 y N170

Para los estímulos infrecuentes, el ANDEVA de Grupo (factor A) por Tareas (factor B) por Hemisferios en las regiones occipitales (O1-O2) y temporales (T5-T6) mostró lo siguiente:

#### I.- Entre grupos

Sólo la latencia de P1 del grupo EZ fue mayor que la del grupo CO en la región occipital ( $F_{1, 18} = 11.613$   $p = 0.003$ ).

El voltaje de N170 fue mayor para el grupo CO que EZ en la región temporal ( $F_{1, 18} = 4.944$   $p = 0.039$ ). La latencia de N170 en la región occipital fue mayor para el grupo EZ que para CO ( $F_{1, 18} = 6.627$   $p = 0.019$ ).

#### II.- Entre tareas

Sólo la latencia de P1 fue diferente entre tareas ( $F_{1, 18} = 4.072$   $p = 0.011$ ), siendo mayor para OB que para GE ( $p = 0.036$ ) y AL ( $p = 0.020$ ) en la región temporal.

Sólo el voltaje de N170 fue diferente entre tareas en la región occipital ( $F_{3, 54} = 5.242$   $p = 0.003$ ), siendo mayor para OB que para GE ( $p = 0.015$ ).

#### III.- Entre regiones

No hubo diferencias entre hemisferios ni en el voltaje ni en la latencia de P1.

Tampoco hubo diferencias entre hemisferios ni en el voltaje ni en la latencia de N170.

#### IV.- Interacciones

Sólo el voltaje de P1 mostró una interacción Grupo X Tareas X Hemisferio en la región temporal ( $F_{3,54} = 3.192$   $p = 0.031$ ), incrementándose en el hemisferio derecho para todas las tareas en el grupo EZ, pero no en CO.

El voltaje de N170 mostró la interacción Grupo X Tareas ( $F_{3,54} = 3.256$   $p = 0.029$ ), siendo menor en la tarea OB para el grupo EZ, pero no para CO.

. La latencia de N170 mostró una interacción Grupo X Tareas ( $F_{3, 54} = 3.755$   $p = 0.016$ ), incrementándose para las tarea OB y AL en el grupo EZ pero no en CO y Grupo X

Hemisferios ( $F_{1, 18} = 6.293$   $p = 0.022$ ), incrementándose en el hemisferio izquierdo en el grupo EZ, y a la inversa en el grupo CO.

### 7.2.3. Potencial Diferencia

#### a) Componentes atencionales N1 y P2

Para el potencial diferencia el ANDEVA de Grupo (factor A) por Tareas (factor B) por Hemisferios en las regiones frontales (F3-F4), centrales (C3-C4), parietales (P3-P4) y línea media (Fz-Cz-Pz) reveló lo siguiente:

#### I.- Entre grupos

El voltaje del potencial diferencia de N1 no presentó ninguna diferencia entre grupos. La latencia de N1 sí fue mayor para el grupo CO que para EZ para las regiones frontal ( $F_{1, 18} = 6.957$   $p = 0.017$ ) y central ( $F_{1, 18} = 9.744$   $p = 0.006$ ) [fig. 28].

Sólo la latencia del potencial diferencia de P2 fue mayor para el grupo CO que para EZ en la regiones frontal ( $F_{1, 18} = 6.9.711$   $p = 0.006$ ), central ( $F_{1, 18} = 6.657$   $p = 0.019$ ) y línea media ( $F_{1, 18} = 7.586$   $p = 0.013$ ) [fig. 28].

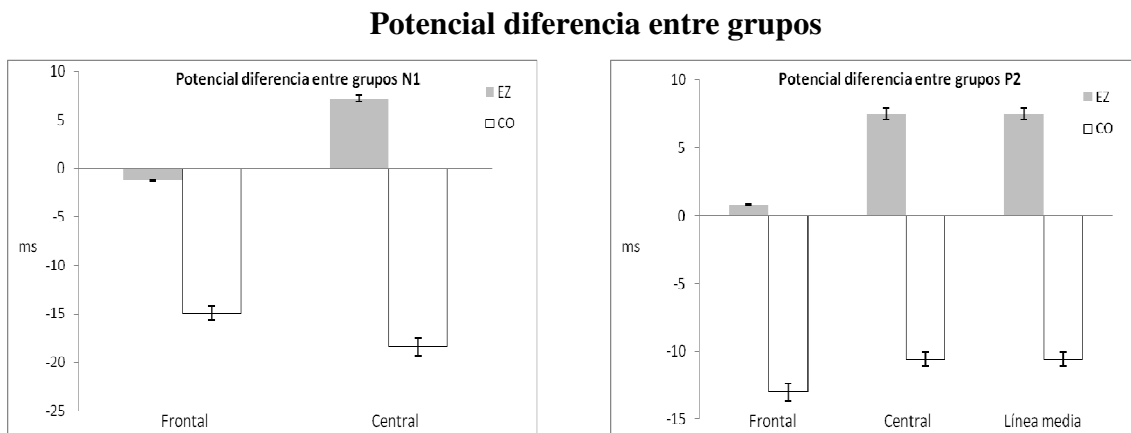


Figura 28. Latencias significativas del potencial diferencia entre grupos. Componentes N1 y P2.

#### II.- Entre tareas

El potencial diferencia de N1 no fue diferente entre tareas ni en el voltaje ni en la latencia.

Sólo en la latencia, el potencial diferencia de P2 fue diferente entre tareas en la región frontal ( $F_{3, 54} = 2.920$   $p = 0.042$ ),, siendo mayor para OB que para AL ( $p = 0.049$ ) [fig. 29].

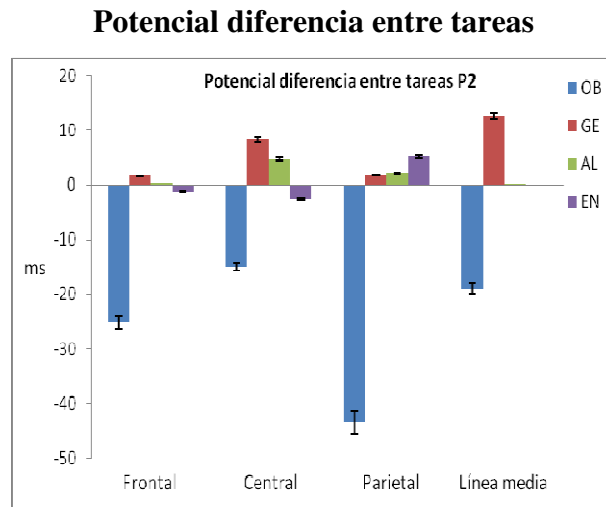


Figura 29. Latencia significativa del potencial diferencia entre tareas. Componente P2.

### III.- Entre regiones

El potencial diferencia de N1 no fue diferente entre regiones ni en el voltaje ni en la latencia.

El potencial diferencia de P2 no mostró diferencias entre regiones ni en el voltaje ni en la latencia.

### IV.- Interacciones

Sólo en el voltaje, el potencial diferencia de N1 mostró las interacciones frontal Grupo X Hemisferios, siendo menor para el hemisferio derecho y mayor para el izquierdo en el grupo EZ y a la inversa en CO; parietal Grupo X Tareas, siendo mayor para GE que para las demás tareas en ambos grupos y de la línea media Grupo X Tareas X Región, siendo mayor para la tarea AL en la región parietal en el grupo EZ, y mayor para la tarea EN en el grupo CO [tabla 5].

El voltaje del potencial diferencia de P2 sólo reveló una interacción Grupo X Tareas X Hemisferio en la región central, siendo mayor la diferencia en el hemisferio derecho en

las tareas de OB y AL, y en el hemisferio izquierdo en EN en el grupo EZ, y para el hemisferio izquierdo en las tareas de OB y AL en el grupo CO (tabla 5).

La latencia del potencial diferencia de P2 mostró las interacciones Grupo X Tareas, siendo mayor para el EN en el grupo EZ y para GE y AL en el grupo CO; Grupos X Hemisferio en la región parietal, siendo mayor para el hemisferio derecho que para el izquierdo; así como Grupo X Tareas X Región en la línea media, siendo mayor en la región parietal en la tarea OB, y en las regiones frontal y central en la tarea GE para el grupo EZ, y en las tareas de GE y AL, y menor en las tareas OB y EN en el grupo CO en la región parietal (tabla 6).

## b) Componentes de reconocimiento e inhibición N2 y P3

### I.- Entre grupos

El voltaje del potencial diferencia de N2 fue mayor para el grupo CO que para EZ para las regiones central ( $F_{1,18} = 5.706$   $p = 0.028$ ), parietal ( $F_{1,18} = 9.258$   $p = 0.007$ ) y línea media ( $F_{1,18} = 4.607$   $p = 0.046$ ). La latencia del potencial diferencia de N2 fue mayor para el grupo CO que para EZ en la región parietal ( $F_{1,18} = 4.960$   $p = 0.039$ ) [fig. 30].

El voltaje del potencial diferencia de P3 fue mayor para el grupo CO que para EZ en las regiones frontal ( $F_{1,18} = 6.654$   $p = 0.019$ ), central ( $F_{1,18} = 11.369$   $p = 0.003$ ), parietal ( $F_{1,18} = 11.986$   $p = 0.003$ ) y línea media ( $F_{1,18} = 9.821$   $p = 0.006$ ). La latencia del potencial diferencia de P3 fue mayor para el grupo CO que para EZ en las regiones frontal ( $F_{1,18} = 7.477$   $p = 0.014$ ), central ( $F_{1,18} = 9.229$   $p = 0.007$ ) y línea media ( $F_{1,18} = 7.120$   $p = 0.016$ ) [fig. 30].

### II.- Entre tareas

El voltaje del potencial diferencia de N2 en la región frontal también se mostró diferente entre tareas ( $F_{3,54} = 3.286$   $p = 0.028$ ), siendo mayor para AL que para OB ( $p = 0.037$ ) y GE ( $p = 0.019$ ). La latencia del potencial diferencia de N2 fue diferente entre tareas en la región frontal ( $F_{3,54} = 5.150$   $p = 0.013$ ), siendo mayor para OB que para AL ( $p = 0.027$ ) [fig. 31].

Sólo la latencia del potencial diferencia de P3 fue distinto entre tareas, siendo mayor la diferencia en la región frontal ( $F_{3,54} = 4.813$   $p = 0.014$ ) para AL que para OB ( $p = 0.05$ );

en la región central ( $F_{3, 54} = 7.264$   $p = 0.001$ ) mayor diferencia para OB que para las demás tareas ( $p < 0.05$ ); en la región parietal ( $F_{3, 54} = 4.967$   $p = 0.004$ ) mayor diferencia para GE ( $p = 0.030$ ) y EN ( $p = 0.012$ ) que para OB; y en la línea media ( $F_{3, 54} = 4.077$   $p = 0.011$ ) mayor diferencia para GE que para OB ( $p = 0.043$ ) [fig. 31].

### Potencial diferencia entre grupos

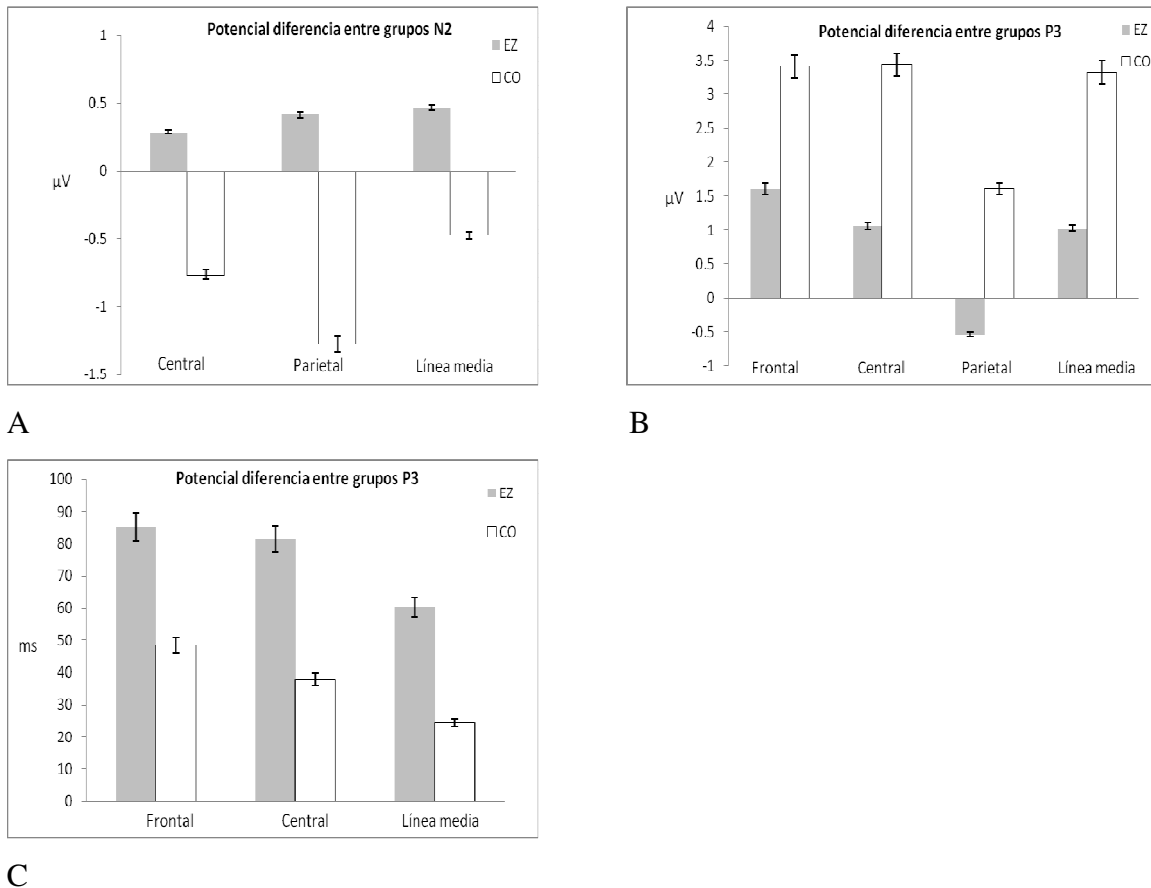


Figura 30. Potencial diferencia significativo entre grupos. Voltaje (A, B). Latencia C. Componentes N2 y P3.

