

S. Guerra López^{1,2}
J. Iglesias Fuster¹
M. Martín Reyes¹
T. M. Bravo Collazo¹
R. Mendoza Quiñones¹
A. Reyes Berazain¹
M. A. Pedroso Rodríguez²
T. Días de Villarvilla¹
M. Antonieta Bobés¹
M. Valdés-Sosa¹

Redes neurales de la atención en pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados de primer grado: un endofenotipo potencial

¹Departamento de Psiquiatría Biológica
Centro de Neurociencias de Cuba
La Habana, Cuba

²Departamento de Neurofisiología Clínica
Hospital Universitario de Morón
Morón. Ciego de Ávila. Cuba

Introducción. Existe un notable incremento de reportes sobre déficit atencionales en pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado, incluyendo un gran esfuerzo por la búsqueda de endofenotipos para llegar a genes específicos responsables de la enfermedad. Posner y col. desarrollaron una prueba para explorar las redes neurales de la atención (ANT). Esta provee mediciones por separado para cada una de las tres redes neurales anatómicamente definidas (alerta, orientación y control ejecutivo).

Metodología: Investigamos a través de un estudio de asociación familiar el desempeño atencional en 32 pacientes con esquizofrenia, 29 familiares sanos y 29 controles utilizando el ANT. Examinamos segregadamente la eficiencia para las redes del control ejecutivo, la alerta y la orientación, evaluando como los tiempos de reacción eran modificados por la posición de la señal orientadora ("cue") y la congruencia contextual del estímulo ("flanker"). También exploramos la asociación familiar de estas alteraciones atencionales.

Resultados: Un ANOVA reveló un efecto principal del "flanker" y la condición del "cue" y una interacción significativa entre el "flanker" y los grupos estudiados. Los pacientes con esquizofrenia y sus familiares tienen un tiempo de reacción medio superior al grupo control. Los probandos y sus familiares difieren significativamente del grupo control en términos de resolución de conflictos, sin embargo, la alerta aparece conservada.

Conclusiones: Nuestros resultados apoyan la tesis de un déficit atencional específico en la esquizofrenia y evidencian la segregación de las tres redes neuro-atencionales. La asociación familiar de estas alteraciones soporta la idea de un endofenotipo potencial en la esquizofrenia.

Palabras claves:
Atención. Alerta. Control ejecutivo. Esquizofrenia. Endofenotipo. Orientación.

Actas Esp Psiquiatr 2011;39(1):32-44

Correspondencia:
Seidel Guerra López
Departamento de Psiquiatría Biológica
Centro de Neurociencias de Cuba
Avenida 25, 152002. Cubanacan Playa, La Habana, Cuba
Fax: +537 208 67 07.
Correo electrónico: seidel@moron.cav.sld.cu

Attentional network task in schizophrenic patients and their unaffected first degree relatives: a potential endophenotype

Introduction. In recent years, reports of attentional deficits in schizophrenic patients and in their biological relatives have rapidly increased, including an important effort to search for the endophenotypes in order to link specific genes to this illness. Posner et al. developed a test, the Attention Network Test (ANT), to study the neural networks. This test provides a separate measure for each one of the three anatomically-defined attention networks (alerting, orienting and executive control).

Methodology. In this paper, we investigate the attentional performance in 32 schizophrenic patients, 29 unaffected first degree relatives and 29 healthy controls using the ANT through a study of family association. We have studied the efficiency of the segregated executive control, alerting and orienting networks by measuring how response latencies (reaction time) were modified by the cue position and the flanking stimuli. We also studied the familial association of these attentional alterations.

Results. The ANOVA revealed main effects of flanker and cue condition and a significant interaction effect between flanker and groups studied. The schizophrenic patients and their relatives had a longer median reaction time than the control group. The probands and their relatives significantly differed from the healthy controls in terms of their conflict resolution; however, the alerting network appeared to be conserved.

Conclusions. Our results support the thesis of a specific attentional deficit in schizophrenia and show the segregation of the three attentional networks. The family association of these reported alterations supports the idea of a potential endophenotype in schizophrenia.

Key words:
Attention. Alerting. Executive control. Endophenotype. Schizophrenia. Orienting.

INTRODUCCION

El desarrollo actual de las neurociencias cognitivas y las neuroimágenes han hecho posible concebir la atención como un complejo de redes neuronales que realizan operaciones muy específicas para el control de la actividad mental¹⁻⁴.