### III.- Entre regiones

Sólo el voltaje del potencial diferencia de N2 fue mayor para el hemisferio derecho que para el izquierdo en las regiones frontal ( $F_{1,18} = 4.364$   $p = 0.05$ ) y central ( $F_{1,18} = 7.937$   $p = 0.011$ ) [fig. 32].

El voltaje del potencial diferencia de P3 mostró una mayor diferencia para el hemisferio izquierdo que para el derecho en las regiones frontal frontal ( $F_{1,18} = 10.990$   $p = 0.004$ ), central ( $F_{1,18} = 18.601$   $p = 0.001$ ) y parietal ( $F_{1,18} = 4.646$   $p = 0.045$ ), así como entre



sitios en la línea media ( $F_{1,18} = 16.601$   $p = 0.001$ ), siendo mayor Fz ( $p = 0.001$ ) y Cz ( $p = 0.003$ ) que Pz (fig. 32).

La latencia del potencial diferencia de P3 entre regiones fue diferente en la línea media ( $F_{2,36} = 14.788$   $p = 0.001$ ), siendo mayor la diferencia en Fz ( $p = 0.001$ ) y Cz ( $p = 0.044$ ) Pz (fig. 32).

### Potencial diferencia entre tareas

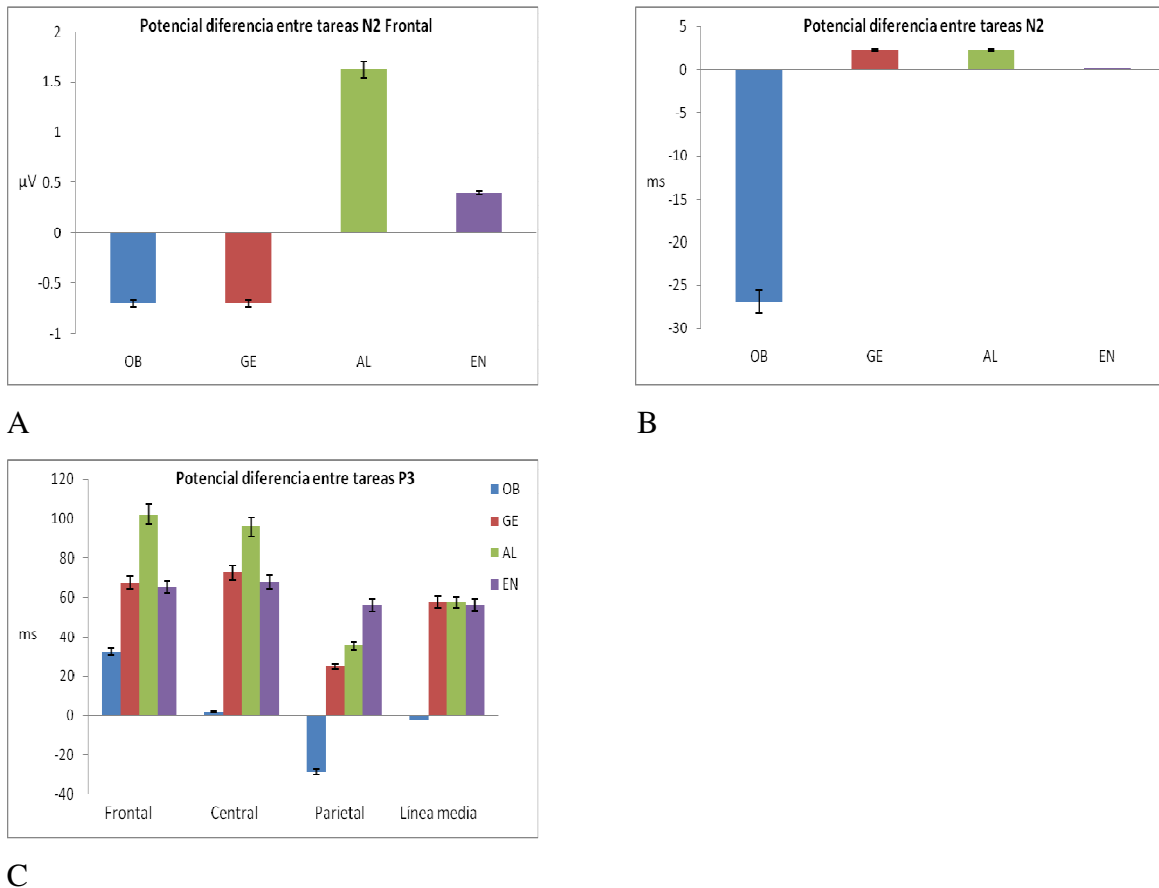


Figura 31. Potencial diferencia significativo entre tareas. Voltaje (A). Latencia (B, C). Componentes N2 y P3.

#### IV.- Interacciones

El voltaje del potencial diferencia de N2 mostró las interacciones Grupo X Hemisferios en la región frontal, siendo mayor en el hemisferio derecho en el grupo EZ y la inversa en el grupo CO; y Grupo X Tareas X Hemisferio en la región central, siendo mayor en el hemisferio izquierdo en la tarea GE y menor en la tarea AL, y mayor para el hemisferio derecho en la tarea EN en el grupo CO pero no en EZ, y en la línea media mayor en la región frontal en el grupo CO, pero no en EZ (tabla 5).

La latencia del potencial diferencia de N2 mostró las interacciones Grupo X Tareas en la región parietal, siendo mayor para la tarea OB en el grupo EZ, y menor en las tareas OB y EN en el grupo CO; y Grupo X Tareas X Región en la línea media, siendo menor en la región parietal en la tarea GE para el grupo EZ, y a la inversa en el grupo CO (tabla 6).

### Potencial diferencia entre hemisferios y regiones de la línea media

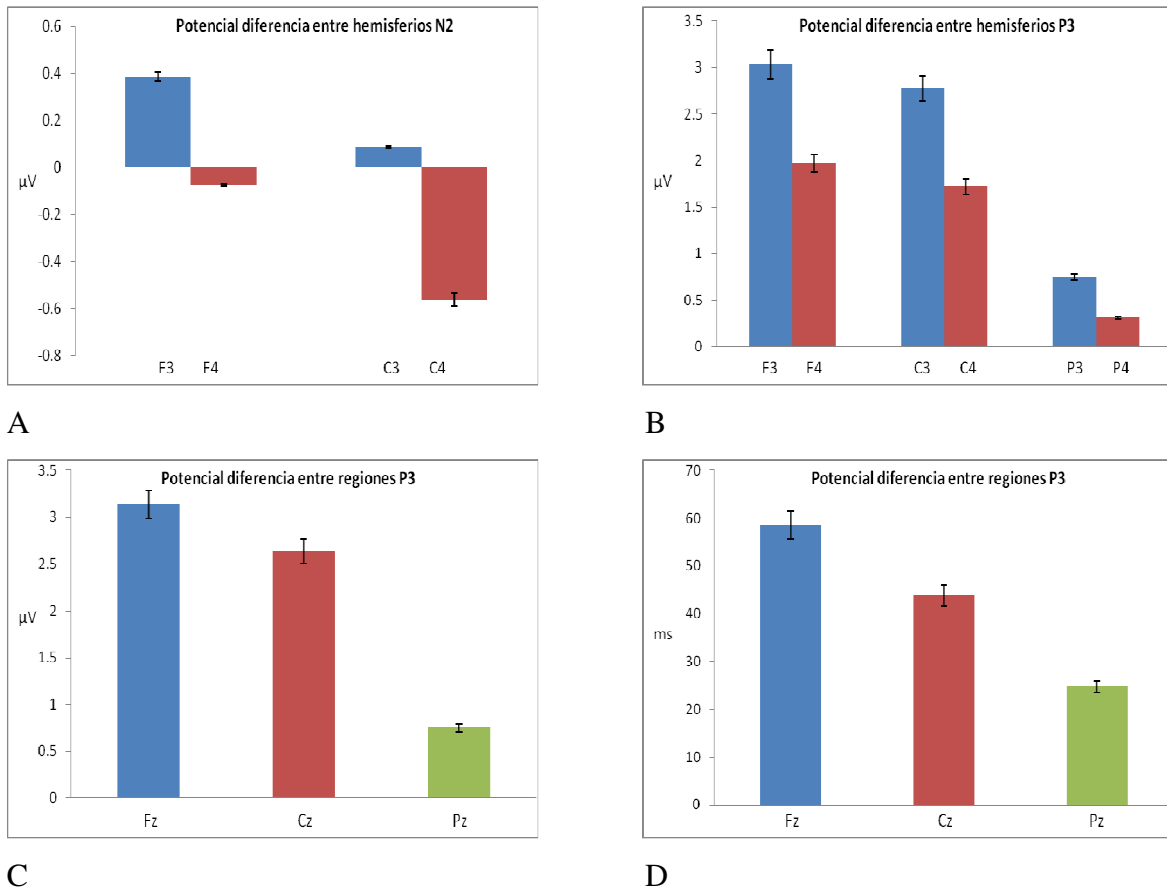


Figura 32. Voltaje de potencial diferencia entre hemisferios (A, B). Voltaje y latencia del potencial diferencia entre regiones de la línea media (C, D). Componentes N2 y P3.

Sólo la latencia del potencial diferencia de P3 mostró las interacciones Grupo X Tareas en las regiones central, siendo mayor para las tareas GE, AL y EN para ambos grupos y sólo para CO en la región parietal; en la región central Grupo X Hemisferios, siendo mayor para el hemisferio izquierdo en el grupo EZ, y a la inversa para CO; y Grupo X Tareas X Hemisferio en la región central, siendo mayor para el hemisferio derecho que para el hemisferio izquierdo en las tareas AL y EN para el grupo EZ, y para el hemisferio

derecho en las tareas OB y AL para el grupo CO; y Grupo X Tareas X Región en la línea media, siendo mayor en las regiones frontal en la tarea de OB, frontal y central en las tareas GE y AL para el grupo EZ, frontal para las tareas OB y AL, y parietales para las tareas AL y EN para el grupo CO (tabla 6).

c) Componentes de procesamiento sensorial P1 y N170

Para el potencial diferencia, el ANDEVA de Grupo (factor A) por Tareas (factor B) por Hemisferios en las regiones occipitales (O1-O2) y temporales (T5-T6) mostró lo siguiente:

I.- Entre grupos

El potencial diferencia de P1 no fue diferente ni en el voltaje ni en la latencia entre grupos.

Sólo la latencia del potencial diferencia de N170 en la región occipital fue mayor para el grupo CO que EZ ( $F_{1, 18} = 6.863$   $p = 0.017$ ).

II.- Entre tareas

El potencial diferencia de P1 y N170 no fue diferente ni en el voltaje ni en la latencia entre tareas.

III.- Entre regiones

El potencial diferencia de P1 y N170 no fue diferente ni en el voltaje ni en la latencia entre regiones.

IV.- Interacciones

El potencial diferencia de P1 no mostró ninguna interacción ni en el voltaje ni en la latencia.

Sólo la latencia del potencial diferencia de N170 mostró las interacciones Grupo X Tareas ( $F_{3,54} = 4.135$   $p = 0.031$ ), siendo mayor para las tareas de OB y EN en el grupo EZ, pero no en CO; y Grupo X Hemisferios ( $F_{1,18} = 4.773$   $p = 0.042$ ),, siendo mayor para el hemisferio izquierdo del grupo EZ.

**Tabla 5**  
**Interacciones significativas en el voltaje. Componentes N1, P2, N2 y P3**

<b>Frontal Central Parietal Go</b>	Grupo X Tarea		Grupo X Región		Tarea X Región		Grupo X Tarea X Región	
	F <sub>2,54</sub>	p	F <sub>1,18</sub>	p	F <sub>1,18</sub>	p	F <sub>2,54</sub>	p
N1 parietal			5.023	0.004				
P2 parietal			3.934	0.013				
N2 frontal			5.582	0.030				
N2 parietal			3.214	0.030				
<b>NoGo</b>								
P2 central							4.478	0.007
N2 central							3.152	0.032
<b>Diferencia</b>								
N2 frontal					7.048	0.016		
N2 central							3.88	0.019
P2 central							7.306	0.001
<b>Línea media Go</b>	Grupo X Tarea		Grupo X Región		Tarea X Región		Grupo X Tarea X Región	
	F <sub>2,54</sub>	p	F <sub>1,18</sub>	p	F <sub>6,108</sub>	p	F <sub>6,108</sub>	p
N1			3.083	0.035				
P3					3.268	0.005		
<b>NoGo</b>								
N1	3.083	0.035						
P2	3.250	0.029			2.887	0.038		
<b>Diferencia</b>								
N2							2.160	0.05

**Tabla 6**  
**Interacciones significativas en la latencia. Componentes N1, P2, N2 y P3**

<b>Frontal Central Parietal Go</b>	Grupo X Tarea		Grupo X Región		Tarea X Región		Grupo X Tarea X Región	
	F <sub>2,54</sub>	p	F <sub>1,18</sub>	p	F <sub>1,18</sub>	p	F <sub>2,54</sub>	p
N1 frontal			4.169	0.05				
N1 central			2.830	0.047				
N1 parietal	3.021	0.038						
P2 central			3.470	0.035			2.754	0.05
P2 parietal	5.023	0.007						
P3 central			6.733	0.018			3.488	0.022
P3 parietal	3.805	0.01					4.866	0.005
<b>NoGo</b>								
P2 parietal	3.211	0.032			6.320	0.022		
N2 parietal	3.181	0.049						
P3 frontal	4.737	0.005						
P3 parietal	3.003	0.038						

<b>Diferencia</b>						
N1 frontal			4.847	0.041		
N1 parietal	3.048	0.036				
P2 parietal	4.817	0.005	4.453	0.049		
N2 parietal	3.181	0.049				
P3 central	2.744	0.05	4.556	0.047	4.855 0.005	
P3 parietal	3.003	0.038				
<b>Línea media Go</b>	<b>Grupo X Tarea</b>		<b>Grupo X Región</b>		<b>Tarea X Región</b>	
	$F_{2,54}$	$p$	$F_{1,18}$	$p$	$F_{6,108}$	$p$
N1 línea media					2.881	0.032
N2 línea media	2.844	0.046			2.648	0.02
<b>NoGo</b>						
P2 línea media	3.591	0.032			3.769	0.017
N2 línea media	3.701	0.017			2.648	0.02
P3 línea media				15.951	0.001	
<b>Diferencia</b>						
P2 línea media	3.591	0.032			3.769	0.017
N2 línea media	3.501	0.021				
P3 línea media	5.259	0.003				











### 7.3. Resumen de resultados

#### 7.3.1. Conductuales

No hubo diferencias en nuestros parámetros conductuales ni entre grupos, ni entre tareas tanto para los estímulos frecuentes como para los infrecuentes.

#### 7.3.2. Electrofisiológicos

##### 7.3.2.1. Componentes atencionales N1 y P2

N1:

- i) el voltaje siempre es mayor para CO que para EZ, tanto para los estímulos frecuentes como para los infrecuentes.
- ii) el voltaje es mayor en regiones centro-parietales para los estímulos frecuentes, y centro-frontales para los estímulos infrecuentes.
- iii) la latencia de N1 es mayor en la tarea de OB que en las demás tareas.

P2:

- i) el voltaje es mayor en la región central y línea media.
- ii) el hemisferio derecho tiene mayor voltaje y latencia.
- iii) los estímulos infrecuentes producen un incremento del voltaje de P2 que frecuentes en la región frontal.
- iv) la latencia es mayor en los EZ que en los CO, pero no es diferente en voltaje.
- v) La latencia es mayor en la tarea OB.

##### 7.3.2.2. Componentes de reconocimiento e inhibición N2 y P3

N2:

- i) el voltaje de N2 es siempre mayor en el grupo CO que en EZ en regiones centro-parietales.
- ii) el voltaje es mayor para los estímulos infrecuentes que frecuentes en frontal.
- iii) mayor voltaje en los estímulos infrecuentes que frecuentes en AL que OB y GE en frontales.
- iv) mayor voltaje en el hemisferio derecho que en el izquierdo en regiones fronto-centrales

- v) la latencia de N2 es mayor para el grupo EZ que para CO en parietal.
- vi) AL y EN tienen una latencia menor de N2 en frontales que OB).

P3:

- i) el voltaje es mayor en el grupo CO que en el grupo EZ tanto para estímulos frecuentes como infrecuentes.
- ii) el voltaje de P3 para los estímulos infrecuentes es mayor que para los infrecuentes en ambos grupos.
- iii) el voltaje de P3 es mayor en el hemisferio izquierdo.
- iv) el voltaje de P3 es mayor en la región centro-parietal sólo para los estímulos frecuentes.
- v) la latencia de P3 es menor en frontal para la tarea de AL que para GE y EN.
- vi) la latencia es menor para OB en comparación con las demás tareas en central.
- vii) la latencia de P3 es menor para GE que para las otras tareas en central y parietal.
- viii) la latencia de P3 es menor para EN que para las demás tareas en parietal.

#### 7.3.2.3. Componentes de procesamiento sensorial P1 y N170

P1:

- i) el voltaje de P1 para los estímulos infrecuentes es mayor en el hemisferio izquierdo en el grupo EZ.
- ii) la latencia de P1 es mayor para el grupo EZ que para el grupo CO.
- iii) la latencia de P1 es mayor para la tarea de OB en comparación con GE tanto para estímulos frecuentes como para infrecuentes.

N170:

- i) el voltaje de N170 se incrementó para los estímulos infrecuentes sólo para el grupo CO.
- ii) Mayor voltaje en OB que en GE.
- iii) EZ tuvo mayor latencia de N170 que CO.

- iv) la latencia de N170 fue mayor para las tareas de OB y AL sólo en el grupo EZ.
- v) la latencia de este componente fue mayor en el hemisferio izquierdo para el grupo EZ, y en el hemisferio derecho para el grupo CO.











## 8. Discusión

### 8.1. Inhibición en la esquizofrenia

#### 8.1.1. Evidencia conductual

Los porcentajes de respuestas correctas, omisiones, inhibiciones correctas, inhibiciones incorrectas y tiempo de reacción no fueron significativamente diferentes entre nuestra muestra de pacientes esquizofrénicos y los participantes sanos. En términos generales, los resultados conductuales del presente estudio coinciden con los resultados de otras investigaciones.

Empleando una tarea Go/NoGo, Kiehl *et al.* (2000) reportaron que los pacientes con esquizofrenia cometían más errores de inhibición (falsos positivos) y que mostraban una tendencia a dar más respuestas inapropiadas que un grupo de psicópatas y uno de sujetos sanos. Badcock *et al.* (2002), señalan que en relación a la respuesta Go en un paradigma Stop-Signal, los pacientes con esquizofrenia ejecutan semejante a un grupo de pacientes psicóticos no esquizofrénicos y a un grupo de sujetos controles; sin embargo, los pacientes con esquizofrenia sí cometen más errores de omisión que los otros dos grupos. Empleando el mismo paradigma, Bellgrove *et al.*, (2006) reportan también que los pacientes con esquizofrenia indiferenciada cometen más omisiones que los pacientes con esquizofrenia paranoide y los sujetos sanos.

Otro estudio (Weisbrod *et al.*, 2000) reporta que los pacientes con esquizofrenia no difieren de los participantes control en la condición Go, pero su desempeño conductual sí es significativamente diferente en la condición NoGo. Por otro lado, Ford *et al.* (2004) reportan que los pacientes con esquizofrenia muestran una proporción mayor de inhibiciones incorrectas, así como una alta proporción de omisiones y una baja proporción de falsas alarmas nogo que los sujetos sanos. Asimismo, Kaladjian *et al.* (2007), reportan que no hay conductuales de inhibición de respuesta preferente entre pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos. En este mismo sentido, Thoma, Wiebel y Daum (2007) reportan que los pacientes con esquizofrenia tienen mayor número de errores de inhibición que pacientes con depresión mayor y sujetos sanos. Por otro lado, Bégre *et al.* (2008) no encontraron diferencias entre el grupo de pacientes esquizofrénicos y el grupo de sujetos sanos después del ensayo 40 en un paradigma Go/NoGo, aunque sí reportan un mayor número de omisiones en los primeros 40 ensayos de la condición Go.

Por otra parte, a través de la medición del tiempo de reacción en una tarea de inhibición de la respuesta preferente, Wykes, Reeder y Corner (2000) reportaron que los pacientes con esquizofrenia tenían una alteración de inhibición de la respuesta que se mantenía estable en el curso del tiempo (6 años), en comparación con otras poblaciones psiquiátricas y sujetos sanos. Esta diferencia en tiempo de reacción también es reportada entre pacientes con esquizofrenia y pacientes psicóticos no esquizofrénicos (Badcock et al., 2002), pacientes con diagnóstico dual (esquizofrenia y abuso de sustancias), pacientes alcohólicos y depresivos (Thoma, Wiebel y Daum, 2007) y sujetos sanos (Kaladjian et al., 2007).

Las investigaciones hasta ahora presentadas parecen mostrar que conductualmente, en distintas tareas que involucran inhibición de la respuesta preferente los pacientes con esquizofrenia ejecutan significativamente diferente a los sujetos sanos. Sin embargo, tres estudios que emplearon una tarea Go/NoGo (Ford et al., 2004; Kaladjian et al., 2007; Bregé et al., 2008) como nuestro paradigma, reportan que no hay diferencias entre pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos.

Los resultados conductuales de nuestro estudio concuerdan con los de estas tres últimas investigaciones, pero no con de las demás investigaciones aquí mencionadas. Aunque hay distintas variables que podrían explicar estas diferencias entre estudios, vale la pena considerar primero los estímulos.

Las investigaciones que no coinciden con nuestros resultados emplean dos tipos de estímulos, auditivos y visuales (Badcock et al. y Bellgrove et al.), de palabras y colores (Thoma, Wiebel y Daum), de luces de complejidad creciente (Wykes, Reeder y Corner), poco comunes (Kiehl et al.) o tonos (Weisbrod et al.).

En cambio, las investigaciones cuyos resultados coinciden con los de nuestro estudio, de Ford et al., Kaladjian et al. y Bregé et al., se emplearon estímulos únicos (letras X, K, A, y figuras como + encerrada en círculos) semejantes entre sí y de una sola modalidad sensorial, igual que en nuestro estudio.

Otra característica que comparte nuestro estudio con los de Ford et al., Kaladjian et al. y Bregé et al. es que el intervalo interestímulo es invariante.

Las conclusiones de los estudios de Ford et al., Kaladjian et al. y Bregé et al. sugieren que en la esquizofrenia existe una tendencia a no crear, o a crear tardía y muy

débilmente una respuesta preferente; pero una vez que se ha alcanzado esta tendencia, si es que el paradigma lo logra, la ejecución no es diferente entre esquizofrénicos y sujetos sanos.

En nuestro estudio, esta podría ser una explicación para la ausencia de diferencias significativas entre la ejecución de los pacientes esquizofrénicos y los participantes sanos. En efecto, nuestro grupo de esquizofrénicos no tuvo menor número de respuestas correctas tanto en la condición Go como en la NoGo. Lo que podría sugerir que los pacientes esquizofrénicos no establecen una fuerte respuesta preferente; por otra parte, como en nuestro estudio no diferenciamos entre las respuestas de los primeros ensayos, y las de los ensayos posteriores, podría ser que los datos promediados durante toda la tarea encubran diferencias entre grupos al menos al principio de las tareas..

Todos los estudios citados hasta ahora coinciden en que en la esquizofrenia se observa un enlentecimiento de la respuesta. Sin embargo en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el tiempo de reacción de las respuestas Go entre grupos. Probablemente se deba al tipo de esquizofrenia que se incluyó (paranoide). El estudio de Bellgrove *et al.* (2006) reporta que los pacientes con esquizofrenia paranoide no son conductualmente distintos de los sujetos sanos. Sin embargo, es muy probable que se deba a que los pacientes con esquizofrenia incluidos en nuestro estudio tenían un inicio reciente del primer episodio psicótico; esto es, se ha reportado (Grootens *et al.*, 2009) que los pacientes con esquizofrenia con episodio de inicio reciente tienen alteraciones en la planeación motora, pero no en la ejecución.

Por otro lado, vale la pena revisar el efecto de los fármacos sobre la ejecución de la tarea.

Por una parte, se ha mostrado el generando un efecto de recuperación cognoscitiva duradero en pacientes con esquizofrenia (Green *et al.*, 2000). Asimismo, se ha demostrado una notoria diferencia entre los antipsicóticos de primera y de segunda generaciones: los de segunda generación (risperidona, olanzapina, zipracidona) han demostrado tener un mejor efecto en las disfunciones cognoscitivas comparado con los de primera generación (haloperidol) [Green *et al.*, 2000; Harvey *et al.*, 2003; Keefe *et al.*, 2004].

En especial, los pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos de segunda generación mejoraron significativamente en los dominios de: funciones ejecutivas,

aprendizaje/memoria, velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo verbal, memoria visoespacial y las funciones motoras; mientras que los pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación sólo mostraron mejoras en el dominio aprendizaje/memoria (Keefe et al., 2006).

Los pacientes de nuestra muestra experimental, algunos eran tratados con antipsicóticos de primera generación, mientras que otros con los de segunda generación. Los resultados conductuales, sin embargo, no fueron diferentes entre grupos, ni entre tareas. Por lo tanto, podría ser que nuestro paradigma no representara ningún esfuerzo de funciones ejecutivas. O bien que las funciones cognitivas requeridas se encontraban mejoradas en nuestra muestra experimental por el tratamiento farmacológico. Nos inclinamos por interpretar esto como un efecto combinado. Es decir, ni nuestro paradigma era de alto funcionamiento ejecutivo, ni los efectos del tratamiento farmacológico estaban ausentes.

De acuerdo a como mencionamos en los antecedentes, la inhibición podría ser considerada como una función ejecutiva; pero más con un desempeño regulador que metacognitivo. Esta es la categoría que le otorga el BRIEF (Gioia et al., 2000) a la inhibición: ser una función ejecutiva reguladora que permite el desempeño de funciones ejecutivas metacognitivas.