Investigaciones recientes sobre la atención han evidenciado la existencia de tres redes neurales segregadas, con localizaciones anatómicas específicas y asociadas a la liberación de neurotransmisores particulares, que cumplen las funciones de alerta, orientación y control ejecutivo. La alerta es definida como un mecanismo que permite lograr y mantener un estado de alta sensibilidad para la entrada de estímulos externos. Específicamente, esta función involucra cambios en el estado interno que le permiten al cerebro estar listo para la entrada de cualquier evento ocurrido. Es una importante fuente de atención, en el sentido que mantiene un nivel adecuado de vigilancia que resulta crítico para lograr un desempeño óptimo. Estudios de neuroimágenes muestran que las redes neurales de la alerta se localizan fundamentalmente en áreas frontales y parietales del hemisferio derecho^{3,5,6}.

Por otra parte, la orientación permite la focalización selectiva en uno o en pocos estímulos de varios candidatos de entrada. Esta red atencional se asienta sobre áreas corticales en la parte superior e inferior del lóbulo parietal y del frontal, así como en áreas sub-corticales relacionadas con los movimientos oculares en el colículo superior del cerebro medio y en los núcleos pulvinar y reticular del tálamo^{2,6}.

El control ejecutivo permite la resolución de conflictos entre los pensamientos, sentimientos y respuestas y es frecuentemente necesario en operaciones que requieren un alto nivel mental, como planear acciones, detectar errores y tomar decisiones, ya sean novedosas o bien conocidas y en estas últimas, permite que sean superadas. Esta red está localizada en áreas frontales, que incluyen el giro anterior y la corteza pre-frontal lateral².

Estudios farmacológicos realizados con monos vigiles han permitido relacionar las redes neurales de la atención con neurotransmisores químicos específicos⁷⁻⁹. Así, la alerta se relaciona con áreas cerebrales donde se distribuye la noradrenalina. Lesiones del sistema colinérgico y el empleo de drogas bloqueadoras de la transmisión con acetilcolina tienen efecto sobre la orientación de la atención visual en monos. Por último, las redes neurales del control ejecutivo involucran áreas ricas en dopamina del cíngulo anterior y de la corteza pre-frontal^{3,7,8}.

Fallas anátomo-funcionales de estos complejos mecanismos que subyacen a la atención son responsables de parte de las alteraciones presentes en varias enfermedades neuro-

psiquiátricas como la esquizofrenia, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el autismo.

Atención y esquizofrenia

Varios estudios han destacado al déficit atencional como el eje central de los disturbios cognitivos observados en la esquizofrenia^{10,11}. Existen contradicciones sobre cuál o cuáles de los componentes atencionales están más afectados en esta patología (alerta, orientación o control ejecutivo). Al parecer, un fallo en los mecanismos inhibitorios atencionales constituye la base de algunos de los síntomas y signos presentes en la enfermedad⁹⁻¹¹. El grueso de los reportes apunta a que este déficit está restringido a los mecanismos inhibitorios de las redes neurales ejecutivas¹²⁻¹⁵. Estos resultados se complementan con estudios que exploran otras funciones del lóbulo frontal, como el componente ejecutivo de la memoria de trabajo, mediante la Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test- WCST*) que también está alterada en pacientes con esquizofrenia^{12,13}. Estos pacientes presentan una activación anormal de asociados semánticos remotos en tareas de facilitación semántica indirecta¹²⁻¹⁴. Estas alteraciones pudieran ser atribuidas a un disturbio en el funcionamiento de las redes lexicales y posiblemente en la memoria de trabajo. Muchas investigaciones se han llevado a cabo para demostrar este posible disturbio semántico y poder entender su naturaleza específica¹²⁻¹⁵.

Una línea de investigaciones apunta hacia un desorden en la activación dentro de las redes neurales semánticas, carentes de inhibición en la esquizofrenia. La otra línea defiende evidencias a favor de un pobre aprovechamiento contextual en estos pacientes. Esto indica que la activación semántica creada por el contexto no es utilizada eficientemente en el procesamiento subsiguiente del estímulo¹⁶.

En tareas que exploran la utilización contextual (*flanker task*), los pacientes con esquizofrenia revelan un efecto importante del aprovechamiento contextual. El tiempo de reacción (TR) de los pacientes con esquizofrenia resulta más lento cuando el estímulo blanco (target) y el contexto son incongruentes entre sí y los TR son más rápidos cuando existe congruencia entre ambos. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con esquizofrenia presentan dificultades en la resolución de conflictos que requieren respuestas múltiples y simultáneas¹⁷.

Existen varios reportes en la literatura consistentes con un déficit de los mecanismos de la alerta en la esquizofrenia. Cornblatt y Malhotra en el 2001, utilizando una versión de la prueba de Rendimiento Continuo, (*Continuous Performance Test o CPT*), demostraron que los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit de la atención sostenida. Esto sugiere una disfunción en los mecanismos de alerta, a pesar que esta prue-

ba involucra varios procesos como la memoria de trabajo, que es una función inherente a la red de control ejecutivo¹⁷⁻¹⁹.