Los estudios que reportan disfunciones ejecutivas en pacientes con esquizofrenia que no mejoran con tratamientos farmacológicos, emplean paradigmas de funciones ejecutivas metacognitivas (véase Keefe et al., 2006). Así, podría ser que en estas condiciones el antipsicótico empleado tenga un efecto significativo sólo para funciones ejecutivas metacognitivas, pero no para funciones ejecutivas reguladoras.

Es en este sentido podría ser que nuestro paradigma no detectó diferencias conductuales entre nuestro grupos experimental y control. O dicho de otra manera, podría ser que las funciones ejecutivas de regulación no se encuentren alteradas en la esquizofrenia, y en particular en nuestra muestra experimental.

Por otra parte, nuestro estudio no reveló diferencias significativas entre tipos de estímulos. De acuerdo con estudios previos, tanto pacientes con esquizofrenia como sujetos sanos reconocen mejor la alegría que otras emociones faciales, así como el género (Kohler et al., 2003; Ramos-Loyo et al., 2009). En nuestro estudio, aunque se observa una

disminución en la proporción de respuestas correctas Go y NoGo en las tareas emocionales, esto no fue significativo. Probablemente este resultado se deba a las demandas de la tarea, y la estrategia empleada (véase más adelante).

#### 8.1.2. Evidencia electrofisiológica

Ahora bien, los resultados electrofisiológicos de nuestro estudio coinciden con distintos trabajos relacionados en la esquizofrenia. En nuestro estudio encontramos diferencias en el voltaje, pero no en la latencia de los componentes N1, N2 y P3 de las regiones frontales, centrales y parietales entre el grupo de pacientes con esquizofrenia y el grupo control, así como entre condiciones (NoGo mayor que Go); asimismo, encontramos diferencias en la latencia pero no en el voltaje en el componente P2 en la región central y parietal. No encontramos diferencias en los componentes P1 y N170 entre grupos.

Entre tareas, el P2 mostraron mayor latencia para la tarea OB que para las demás tareas. En cambio, los componentes N2 y P3 mostraron una latencia mayor para las tareas AL y EN en comparación con las demás tareas.

No encontramos diferencias en los componentes P1 y N170 ni entre grupos ni entre regiones; sólo entre tareas fue diferente el componente N170.

El voltaje del componente N1 ha sido reportado disminuido en diferentes paradigmas oddball auditivos en pacientes con esquizofrenia (Rosburg, Boutros y Ford, 2008). La amplitud y la latencia de P2, del mismo modo, han sido reportadas como menores en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos (Salisbury *et al.*, 2009).

En el presente estudio replicó los el comportamiento de N1 en pacientes con esquizofrenia.

En nuestro estudio observamos un menor voltaje en el componente N1 para los pacientes con esquizofrenia en comparación con los sujetos sanos. Lo cual se explica porque de acuerdo con Rosburg, Boutros y Ford N1 tiene una menor amplitud en el voltaje en pacientes medicados; asimismo, la reducción podría deberse al intervalo entre estímulos de más de 1 segundo empleado en nuestro estudio.

En nuestro estudio, la latencia de N1 no se mostró disminuida para el grupo de pacientes con esquizofrenia, sino más bien incrementada en comparación con los sujetos sanos. Esta diferencia en latencia entre grupos, podría estar causada por el tipo de estímulos empleados. En efecto, Salisbury et *al.*, (2009) emplean estímulos auditivos, mientras que en el presente estudio se utilizaron estímulos visuales.

El voltaje de N1 fue mayor para la condición NoGo que para Go en regiones centrales en ambos grupos.

Por otro lado, el componente N1 no fue diferente entre tareas.

El potencial diferencia de N1 no fue diferente ni entre grupos ni entre tareas ni entre regiones.

El voltaje de N1 era mayor para las tareas de OB, GE y AL en CO; en EZ no había este efecto.

En la latencia, N1 mostró tres interacciones importantes: i) en las regiones central y parietal OB incrementa la latencia en ambos grupos; ii) en la región frontal, la latencia de N1 era mayor en el grupo EZ en el hemisferio izquierdo, mientras que en el grupo CO era mayor en el hemisferio derecho; y, iii) en la línea media, la tarea GE disminuía la latencia en los tres sitios analizados; y EN mostró una menor latencia en EZ, mientras que AL mostró un menor latencia en CO en la región parietal.

Ahora bien, el presente estudio no replicó el comportamiento de P2 en pacientes con esquizofrenia.

En efecto, para el componente P2 no encontramos diferencias en el voltaje en áreas fronto-centrales pero sí en regiones parietales entre los grupos EZ y CO. Este efecto en P2 es distinto del reportado por Salisbury et *al.*, 2009.

Por otro lado, la latencia del componente P2 fue mayor para estímulos no faciales que para faciales y faciales emocionales.

El potencial diferencia de P2 no fue diferente ni entre grupos ni entre tareas ni entre regiones.

El voltaje de P2 fue mayor para AL en el grupo EZ, y para EN en CO en la región parietal.

La latencia de P2 fue mayor en OB tanto en el grupo EZ como en CO en las regiones centrales y parietales. Para los estímulos infrecuentes (NoGo), las tareas OB y EN mostraron mayor latencia de P2 en las regiones y parietales y en la línea media; y para GE en el grupo CO en la región parietal; en la línea media, GE mostró mayor latencia en EZ, y en la región parietal OB mostró mayor latencia para CO.

En resumen, parece que el voltaje del complejo de componentes N1 y P2 en nuestro paradigma experimental sólo se vio afectado por los estímulos infrecuentes (NoGo). En el grupo CO los estímulos OB, GE y AL incrementaban el voltaje de N1, pero no en el grupo EZ. El voltaje de P2 era mayor para CO que para EN en las regiones frontales y parietales.

La latencia del complejo de componentes N1 y P2 se incrementaba para la tarea OB tanto en EZ como en CO en los estímulos frecuentes. En los estímulos infrecuentes, la región parietal mostró menor latencia sólo de AL en ambos grupos.

Todo lo anterior, podría indicar que el voltaje de N1 es dependiente del estímulo para el grupo CO, pero no para EZ. Mientras que la latencia de P2 se ve afectada por la frecuencia de los estímulos en el reconocimiento de OB, y en la inhibición de AL.

Ahora bien, en el presente estudio el voltaje de N2 y P3 fue siempre menor para el grupo de pacientes con esquizofrenia que para el grupo de sujetos sanos en regiones centro-parietales; entre condiciones fue siempre mayor para NoGo en comparación con Go en regiones frontales. De las tareas emocionales, para N2 sólo la tarea AL produce un mayor voltaje en NoGo que en Go comparada con OB y GE en regiones frontales. Asimismo, N2 en regiones fronto-centrales mostró un mayor voltaje en el hemisferio derecho que en el izquierdo.

La latencia de N2 y P3 es mayor para el grupo de pacientes con esquizofrenia que para los sujetos sanos en la región parietal. De manera general, la latencia de N2 y P3 es mayor para las tareas con estímulos faciales emocionales que para las tareas con estímulos faciales y no faciales.

El potencial diferencia de los componentes N2 y P3 fue menor y latencia fue mayor para el grupo de pacientes con esquizofrenia que para los sujetos sanos.

Para los estímulos frecuentes, el voltaje de N2 y P3 fue mayor para GE en el grupo control en la región parietal. Sólo el voltaje de N2 fue mayor para EN en el grupo EZ en la

región parietal. N2 mostró mayor voltaje en el hemisferio izquierdo en la región frontal para ambos grupos. La latencia de P3 fue menor para GE sólo en el grupo CO.

Para los estímulos infrecuentes, el voltaje de N2 se mostró menor para OB y P3 se mostró mayor para AL y EN en el grupo EZ, en la región frontal. Además, P3 mostró menor voltaje en la región parietal para OB, sólo en el grupo CO; EZ mostró mayor voltaje en la región parietal sólo en EN. Asimismo, N2 y P3 mostraron mayor voltaje en el hemisferio derecho sólo en EZ, particularmente para la tarea EN

La latencia de N2 fue mayor sólo para el grupo EZ en la tarea de OB en la región parietal.

Estos resultados coinciden con los resultados de estudios anteriores. Por ejemplo Keihl *et al.* (2000) reportan que los componentes N2 y P3 asociados con inhibiciones correctas estaba reducido en amplitud en el grupo de pacientes esquizofrénicos en comparación con sujetos normales; el estudio de Weisbrod *et al.* (2000) reporta una asimetría en el componente P3 en la condición NoGo en el grupo de sujetos sanos, pero no hay ningún patrón asimétrico para este componente en el grupo de pacientes esquizofrénicos; Ford *et al.*, (2004) demostraron también que el componente P3 en la condición NoGo tenía una amplitud disminuida en los pacientes esquizofrénicos en comparación con los sujetos sanos, además de que la latencia era semejante entre Go y NoGo en pacientes esquizofrénicos, pero no en sujetos control; en este mismo sentido, Bégé *et al.*, (2008) reportan que la latencia del componente P3 entre sujetos sanos y pacientes esquizofrénicos no es diferente ni para Go ni para NoGo.

Se cree que el componente N2 es generado por la corteza del cíngulo anterior (Nieuwenhuis *et al.* 2003). Mientras que el componente P3 por la corteza prefrontal. En este sentido, las áreas de activación asociada con la inhibición en tareas NoGo en el estudio de Bégé *et al.* son la región frontal anterior, el cíngulo posterior y el fascículo inferolateral; la actividad del área motora suplementaria también está asociada en la inhibición en tareas simples (sin altos recursos de memoria de trabajo), pero en tareas complejas se agrega la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal inferior (Simmonds, Pekar y Mostofsky, 2008).

Un supuesto común es que la diferencia en el voltaje y en la latencia en la inhibición observadas entre pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos se debe a una activación



neuronal aberrante. Por ejemplo, Bagré et al. (2008) señalan que además del patrón de activación descrito en sujetos normales, en los pacientes esquizofrénicos se observa la activación del cuerpo calloso, el geniculado lateral y las regiones temporales superiores y medias. Esta actividad anormal podría ser causada por una mielinización inadecuada en la esquizofrenia, lo que a su vez podría impedir la formación de tendencias fuertes de respuesta preferente en la esquizofrenia. En este sentido, cuando la proporción de estímulos Go y NoGo son iguales, en sujetos normales se observa una disminución en la amplitud de los componentes N2 y P3 (Nieuwenhuis et al. 2003), lo cual podría indicar que no se establece una tendencia preferente; cuando la proporción es desigual (por ejemplo 20/80, 25/85, 30/70), el voltaje de estos componentes (principalmente P3) es mayor.

En nuestro estudio podríamos estar observando un fenómeno combinado. Es decir, para los sujetos control se genera una tendencia de respuesta preferente ante el estímulo Go; la baja frecuencia del estímulo NoGo produce amplios voltajes para los componentes asociados con la inhibición exitosa.

En cambio, en el grupo de pacientes esquizofrénicos, ninguna de estas condiciones se presenta, por lo que probablemente ni se creó respuesta preferente ni hubo efecto de estímulo NoGo sobre Go.

Sin embargo, los resultados conductuales no son diferentes entre ambos grupos.

En nuestra investigación analizamos la diferencia entre condiciones Go y NoGo para cada tarea y componente PRE. La diferencia principal se encontró en N2 y P3. En el grupo control, el voltaje de N2 fue mayor para la condición NoGo que para Go, principalmente en regiones centro-parietales. Para la tarea de AL el voltaje fue mayor en áreas frontales. La latencia de este componente fue menor para tareas faciales y emocionales que para no objetos no emocionales. En los pacientes con esquizofrenia N2 tuvo el mismo patrón de voltaje y latencia, pero la distribución abarcó también la región frontal, además de centro-parietal.

P3 tuvo dos formas de comportarse en los sujetos sanos: fue mayor para la condición NoGo que para Go, especialmente en regiones centro-frontales, y su latencia fue mayor para las tareas AL y EN que para OB. En los pacientes con esquizofrenia el voltaje de P3 fue mayor en regiones frontales en la condición NoGo en comparación con Go, pero en regiones centro-parietales no hubo diferencias entre condiciones. La latencia de P3 fue

mayor en tareas emocionales que en tareas no emocionales también en el grupo de pacientes con esquizofrenia.

Este análisis es relevante porque parece que en tareas oddball la repetición de estímulos emocionales suele disminuir el voltaje de N2 y P3 (Olofsson y Polich, 2007). En nuestra investigación, sin embargo, este efecto no se presentó ni en nuestro grupo experimental ni en nuestro grupo control.

Por lo tanto, probablemente las diferencias de funcionamiento (activación) cerebral conlleve organizaciones funcionales cerebrales distintas para cada grupo de nuestra investigación. En el grupo control la activación funcional muestra un patrón diferente. Para los estímulos frecuentes, los componentes N2 y P3 tienen mayor voltaje en regiones centroparietales, mientras que para los estímulos infrecuentes, el voltaje es mayor en regiones fronto-centrales.

Para los pacientes con esquizofrenia la activación funcional es más generalizada, por lo cual no observamos mayor voltaje en los componentes asociados con la inhibición, y en cambio sí observamos una similitud entre la activación funcional tanto de los estímulos frecuentes como de los infrecuentes.

Johnston et al. (2001) sugieren que las deficiencias en el reconocimiento en la esquizofrenia se deben a una disfuncionalidad generalizada. Debido a que nuestras tareas involucraban reconocimiento y respuesta por un lado, y reconocimiento e inhibición por otro, la activación funcional cerebral del grupo de sujetos sanos en nuestro estudio parece responder a dimensiones conductuales distintas, con la activación funcional cerebral también desemejante. En la esquizofrenia, probablemente debido a una disfuncionalidad generalizada, observamos una activación funcional cerebral generalizada tanto para el reconocimiento y respuesta como para el reconocimiento e inhibición.

Ramos-Loyo et al. (2009) señalan que la actividad electrofisiológica diferente de los pacientes con esquizofrenia en comparación con los sujetos sanos, sugiere circuitos neuronales disfuncionales en el reconocimiento. En nuestro paradigma, podríamos sugerir que esta disfuncionalidad de circuitos neuronales en la esquizofrenia se puede extender a la inhibición (véase más adelante).

Sin embargo, conductualmente los resultados entre pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos no fue diferente. Esto nos sugiere que en el estudio de la inhibición en la

esquizofrenia hacen falta más investigaciones que analicen mejor la activación funcional cerebral de los procesos cognitivos asociados.

### 8.2. Inhibición emocional en la esquizofrenia

Otro aspecto que nuestro estudio investigó es el reconocimiento emocional en la esquizofrenia. Nuestras hipótesis no fueron confirmadas. Creíamos que si había alteraciones inhibitorias y de reconocimiento emocional en la esquizofrenia, en la realización de una tarea que involucrara ambos componentes de funcionamiento cerebral los resultados serían peores. Sin embargo, no sucedió así.

Nuestros resultados no replicaron resultados anteriores sobre las alteraciones de reconocimiento facial y emocional en la esquizofrenia. En efecto, algunos investigadores (Doninger et al., 2002; Kim et al., 2005; Butler et al., 2009) han demostrado que a nivel de la ruta visual magnocelular los pacientes esquizofrénicos tienen alteraciones de procesamiento, lo que podría dificultar el reconocimiento de rostros en la esquizofrenia. Algunos otros investigadores (Herrmann et al., 2004; Campanella et al., 2006) han asociado las alteraciones en el componente N170 en la esquizofrenia con dificultades de reconocimiento de expresiones faciales emocionales que modulan la aparición de este componente. En nuestro estudio, ante estímulos faciales neutros (GE) y emocionales (AL y EN) tanto para las condiciones Go como NoGo, el componente N170 no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (EZ y CO). Coincidiendo con Wynn et al. (2008), nuestros resultados sugieren que los pacientes esquizofrénicos conservan los procesos visuales básicos de codificación facial. Las diferencias de nuestros resultados con los resultados de otros estudios podrían deberse al tipo de estímulos utilizados (neutrales, de cierto tipo de emociones, familiares o novedosos), por el tipo de análisis (campos de potencia, ventanas de latencia por ejemplo), o bien por las exigencias de procesamiento de la tarea. En cualquier caso, las tareas que contenían estímulos faciales con o sin expresiones emocionales en nuestro estudio generaron el componente N170. Cabe aclarar que en este estudio utilizamos únicamente 3 tipos de emoción que son claramente distinguibles, a diferencia de otros en donde los sujetos tienen que distinguir una de las emociones entre otras 6.

En términos generales no encontramos diferencias significativas de ejecución conductual en el reconocimiento de expresiones emocionales. Sin embargo, nuestros resultados conductuales muestran que las tareas emocionales tuvieron menor número de respuestas correctas para ambos grupos y para ambas condiciones. Lo que pudiera indicar el contenido emocional tuvo un efecto en el reconocimiento del estímulo (Ramos-Loyo, 2006).

Siguiendo a Wynn et *al.*, pareciera que los efectos de la alteración en el procesamiento emocional en la esquizofrenia podrían encontrarse en etapas posteriores del reconocimiento emocional, que identifican con el componente N250. En nuestro estudio, la actividad de este componente (en la latencia de N2) fue significativamente diferente entre grupos para todas las tareas en la condición Go, excepto para enojo (EN); también para todas las tareas de en la condición NoGo, excepto para alegría (AL).

Existe un contraste entre la ejecución conductual y el patrón del componente N2 que podría estar asociado con el reconocimiento emocional además de la inhibición en nuestro estudio. Es decir que la actividad de N2 podría indicar que el reconocimiento emocional de enojo en la esquizofrenia ha involucrado mayores recursos cognitivos por una parte; por otra parte, como la inhibición de la emoción de alegría estaba entre los estímulos de enojo, N2 no mostró diferencias entre pacientes esquizofrénicos y sujetos sanos. Todo lo cual podría generar que no haya diferencias significativas en el reconocimiento emocional entre el grupo de pacientes con esquizofrenia y el de participantes sanos.

Turetsky et *al.* (2007) sugieren que existe una relación entre el procesamiento temprano evidenciado por el componente N170 de estructura facial, y los procesos tardíos de reconocimiento emocional, relacionado con el P3. A diferencia de este estudio, nuestra investigación incluyó sólo pacientes esquizofrénicos paranoides controlados. Es sabido que los pacientes con esquizofrenia paranoide tienen mayor facilidad de ejecución en tareas reconocimiento emocional (Penn, Sanna y Roberts 2008). Por lo tanto, nuestro estudio no replica tampoco los hallazgos de alteraciones en el reconocimiento emocional a nivel conductual en la esquizofrenia, pero sí la alteración de los componentes tardíos de procesamiento emocional (N2, P3) en la esquizofrenia.

Una idea que vale la pena explorar es la de que los procesos de reconocimiento emocional en la esquizofrenia dependen de circuitos subcorticales principalmente. Como ya

mencionamos, las tareas emocionales tuvieron menos respuestas correctas en comparación con las tareas no emocionales en ambos grupos, sin llegar a ser significativas. También, N2 tuvo menor latencia en las tareas faciales y emocionales en comparación con la tarea no emocional. El componente P3, por otra parte, mostró mayor latencia para las tareas emocionales que para las no emocionales en ambos grupos. En conjunto, esto podría significar que el efecto de la cara y el contenido emocional es sobre N2, y no sobre P3 (Balconi y Lucchiari, 2005). P3, en cambio podría estar relacionado con el proceso inhibitorio de nuestro experimento (Willis et al. 2010).

Por otro lado no hubo diferencias significativas en el voltaje de P3 entre áreas parietales y frontales entre condiciones (Go y NoGo) en el grupo de pacientes esquizofrénicos, como las hubo en el grupo de participantes sanos. Esto podría significar que en el grupo de sujetos sanos los estímulos frecuentes y los infrecuentes se procesan de manera diferente, mientras que en la esquizofrenia se procesan del mismo modo, aun cuando los estímulos se encuentren cambiados en una tarea respecto de otra. Lo que podría reflejar una activación funcional generalizada para la esquizofrenia, como resultado de procesos cognoscitivos distintos.

En efecto, de acuerdo con van der Meer et al. (2009), en la esquizofrenia la alteración de procesamiento emocional se encuentra en etapas muy tardías de regulación emocional. De acuerdo con esto, los pacientes esquizofrénicos tienen una preferencia por suprimir sus respuestas emocionales; la supresión compromete la inhibición de recursos cognitivos, lo cual podría interferir para que otros procesos cognitivos sean llevados a cabo (John y Gross, 2004).

Así pues, podría ser que el recurso cognitivo preferente en la esquizofrenia coincide con los requerimientos de la tarea Go/NoGo en nuestra investigación. Por lo tanto, las diferencias electrofisiológicas en nuestro estudio no se relacionan directamente son deficiencias en la ejecución conductual, sino más bien con una diferente activación de funcionamiento cerebral entre los pacientes esquizofrénicos y los sujetos sanos.

Como ya mencionamos antes, esta activación generalizada podría reflejar una disfuncionalidad cognoscitiva como lo sugieren Johnston et al. (2001), asociada con circuitos neuronales disfuncionales en la esquizofrenia (Ramos-Loyo et al., 2009). Sin embargo, a pesar de esta disfuncionalidad de circuitos neuronales, podría ser que los

recursos cognoscitivos preservados en la esquizofrenia, sean suficientes para realizar las tareas de nuestro paradigma. O bien, porque estos recursos cognoscitivos son preservados preferentemente en la esquizofrenia para la regulación emocional, como lo sugieren van der Meer et al. (2009).

Esto podría explicar que tanto en situaciones tanto reales como experimentales que involucren más procesos cognoscitivos (por ejemplo memoria de trabajo, atención incrementada), el reconocimiento emocional en la esquizofrenia se observa diferente en comparación con el de sujetos sanos.

Schulz et al. (2007) reportaron que el análogo emocional de la tarea Go/NoGo involucra procesamientos neuropsicológicos semejantes que la versión original en sujetos sanos. En nuestro estudio pudimos observar este efecto para el grupo control, pero no para el grupo de pacientes esquizofrénicos.

Nosotros interpretamos por lo tanto que la discrepancia entre los resultados conductuales (no diferencias entre grupos) y electrofisiológicos (diferencias en voltajes de PREs entre grupos) reflejan diferencias de organización funcional cerebrales debido a las alteraciones (de neuroquímicas, en los circuitos y la plasticidad neuronales) en los pacientes con esquizofrenia. Para explorar esta idea, sin embargo, son necesarias futuras investigaciones que incorporen sistemáticamente mayor complejidad cognitiva al paradigma Go/NoGo emocional en la esquizofrenia.

## **9. Conclusión**

La pregunta que nos planteamos fue si existía un déficit de control inhibitorio de la respuesta preferente en sujetos esquizofrénicos. Los resultados en la ejecución conductual sugieren que no existe una alteración de la respuesta preferente en la esquizofrenia.

La actividad electrofisiológica asociada a la inhibición en sujetos sanos difiere de aquella asociada a la inhibición en sujetos esquizofrénicos, probablemente porque refleja organizaciones funcionales cerebrales distintas, posiblemente debido a alteraciones anatómicas, de neurodesarrollo y neurotransmisión en la esquizofrenia nada más.

Asimismo tanto los estímulos no emocionales como los emocionales generaron resultados similares conductuales y electrofisiológicos en los pacientes esquizofrénicos. Lo que podría sugerir que no hay diferencias entre estímulos en los pacientes esquizofrénicos.

Finalmente, parece que las alteraciones de reconocimiento emocional reportadas por diversos estudios previos en la esquizofrenia no se replican en el paradigma Go/NoGo emocional. Lo que podría sugerir que la alteración de reconocimiento emocional no se presenta en la tarea Go/NoGo emocional en la esquizofrenia, probablemente porque los procesos cognoscitivos necesarios en este paradigma están preservados en esta patología. Sin embargo, hacen falta futuras investigaciones que corroboren los resultados de nuestro estudio.

## Referencias

- Aleman, A.** y R.S. Kahn. (2005) Strange feelings: do amigdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*, 77: 283-98.
- Andreasen, N. C.** (1994). The mechanisms of schizophrenia. *Cur. Op. Neurobio.* 4: 245-51.
- \_\_\_\_\_, Paradiso, S. y O'leary, D.S. (1999) "Cognitive Dysmetria" as and integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr. Bull.* 24: 2003-18.
- Andres, P.** y M Van Der Liden. (2004) Les capacités d'inhibition: une fonction «frontale»? *R. Eur. Psycho. Appli.* 54: 137-42.
- Arbuthnott, K. D.** (1995) Inhibitory mechanisms in cognition: phenomena and models. *Cur. Psycho. Cog.* 14, 1:3-45.
- Archer, J.** y W. Andrew. (1992) Face processing in psychiatric condition. *Br. J. Clin. Psychol.* 31, 1: 45-61.
- Aron, A.R.** (2007) The neural basis of inhibition in cognitive control. *Neuroscientist* 13, 3: 214-28.
- \_\_\_\_\_ y R.A. Poldrack. (2004) The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Soc. Biol. Psychiatry* 57: 1285-92.
- Atbasoglu, E.C., H.D. Ozguven, M.C. Saka y S.Olmez.** (2005) Relative sparing of executive functions in the early phase of schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 17, 4:510-6.
- Austin, J.** (2005) Schizophrenia: an update and review. *J. Gen. Coun.* 14, 5:329-40.
- Ba, M.B, A. Zanello, M.Varnier, V. Koeliner, C. Marco y G. Merlo.**(2008) *Deficits in Neurocognition, Theory of Mind, and Social Functioning in Patients With Schizophrenic Disorders: Are They Related? J. Nerv. Men. Dis.* 196: 153-6.
- Badcock, J.C.,** Michie , P.T., Johnson, L. y Combrinck, J. (2002) Acts of control in schizophrenia: dissociating the components of inhibition. *Psychological Med.* 32: 287-97.
- Baddeley, A. D.** (1996). Exploring the central executive. *Quar. J. Exp. Psych.* 49A: 5-28.
- \_\_\_\_\_ y Hitch, G.A. (1994) Developments in the concepts of working memory. *Neuropsychology* 8: 484-93.
- Balconi, M.** y Lucchiari, C. (2005) In the face of emotions: event-related potentials in supraliminal and subliminal facial expression recognition. *Genet. Soc. Gen. Psychol. Monogr.* 131: 41-69.
- Barceló, F.** (2003) The Madrid card sorting test (MCST): a task switcing paradigm to study executive attention with event -related potentials. *Brain Res. Protocols* 11: 27-37.
- Barkley, R.A.** (2001) The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychology. Rev.* 11,1:1-29.
- Barret, L.F.** (2006) Are emotions natural kinds? *Perspectives on Psychological Science* 1: 28-58.
- Bechara, A, H. Damasio y A.R. Damasio.** (2000) Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex* 10:295-307.
- Bedard, A.-C., S. Nichols, J.A. Barbosa, R. Schachar, G.D. Logan y R. Tannock.** (2002) The development of selective inhibitory across the life span. *Dev. Neuropsychology.* 21, 1:93-111.
- Begré, S., Kleinlogen, H., Kiefer, C., et al.** (2008) White matter anisotropy related to electrophysiology of first episode schizophrenia during NoGo inhibition. *Neurobiology of Disease* 30: 270-80.
- Bellack, A.S., Morrison, R.L., Wisted, J.T. y Mueser, K.T.** (1990) An analysis of social competence in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 156: 809-18.
- Bellgrove, M.A., Chambers, C.D., Vance, A., et al.** (2006) Lateralized deficit of response inhibition I early-onset schizophrenia. *Psychology. Med.* 36: 495-505.
- Benes, F.M.** (1997) The role of stress and dopamine-GABA interactions in the vulnerability for schizophrenia. *J. Psychiatric Res.* 31: 257-75.
- Bentin, S., T. Allison, A. Puce, E. Perez y G. McCarthy.** (1996) Electrophysiological studies of face perception in humans. *J. Cogn. Neurosci.* 8: 551-65.
- Bilder, R. M., R.S Goodman, D. Robinson et al** (2000) Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am. J. Psychia.* 157:549-59.
- Bleuler, E.** (1993) *Demencia precoz.* Buenos Aires. Hormé Editora.
- Bokura, H., S. Yamaguchi y S. Kobayashi.** (2001) Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clin. Neurophys.* 112:2224-32.
- Borod, J., C. Martin, M. Alpert, A. Brozgold y J. Welkiwitz.** (1993) Perception of facial emotion in schizophrenia and right brain damage patients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 181, 8: 494-502.
- Braff, D.L. y G.A. Light.** (2004) Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia? *Psychopharmacology* 174, 1:75-85.



- Brown**, (2003) Comparing PANSS, BPRS results. *Psychiatr. News* 38: 19.
- Butler**, P., Zemon, V., Schechter, I., et al. (2005) Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62: 495-504.
- \_\_\_\_\_, Tambini A., Yovel G., et al. (2008) What's in a face? Effects of stimulus duration and inversion on face processing in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 103: 283-92.
- \_\_\_\_\_, Abeles, I.Y., Weiskopf, N.G., et al. (2009) Sensory contributions to impaired emotion processing in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 35: 1095-1107.
- Campanella**, S., Montedoro, C., Strel, E., et al. (2006) Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients : an event-related potentials study. *Clin. Neurophysiology.* 36 : 71-78.
- Casey**, B.J., N. Totteham y J. Fossella. (2002) Clinical, imagin, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Dev. Psychobiol.* 40: 237-54.
- Carlson**, S. M. y L. J. Moses. (2001) Individual differences in inhibitory control and children's theory of mind. *Child. Dev.* 72:1032-53.
- \_\_\_\_\_, L. J. Moses y L. J. Claxton. (2004) Individual differences in executive functioning and theory of mind: An investigation of inhibitory control and planning ability. *J. Exp. Child Psycho.* 87:299-319.
- Carter**, C.S., M. Mintun, T. Nichols y J. D. Cohen. (1997) Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am. J. Psychia.* 154:1670-75
- Casey**, B.J., Jones, R.M. y Hare, T.A. (2008) The adolescent brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1124:111-26.
- \_\_\_\_\_, Trainor, R.J., Orendi, J.L. et al., (1997) A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a Go-No-Go task. *J. Cog, Neurosc.* 9: 835-47.
- Chao** L.L. y R.T. Knight. (1998) Contribution of human prefrontal cortex to delay performance. *J. Cogn Neurosci.* 10:167-77.
- Chen**, Q., P. Wei y X. Zhou. (2006) Distinct neural correlates for resolving stroop conflicting at inhibited and noninhibited locations in inhibition of return. *J. Cog. Neurosci.* 18, 11:1937-46.
- Clark**, V.P., Fan, S., e Hillyard, S.A. (1995). Identification of early visual evoked potential generators by retinotopic and topographic analyses. *Human Brain Mapping*, 2, 170-87.
- Cohen**, J.D. y Servan-Schreiber, D. (1992) Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol. Rev.* 99:45-77.
- Coyle**, J.T. (2006) Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell. Mol. Neurobiol.* 26: 365-84.
- Chow**, T. W. y J.L. Cummings. (1999). "Frontal-subcortical circuits". En: B. L. Miller y J. L. Cummings (eds.), *The human frontal lobes*. New York: Guilford Press.
- Christ**, S.E., D.A. White, T. Mandernach y B. A. Keys. (2001) Inhibitory control across life span. *Dev. Neuropsychol.* 20, 3:653-69.
- Coles**, M.G.H. y Rugg, M.D. (1995) Event-related brain potentials: An introduction. En M.D. Rugg y M.G. Coles (eds.) *"Electrophysiology of mind: Event related brain potentials and cognition.* pp. 1-26. Cambridge. CUP.
- Cornblatt** B y A. Malhotra. (2001) Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Neuropsychiatric Genetics* 105:11-5.
- Couture**, S.M., D.L. Penn y D.L. Roberts. (2006) The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull.* 32, Suppl 1:S44-63.
- Davidson**, R. J. y W. Irwin. (1999) The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn. Sci.* 3:11–21.
- Damasio**, A.R. (1996) The somatic markers hipótesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 351:1413-20.
- Debatisse**, D., Campanella, S., Pralong, E., et al. (2005) Attentional orientation and N2-P3 ERP components: Comparison of schizophrenic, alcoholic and demented patients using localization techniques URL: [http://files.chuv.ch/internet-docs/nch/posters/nch\\_poster\\_attentionnal\\_musi.pdf](http://files.chuv.ch/internet-docs/nch/posters/nch_poster_attentionnal_musi.pdf)
- Delis**, D. C., L.R. Squire, A. Bihle y P.J. Massman. (1992) Componential analysis of problem-solving ability: Performance of patients with frontal lobe damage and amnesic patients on a new sorting test. *Neuropsychologia* 30, 8:683-97.
- DeLisi**, L.E. (2008) The concept of progressive brain change in schizophrenia: Implications for understanding schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34: 312-21.
- Dempster**, F. N. (1992). The rise and fall of the inhibitory mechanism: Towards a unified theory of cognitive development and aging. *Dev. Rev.* 12:45-75.

- Diamond, A.** (2001) "A Moser System for Studying the Role of Dopamine in the Prefrontal Cortex during Early Development in Humans Early and Continuously Treated Phenylketonuria" En C.A. Nelson y M. Luciana (eds.) Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience. Massachusetts. MIT Press. Pp. 433-72
- \_\_\_\_\_ (2002) "Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood cognitive functions, anatomy and biochemistry." En D. Stuss y R. Knight (eds.) Principles of frontal lobe function. New York. OUP. Pp 466-503
- Dillon, D.G. y D.A. Pizzagalli** (2007) Inhibition of action. Thought and emotion. A selective neurobiological review. Applied Prev. Psychol. (en prensa).
- Donchin, E. y Coles, M.G.** (1988) Is the P300 component a manifestation of context updating? Behav. Brain Sci. 11: 355-97.
- Doniger, G.M., J.J. Foxe, M.M. Murray et al.** (2002) Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 59: 1011-20
- Duncan, J.** (2001) An adaptative coding model of neural function in prefrontal cortex. Nat. Neurosci. 2: 820-9.
- \_\_\_\_\_, Emslie, H., Williams, P., Johnson, R. y Freer, C. (1996) Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. Cognit. Psychol. 30: 257-303.
- Durston, S., K.M. Thomas, Y. Yang, A.M. Ulug, R.D. Zimmerman y B.J. Casey.** (2002) A neural basis for the development of inhibitory control. Devel. Sci. 5, 4: F9-F16.
- Dreher, J.-C. y K.F. Berman.** (2002) Fractionating the neural substrate of cognitive control processes. Proc. Natl. Aca. Sci. USA 99, 22:14595-60.
- Edwards, J., H.J. Jackson y P.E. Pattison.** (2002) Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. Clin. Psychol. Rev. 22: 789-832.
- Eimer, M.** (2000) The face-specific N170 component reflects late stages in the structural encoding of faces. Neuroreport 11:2319-24.
- Ekman, P.** (1999) Basic emotions. En T. Dalgleish y M. Power (eds.) "*Handbook of cognition and emotion*". John Wiley & Sons Ltd. pp. 45-60.
- Elster J.** (1999) Strong feelings. Cambridge, MA. MIT Press.
- Engle, R. W., A.R.A. Conway, S.W. Tuholski y R.J. Shisler.** (1995) A resource account of inhibition. Psychological Sci. 6,2:122-25.
- Fabiani, M. Gratton, G. y Federmeier, K. D.** (2007) Event-related brain potentials: Methods, theory, and application. En J. T. Cacioppo, L. Tassinary, and G. Berntson (eds.). "*Handbook of Psychophysiology*", 3rd edition pp. 85-119. Cambridge. CUP.
- Feinberg, I.** (1983) Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? J. Psychiatric Res. 17: 319-34.
- Floresco, S.B., Zhang, Y. y Enomoto, T** (2009) Beural circuits subserving behavioral flexibility and their relevance to schizophrenia.
- Ford, J.M., M. Gray, S. L. Whitfield et al.** (2004) Acquiring and inhibiting prepotent responses in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 61:119-29.
- Fresán, A., Apiquian, R., de la Fuente-Sandoval, C., et al.** (2005) Violent behavior in schizophrenic patients: Relationship with clinical symptoms. Aggr. Behav. 31: 511-20.
- Friedmann, N.P. y A. Miyake.** (2004) The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. J. Exp. Psychol. Gen. 131, 1: 101-35.
- Frijda, N.H.** (2008) The sychologists' point of view. En M. Lewis, J.M. Haviland-Jones y L.F. Barrett (eds.) "*Handbook of emotions*" New York. The Guilford Press. 3<sup>rd</sup> Ed. pp. 68-87.
- Friston, K.J.** (1996) Theoretical neurobiology and schizophrenia. Brit. Med. Bull. 52: 644-55.
- \_\_\_\_\_ y Frith. C.D. (1995) Schizophrenia : A disconnection syndrome? Cli. Neurosc. 3: 89-97.
- Fuster, J. M.** (1999). Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. Acta Psychiatrica Scandinavica 99, (Suppl. 395):51-7.
- Godefroy, O. M. Cabaret, V. Petit-Chenal, J.-P. Pruvo y M. Rousseaux.** (1999) Control functions of the frontal lobes: Modularity of the central-supervisory system? Cortex, 35, 1–20.
- Golap, I.V. y H. Variend.** (2005) First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediations. Adv. Psychia. Treat. 11:38-44.
- Gold, J.M., C. Randolph y C.J. Carpenter, et al.** (1992) Forms of memory failure in schizophrenia. J. Abn. Psychol. 101:487-94.
- \_\_\_\_\_ y P.D. Harvey. (1993) Cognitive deficits in schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 16:295-312.

- Goldman-Rakic**, P.S. (1996) The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and central executive. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 351:1445-53.
- \_\_\_\_\_. (1995) Cellular basis of working memory. *Neuron* 14: 477-85.
- \_\_\_\_\_. (1998) The prefrontal landscape: implications fo functional architecture for understanding human mentation and central executive. En A.C. Roberts, T.W. Robbins y L. Weiskrantz (eds.) *"The prefrontal cortex: executive and cognitive functions"*. Oxford. Oxford University Press. pp. 87-102.
- Green**, M.F. (2003) Schizophrenia revealed: from neurons to social interactions. New York. W.W. Norton & Company.
- \_\_\_\_\_, Marder, S.R., Glynn, S.M. *et al.* (2002) The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol. Psychiatry* 51: 972-8.
- Griffiths**, R.M. (1997) What emotions really are: The problems of pyshcological categories. Chicago. University of Chicago Press.
- Grootens**, K.P., Vermeeren, L, Verkes, R.J., *et al.* (2009) Psychomotor plannings is deficient in recent-onset schizophrenia. *Schizophr. Res.* 107: 294-302.
- Gross**, J.J. (1998) The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *R. Gen. Psycho.* 2, 3: 271-99.
- Guillin**, O., A.Abi-Dargham y M. Laurelle. (2007) Neurobiology of dopamine in schizophrenia. En A.Abi-Dargham y O. Guillin (eds). *Integrating the neurobiology of schizophrenia*. Int. Rev. Neurobio. 78. San Diego Cal. Elsevier. pp. 1-39.
- Gur**, R.E., C.E. McGrath, R.M. Chan, *et al.* (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 159: 1992–1999.
- Hall**, J., J.M. Harris. R. Sprengelmeyer, *et al.* (2004) Social cognition and face processing in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 185: 169-70.
- Harrison**, P.J. (2004) The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology* 174:151-162.
- Hazy**, T.E., M.J. Frank y R. C. O'Reilly. (2007) Towards an executive without a homunculus:computational models of the prefrontal cortex/basal ganglia system. *Phil. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 29, 262: 1601-13.
- Harvey**, P.D. Meltzer, H., Simpson, G.M., *et al.* (2004) Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional sntipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 66: 101-13.
- Heckers**, S., D. Goff, D.L. Schacter, C.R. Savage, A.J.Fischman, N.M. Alpert y S.L. Rauch. (1999) Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondeficit schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 56: 1117-1123.
- Heimberg**, C., R.E. Gur, R.J. Erwin, D.L.Shtasel y R.C. Gur. (1992) Facial emotion discrimination: III. Behavioral findings in schizophrenia. *Psychia. Res.* 42: 253-65.
- Heinrichs**, R. W. y K.K. Zakzanis. (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12:426-45.
- Heydebrand**, G., M. Weiser, J. Rabinowitz, A.L. Hoff, L.E. DeLisi y J.G Csernansky. (2004) Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 68:1-9.
- Herrmann**, M.J., H. Ellgring y A.J. Fallgatter. (2004) Early-stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychia.* 161:915-7.
- Hill**, S.K., J.D. Ragland y R.C Gur. (2002) Neuropsychological profiles delineate distinct profiles of schizophrenia, an interaction between memory and executive function, and uneven distribution of subtypes. *J Clin Exp Neuropsychol* 24:765-80.
- Hillyard**, S.A., Vogel, E.K. y Luck, S.J. (1998) Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: Electrophysiological and neuroimaging evidence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 353: 1257-70.
- Hoff**, A.L. y W.S. Kremen. (2003) Neuropsychology in schizophrenia: an update. *Curr. Opin. Psychiatry* 16, 2:149-55
- Hooker**, C. y S. Park. (2002) Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatric Resarch* 112: 41-50.
- Hutton**, S. B., B.K. Puri, J.Duncan, *et al* (1998) Executive function in first episode schizophrenia. *Psychological Medicine* 28:463-73.

- Javitt, D.C.** (2009) Sensory processing in schizophrenia: Neither simple nor Intact. *Schizophr. Bull.* 35: 1059-64.
- \_\_\_\_\_ y S.R. Zukin. (2007) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 148: 1301-8.
- Jeong, Y.W.** y Polich, J. (2003) Meta-analysis of p300 and schizophrenia: Patients, paradigms and practical implications. *Psychophysiology* 40: 684-701.
- Jessen, F., L.Scheef, L. Germeshausen, Y. Tawo, M. Kockler, K.U. Kuhn, W. Maier, H.H Schild, y R. Heun.** (2003) Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am. J. Psychiat.* 160:1305-12.
- Johnston, P.S., M. Katsikitis, V.J. Carr.** (2001) A generalised deficit can account for problems in facial emotion recognition in schizophrenia. *Bio. Psychology* 58: 203-27.
- Johnstone, S. J., C.B. Pleffer, R.A.J. Barry, A.R. Clarke y J.L. Smith.** (2005) Development of inhibitory processing during the go/nogo task: a behavioral and event-related potential study of children and adults. *J. Psychophy.* 19:11-23.
- Jonides, J., E.E. Smith, C. Marshuetz, R.A. Koepp y P.A. Reuter-Lorenz.** (1998) Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:8410-13.
- Joyce, C. y Rossion B.** (2005) The face-sensitive N170 and VPP components manifest the same brain processes: the effect of reference electrode site. *Clin. Neurophysiol.* 116: 2613-31.
- Joyce, E., S. Hutton, S. Mutsatsa, H. Gibbins, E. Webb, S. Paul, T. Robbins y T. Barnes.** (2002) Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *Brit. J. Psychiatry* 181, (suppl. 43): s38-s44.
- Kaladjian, A., Jeanigros, R., Azorin, J.-M., et al.** (2007) Blunted activation in right ventrolateral prefrontal cortex during motor response inhibition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 97: 184-93.
- Karreman, M. y Moghaddam, B.** (1996) The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: An effect mediated by ventral tegmental area. *J. Neurochem.* 66: 589-98.
- Keefe, R.S.E., et al.** (2004) Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first episode psychosis. A randomized double-blind trial of olanzapine vs haloperidol. *Am. J. Psychiatry* 161: 985-98.
- \_\_\_\_\_ Young, C.A., Rock, S.L. et al. (2006) One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 81: 1-15.
- Keshavan, M.S., Gilbert, A.R. y Diwadkar, V.A.** (2006) Neurodevelopmental theories. En J.A. Lieberman, T.S. Stroup y D.O. Perkins (eds.) *"The American Psychiatric Publishing textbook of schizophrenia"*. Arlington. American Psychiatric Publishing Inc. pp. 87-104.
- Key, S.R., Fiszbein, A. y Opler, L.A.** (1987) The positive and negative syndrome scale PANSS for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13: 261-76.
- Kiehl, K.A., A.M. Smith, R.D. Hare y P.F. Liddle.** (2000) An event-related potential investigation of response inhibition in schizophrenia and psychopathy. *Biol. Psychi.* 48:210-21.
- Kim, J.J., S. Mohamed, N. C. Andreasen et al.,** (2000) Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry* 157:542-8.
- Kim, D., V. Zemon, A. Saperstein et al.** (2005) Dysfunction of early stage visual processing in schizophrenia: harmonic analysis. *Schizophr. Res.* 76: 55-65.
- Kimberg, D. Y., M. Desposito y M. J. Farah.** (1997) Cognitive functions in the prefrontal cortex - Working memory and executive control. *Curr. Dir. Psychological Sci.* 6, 6:185-192.
- Kirov, G., M.C. O'Donovan y M.J. Owen.** (2005) Finding schizophrenia genes. *T. J. Clin. Inv.* 115, 6:1440-8.
- Kring, A.M.** (1999) Emotion in schizophrenia: old mystery, new understanding. *Curr. Dir. Psychological Sci.* 8, 5: 160-3.
- \_\_\_\_\_, A.M y E.K. Moran. (2008) Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophr Bull.* 34: 819-34.
- Kochanska, G., K. Murray, T.Y. Jaques et al.** (1996) Inhibitory control in young children and its emerging internalization. *Child Dev.* 67: 490-507.
- \_\_\_\_\_, y K.C. Coy. (1997) Inhibitory control as a contributor to conscience in childhood: from toddler to early school age. *Child Dev.* 68: 263-77.
- Koechlin, E., Summerfield, C.** (2007) An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cog. Sci.* 11: 229-35.
- Kohler, C.G., W. Bilker, M. Hagendoorn et al.** (2000) Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Soc. Biol. Psych.* 48: 132-36.

- \_\_\_\_\_, Turner, T.H., Bilker, W.B., et al. (2003) Facial emotion recognition in schizophrenia : Intensity effects and error patterns. *Am. J. Psychiatry* 160 : 1768-74.
- Kok, A., Ramautar, J.R., de Ruiter, M.B. et al.** (2004) ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop signal task. *Psychophysiology* 41: 9-20
- Konishi, S., K. Nakajima, I. Uchida, K. Sekihara y Y. Miyashita.** (1998) No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Eur. J. Neurosci.* 10:1209-13.
- Kuipers E, P. Garety, D. Fowler , D. Freeman , G. Dunn y P. Bebbington** (2006) Cognitive, emotional, and social processes in psychosis: refining cognitive behavioral therapy for persistent positive symptoms. *Schizophr Bull.* 32, Suppl 1: S24-31
- Lang, P.J., Greenwald, M.K., Bradley, M.M. y Hamm, A.O.** (1993) Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 30: 261-73.
- Laurelle, M.** (2000) The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Implications from recent brain imaging studies. *Brain Res. Rev.* 31: 371-84.
- Laurens, K.R., E.T.C. Ngan, A.T. Bates, K.A. Kiehl y P.F. Liddle.** (2003) Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain* 126: 610-22.
- Lavric, A., D.A. Pizzagalli y S. Forstmeier.** (2004) Short communication when 'go' and 'nogo' are equally frequent: ERP components and cortical tomography. *Eur. J. Neurosci.* 20:2483-88.
- Lawrie, S.M. y S.S. Abukmeil.** (1998) Brain abnormality in schizophrenia: a systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Brit. J. Psychiatry* 172: 110-20.
- LeDoux, J. E.** (1996) *The Emotional Brain.* New York. Simon & Schuster.
- Leube, D., A. Rapp, G. Buchkremer, M. Bartels, T.T.Kircher, M. Erb y W. Grott.** (2003) Hippocampal dysfunction during episodic memory encoding in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr. Res.* 64:83-5.
- Lewis, D.A. y Hashimoto, T.** (2007) Deciphering the disease process of schizophrenia: The contribution of cortical GABA neurons. En A.Abi-Dargham y O. Guillin (eds). *Integrating the neurobiology of schizophrenia.* Int. Rev. Neurobio. 78. San Diego Cal. Elsevier. pp. 109-31.
- Li, C.-s. R., Huang, C., Constable, R.T. y Sinha, R.** (2006) Imaging response inhibition in a stop signal task: Neural correlates independent of signal monitoring and post-response processing. *J. Neurosci.* 26: 186-92.
- Lieberman, J.A., Sheitman, B.B. y Kinon, B.J.** (1997) Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology* 17: 205-29.
- Lindvall, O. y A. Björklund.** (1983) Dopamine –and norepinephrine- containing neuron systems: Their anatomy in the rat brain. En P. Emson (ed). *“Chemical neuroanatomy”.* New York. Raven Press. pp. 229-55.
- Linn, G.S., R.T. O’Keefe, K. Lifshitz, C. Shroeder y D.C. Javitt.** (2007) Behavioral effects of orally administered glycine in socially housed monkeys chronically treated with phencyclidine. *Psychopharmacology* 192: 27-38.
- Logan, G. D.** (1985) Executive control of thought and action. *Acta Psychologica* 60:193-210.
- \_\_\_\_\_, Schachar, R. J., & Tannock, R. (1997) Impulsivity and inhibitory control. *Psychological Sci.* 8, 1:60-4.
- Lopes da Silva, F.** (1981/2005) Event-related potentials: Methodology and quantification. En E. Niedermeyer y F. Lopes da Silva (eds.). *“Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields”* 5th edition pp. 991-1001.
- Luck, S.J.** (2005) *An introduction to the event-related potential technique.* MA. The MIT Press,
- Luria, A. R.** (2000) *Las funciones corticales superiores del hombre.* México. Fontamara.
- MacLeod, C. M.** (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol. Bul.* 109:163-203.
- Maddock, R. J.** (1999) The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci.* 22:310-6.
- Maguire, E.A.** (1997) Hippocampal involvement in human topographical memory: evidence from functional imaging. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B.* 352:1475-80.
- Mandal, M.K., R. Pandey y A.B. Prasad.** (1998). Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review. *Schizophr. Bull.* 24, 1: 399-412.
- Mahurin, R.K., D.I.Velligan y A.L. Miller.** (1998) Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. *Psychia. Res.* 79:139-49.

- Mathalon**, D.H., Ford, J.M., Rosenbloom, M. y Pfefferbaum A. (2000) P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 47: 413-27.
- Matute**, E., Inozentseva, O. y González R., M.L. (2009) Factores biológicos y ambientales que modulan la maduración cerebral y el desarrollo cognitivo. En E. Matute (coord.) "*Cerebro: conducta y cognición*". Guadalajara. Universidad de Guadalajara. pp. 171-200.
- McCloskey**, G. (s/f) The role of executive functions in childhood learning and behavior. Dirección URL: <https://www.lanlfoundation.org/Docs/George%20McCloskey.pdf>
- Miller**, E.K. (2000) The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat. Rev. Neurosci.* 1:59-65.
- \_\_\_\_\_ y Cohen, J.D. (2001) An integrative theory of frontal lobe function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 167-202.
- Miyake**, A. N.P. Friedman, M.J. Emerson *et al.* (2000) The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cog. Psych.* 41:49-100.
- Mohamed**, S., J.S.Paulsen, D. O'Leary *et al.* (1999) Generalized cognitive deficits in schizophrenia, study of first-episode patients. *Arch. Gen. Psychia.* 56:749-54.
- \_\_\_\_\_, R. Rosenheck, M. Swartz, S. Stroup, J. A. Lieberman y R.S.E. Keefe. (2008) Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 165: 978-87.
- Moors**, A. (2009) Theories of emotion causation: A review. *Cognition and Emotion* 23: 625-62.
- Morris** R.W., Weickert, C.S. y Loughland, C.M. (2009) Emotional face processing in schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry* 22: 140-6.
- Müntze**, T. F., M.Brack, O. Grootheer, B.N. Wieringa, M. Matzke y S. Johannes. (1998). Brain potentials reveal the timing of face identity and expression judgments. *Neurosci. Res.* 30:25-34
- Murphy**, F. C., Nimmo-Smith, I. y Lawrence, A. (2003) Functional neuroanatomy of emotions: A meta-analysis. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 3: 207-233.
- Nieuwenhuis**, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W. y Ridderinkhof, K.R. (2003) Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn. Affect Behav. Neurosci.* 3: 17-26.
- O'Carroll**, R. (2000) Cognitive impairment in schizophrenia. *Adv. Psychia. Treat.* 6:151-8.
- Olofsson**, J.K. y Polich, J. (2007) Affective visual event-related potentials: Arousal, repetition and time-on-task. *Biol. Psychol.* 75: 101-8.
- Overall**, J.E. y Gorham D.R. (1962) The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 10: 799-812
- Pantelis**, C., T. Barnes, H. Nelson, *et al.* (1997) Frontro-striatal cognitive decficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 120: 1823-43.
- \_\_\_\_\_ (1999) A comparison of set shifting ability in patients with schizophrenia and frontal lobe damage. *Schizophr. Res.* 37:251-70.
- Paradiso**, S, N.C. Andreasen, B. Crespo-Facorro, *et al.* (2003) Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *Am. J. Psychia.* 160:1775-83.
- Penn**, D.L., Sanna, L.J. y Roberts D.L. Social cognition in schizophrenia: An overview. *Schizophr. Bull* 34: 408-11.
- Pennington**, B. F. y S, Ozonoff. (1996). Executive function and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 37: 51-87.
- Phan**, K.L., T. Wager, S.F. Taylor y I. Liberzon. (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage* 16:331-48.
- Phillips**, M.L., L. Williams, C. Senior, *et al.* (1999) A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychia. Res.* 92:11-31.
- \_\_\_\_\_, W.C. Drevets, S.L. Rauch y R. Lane. (2003) Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychia.* 54:515-28
- Pinkham**, A.E., D.L. Penn, D.O. Perkins y J.Lieberman. (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160: 815-24.
- Picton**, T.W., D.T. Stuss, M.P.Alexander *et al.* (2007) Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cerebral Cortex* 17: 826-38.
- Polich**, J. (2003) Theoretical overview of P3a and P3b. En J. Polich (ed.) "*Detection of change: event-related potential and fMRI findings*" Boston. Kluwer Academic Press. pp. 83-98.

- \_\_\_\_\_ (2007) Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology* 118: 2128-48.
- Prinz, J.** (2004) Which emotions are basic? En D.Evans y P. Cruse (eds.) *“Emotion, evolution, and rationality”*. Oxford. Oxford University Press.
- Ragland, J.D., R.C. Gur, D.C. Glahn et al.** (1998) Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology* 12:399-413.
- Ramos L., J.** (2006) Influencia de las emociones sobre los procesos cognitivos. En González Garrido, A.A. y Ramos-Loyo, J. (Eds.). *Atención: del Cerebro a la Conducta. Manual Moderno*
- \_\_\_\_\_, Cerdán, L.F., Guevara, M. A. y Amezcua, C. (2001) Alteraciones en la atención y en el reconocimiento de emociones faciales en esquizofrénicos refractarios y no refractarios al tratamiento, evaluadas a través de un paradigma odd-ball. *Rev. Neurol*, 33: 1027-32.
- \_\_\_\_\_, Cerdán, L/F. y Guevara, M.A. (2007) Evaluation of olanzapine effects on attention and emotional recognition processes through event related potentials in treatment refractory schizophrenic. En R.L. Finley (ed.) *“Focus on nonverbal communication research”*. New York. Nova Science Publisher Inc. pp. 215-36.
- \_\_\_\_\_ y Cerdán S., L.F. (2009) Disfunciones neurobiológicas y neuropsicológicas en la esquizofrenia. En E. Matute (coord.) *“Cerebro: conducta y cognición”*. Guadalajara. Universidad de Guadalajara. pp. 265-99.
- \_\_\_\_\_, González-Garrido, A.A., Sánchez-Loyo, L.M., et al. (2009) Event-related potentials and event-related oscillations during identity and facial emotional processing in schizophrenia. *Int. j. Psychophysiol.* 71: 84-90.
- Reading, P.J.** (1991) Frontal lobe dysfunction in schizophrenia and parkinson’s disease—a meeting point for neurology psychology and psychiatry: discussion paper. *J. Roy. Soc. Med.* 84:349-53.
- Reis, D y Gray, J.** (2009) “Affect and action control” En Morsella, E., Bargh, J.A. y Gollwitzer P.M. (eds), *Handbook of action control*, N.Y. OUP. pp. 277-97.
- Rieger, M.** (2000) Stop! And Go? - Neuroanatomical correlates and consequences of the inhibition of ongoing responses. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften. Marburgo. Philipps Universität Marburg
- Riehemann, S., H.P. Volz, P. Stutzer, S. Smesny, C. Gaser y H. Sauer** (2001) Hypofrontality in neuroleptic-naïve schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test—a fMRI study. *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci.* 251: 66-71.
- Robbins, T.W.** (1996) Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 351:1463-71.
- Rockstroh, B., M. Junghöfer, T. Elbert, et al.** (2006) Electromagnetic brain activity evoked by affective stimuli in schizophrenia. *Psychophysiology* 43, 5:431-9.
- Rosburg, T., Boutros, N.n y Ford, J.F.** (2008) Reduced auditory evoked potential component in schizophrenia — A critical review. *Pyschiatry Res.* 161: 259-74.
- Rund, B.R. y N.E. Borg.** (1999) Cognitive deficits and cognitive training inschizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatr. Scand.* 100:85-95.
- Sachs, G., D. Steger-Wuchse, I. Kryspin-Exner et al.** (2004) Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 68: 27-35.
- Sakagami, M., Pan, X., y Uttl, B.** (2006) Behavioral inhibition and prefrontal cortex in decision-making. *Neural Netw.* 19: 1255-65.
- Salisbury, D.F., Collins, K.C. y McCarley, R.W.** (en prensa) Reductions in the n1 and p2 auditory event-related potentials in first-hospitalized and chornic schizophrenia. *Schizophr. Bul.*
- Sanz M., A., Castillo P., G., Sánchez P., E. y Gumá D., E.** (2008) Las emociones desde el punto de vista de la psicobiología. En M.A. Guevara P., L. Chacón G., J.A. Barradas B. y M. Hernández G. (coords.) *Áproximaciones al estudio de la Psicobiología del comportamiento*”. Guanajuato. Universidad de Guanajuato. pp. : 323-78.
- Sarazin, M. B. Pillon, P. Giannakopoulos, G. Rancurel, Y. Samson y B. Dubois.** (1998) Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Am..Acad. Neurol.* 51:142–8.
- Saykin, A. J., D. L. Shtasel, R. E. Gur, et al.** (1994) Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51:124-31.
- Shafritz, K.M., Collins, S.H. y Blumberg, H. P.** (2006) The interaction of emotional and cognitive neural systems in emotionally guided response inhibition. *Neuroimage* 31: 468-75.

- Shi, J., Gershon, E.S. y Liu C.** (2008). Genetic associations with schizophrenia: Meta-analyses of 12 candidate genes. *Schizophr. Res.* 104: 96-107.
- Schmajuk, M., M.Liotti, L.Busse y M.G. Woldorff.** (2005) Electrophysiological activity underlying inhibitory control processes in normal adults. *Neuropsychologia* 44, 3:384-95.
- Schneider, F., R. C. Gur, K. Koch et al.** (2006) Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia. *Am. J. Psychia.* 163: 442-47.
- Scholten, M.R.M., van Honk, J, Aleman, A. y Kahn R.S.** (2006) Behavioral inhibition system (BIS), Behavioral activation system (BAS) and schizophrenia: Relationship with psychopathology and physiology. *J. Psychiatr. Res.* 40: 638-45.
- Schultz, S.K. y N. C. Andreasen.** (1999) Schizophrenia. *The Lancet* 353: 1425-30.
- Schulz, K.P., Fan, J., Magidina, O., et al.** (2007) Does the emotional go/no-go task really measure behavioral inhibition? Convergence with measures on a no-emotional analog. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 22: 151-60.
- Shallice, T.** (1982) Specific impairments on planning. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 298:199-209.
- \_\_\_\_\_ y P. Burgess. (1996) The domain of supervisory processes and temporal organization of behavior. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 351, 1405-12.
- Shenton, M.E., C.C. Dickey, M. Frumin, R.W. McCarley.** (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 49:1-52.
- Shimamura, A.P.** (2000) The role of prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology* 28: 207-28.
- Simmonds, D.J. Pekar, J.J. y Mostofsky, S.H.** (2008) Meta-analysis of Go/NoGo tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task dependent. *Neuropsychologia* 46: 224-32.
- Silver, H. Goodman, C., Knoll, G. y Isakov, V.** (2004) Brief emotion training improves recognition of facial emotions in chronic schizophrenia. A pilot study. *Psych. Res.* 128: 147-54.
- Solomon, R.** (1995) Some notes on emotion, "East and West". *Philosophy East and West* 45: 171-202.
- Spencer, K.M. P.G. Nestor, M.A. Niznikiewicz et al.** (2003) Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J. Neurosci.* 23, 19: 7407-11.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J. y van Engeland, H.** (2007) Theory of mind in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 191: 5-13.
- Stephan, K.E., Friston, K.J. y Frit, C.D.** (2009) Disconnection in schizophrenia: From abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr. Bull.* 35: 509-27.
- Streit, M., W. Wulver, J. Brinkmeyer, R. Ihl y W. Gaebel.** (2000). Electrophysiological correlates of emotional and structural face processing in humans. *Neurosci. Lett.* 278: 1-16.
- \_\_\_\_\_, A.Ioannides, T. Sinnemann, *et al.* (2001a) Disturbed facial affect recognition in patients with schizophrenia associated with hypoactivity in distributed brain regions: a magnetoencephalographic study. *Am. J. Psychia.* 158:1429-36.
- \_\_\_\_\_, W. Wölwer, J. Brinkmeyer, R. Ihl y W. Gaebel. (2001b) EEG-correlates of facial affect recognition and categorisation of blurred faces in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophr. Res.* 49:145-55
- Tanaka, S.** (2008) Dysfunctional GABAergic inhibition in the prefrontal cortex leading to "psychotic" hyperactivation. *BMC Neuroscience* 9: 41.
- Taylor, S.F., K.L.Phan, J.C. Britton y I.Liberzon.** (2005) Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* (2005): 1-12.
- Tirapu-Ustarroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, et al.** (2008a) Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Rev. Neurol.* 46:684-92.
- \_\_\_\_\_, J., García-Molina, A., Luna-Lario, et al. (2008b) Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Rev. Neurol.* 46:742-50.
- Thoma, P., Wiebel, B. y Daum, I.** (2007) Response inhibition and cognitive flexibility in schizophrenia with and without comorbid substance use disorder. *Schizophr. Res.* 92: 168-80.
- Turetsky, B.I., C.G.Kohler, T. Indersmitten, M.T. Bhati, D. Charbonnier y R.C. Gur.** (2007) Facial emotion recognition in schizophrenia: When and why does it go awry? *Schizophr. Res.* 94: 253-63
- Verleger, R.** (1997) On the utility of P3 as an index of mental chronometry. *Psychophysiology* 34: 131-56.
- \_\_\_\_\_, Jąskowski, P. y Wascher, E. (2005) Evidence for an integrative role of P3b in linking reaction to perception. *J. Psychophysiology* 19: 165-81.
- Vilkkii, J. y P. Holst.** (1991). Mental programming after frontal lobe lesions: results on digit symbol performance with self-selected goals. *Cortex*, 27, 2:203-11.



- \_\_\_\_\_, S. Virtanen, A. Surma Aho y A. Servo. (1996) Dual task performance after focal cerebral lesions and closed head injuries. *Neuropsychologia* 34, 11:1051-56.
- Vogel**, E.K., y Luck, S.J. (2000). The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology*, 37: 190-203.
- Wager**, T.D., Phan, K.L., Liberzon, I. y Taylor, S.F. (2003) Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: A meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*, 19: 513-31
- Walters**, R. (s/f) Schizophrenia: A cyclical and heterogeneous dysfunction of cognitive and sensory processing? En sitio web: <http://www.cellscience.com/shdss2.html>
- Weickert**, T.W., T.E. Goldberg, J.M. Gold, L.B. Bigelow, M.F. Egan y D.R. Weinberger. (2000) Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry* 57:907-13.
- Weinberger**, D. (1987) Implications of the normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 44: 660-9.
- Weisbrod**, M., Keifer, M., Marzinzink, F. y Spitzer, M. (2000) Executive control is disturbed in schizophrenia: Evidence from Event-Related Potentials in a Go/NoGo task. *Biol. Psychiatry* 47: 51-60.
- Weiss**, E.M., Kohler, C.G., Nolan, K.A., Czobor, P., Volavka, J., Platt et al. (2006) The relationship between history of violent and criminal behavior and recognition of facial expression of emotions in men with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Aggr. Behav.* 32: 187-94.
- West**, A.R., y Grace, A.A. (2001). The role of frontal-subcortical circuits in the pathophysiology of schizophrenia. En D.G. Lichten y J.L. Cummings (eds.) "*Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders*". New York: Guilford. pp 372-400.
- Williams**, B.R., J.S. Ponesse, R.J. Schachar, G.D. Logan y R. Tannock. (1999) Development of inhibitory control across the life span. *Dev. Psycho.* 35, 1:205-13.
- Williams**, L.M., P.Das, A.W.Harris, et al. (2004) Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 161:480-9.
- Willis**, M.L. Palermo, R., Burke D., et al. (2010) Switching associations between facial identity and emotional expression: A behavioral and ERP study. *Neuroimage* 50: 329-39.
- Wood**, J.N. y J. Grafman. (2003) Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Neuroscience* 4: 139-47.
- Wykes**, T., Reeder, C. y Corner, J. (2000) The prevalence and stability of an executive processing deficit, response inhibition, in people with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 46: 241-53.
- Wynn** Owen, P.A. y Castle, D.J. (1999). Late-onset schizophrenia: Epidemiology, diagnosis, management and outcomes. *Drugs & Aging* 15: 81-9.
- Wynn**, J.K. Lee, J., Horan, W.P. y Green, M.F. (2008) Using Event-Related Potentials to explore stages of facial affect recognition deficits in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34: 679-87.
- Zelazo**, P.D., A.Carter, J.S. Reznick y D. Frye. (1997) Early-development of executive functions: a problem-solving framework. *Rev. Gen. Psycho.* 1, 2:1982-226.
- \_\_\_\_\_ y D. Frye. (1998) Cognitive complexity and control: II. The development of executive function in childhood. *Curr. Dir. Psychological Sci.* 7, 4:121-6.
- \_\_\_\_\_, U.Müller, D. Frye, y S. Marcovitch. (2003). The development of executive function in early childhood. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 68(3), Serial No. 274. Boston. Blackwell Publishing.

## **Anexos**