Estudios en enfermos con esquizofrenia empleando tareas que utilizan señales orientadoras para medir el tiempo de reacción (*cued reaction time tasks*) mostraron efectos significativos con el empleo de la señal, siendo los TR más rápidos en los ensayos válidos (con señales) y más lentos en los no válidos (sin señales)¹⁷.

Endofenotipos neurocognitivos en la esquizofrenia

En la búsqueda de marcadores biológicos específicos para la esquizofrenia, se ha demostrado un alto riesgo de morbilidad para la esquizofrenia en sus familiares de primer grado cuando son comparados con la población general, sugiriendo una elevada asociación familiar en la enfermedad¹⁸.

Los endofenotipos han emergido con especial énfasis en los estudios familiares de pacientes con esquizofrenia. Un endofenotipo es una expresión observable o medible de vulnerabilidad para la enfermedad, que se transmite hereditariamente¹⁹. Gottesman y Gould, definieron los criterios para la evaluación de un endofenotipo: 1. el endofenotipo está asociado con la enfermedad en la población, 2. el endofenotipo es heredable, 3. el endofenotipo es primariamente independiente del estado (puede ser detectado en pacientes en fase de remisión de la enfermedad que no sufren activamente la misma), 4. el endofenotipo tiene mayor prevalencia en los familiares afectados de los enfermos comparados con los familiares sanos. Por lo tanto, el endofenotipo cosegrega con el fenotipo clínico y 5. el endofenotipo encontrado en miembros afectados por la enfermedad, debe ser encontrado en los miembros sanos de la familia en una proporción mayor que en la población general²⁰.

Estudios longitudinales en descendientes de padres con esquizofrenia revelan que las alteraciones atencionales preceden a la aparición de la enfermedad. Estudiando una muestra de parejas de hermanos discordantes para la esquizofrenia y sujetos normales, Cannon y col. encontraron que los hermanos discordantes para la enfermedad resultaron afectados durante la realización de tareas que exploran la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas, la atención, el aprendizaje y la memoria (Trazado con hitos, Prueba de clasificación de tarjetas del Wisconsin, CPT, prueba de Stroop, prueba de fluidez verbal y otras pruebas)²¹⁻²³.

El procesamiento visual elemental, la memoria verbal episódica y la memoria de trabajo espacial son considerados candidatos endofenotípicos de la esquizofrenia^{21, 23}. Los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado no afectados presentan dificultades en el rastreo de ob-

jetos en movimiento, con alteraciones en los movimientos oculares de persecución lenta del estímulo visual y la ocurrencia de movimientos sacádicos correctivos. Alteraciones similares se han observado con respecto a la supresión del componente P50 del potencial evocado auditivo de mediana latencia en una tarea de estímulos condicionante y prueba, donde la supresión de la respuesta al segundo estímulo auditivo es menor en los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado con respecto a sujetos controles^{21, 23, 24}.

Redes neurales de la atención en la esquizofrenia

Fan y col. (2002) desarrollaron una prueba para la exploración de la redes neurales de la atención (*Attention Network Task, ANT*), que permite evaluar la eficiencia de las redes neurales por separado y estudiar la interrelación entre ellas. Las ventajas de estas mediciones sobre otras obtenidas con técnicas neuropsicológicas estriban en permitir examinar rápidamente la eficiencia de cada una de las redes neurales de la atención, asociándolas a sitios anatómicos y neuromoduladores químicos específicos^{17, 25-29}. Estudios con el ANT en sujetos sanos han revelado altos índices en los valores de eficiencia promedio para cada una de las redes atencionales (47 ms, 51 ms, y 84 ms para la alerta, orientación y control ejecutivo, respectivamente)^{13, 30}. Es por ello que se ha utilizado en el estudio de diferentes poblaciones, incluyendo trastornos por déficit de atención e hiperactividad²⁵, desórdenes de personalidad limitrofes³¹ y en pacientes con esquizofrenia^{17, 25, 32}. También se han realizado estudios para evaluar las variaciones genéticas de las redes atencionales empleando el ANT³³.

Fan J. y col. (2001) estudiaron 26 pares de gemelos monocigóticos y dicigóticos demostrando que la red del control ejecutivo presenta altos índices de heredabilidad ($h_F^2 = 0,89$, $h_H^2 = 0,62$), mientras que la alerta y el promedio del TR presentan una heredabilidad menor ($h_F^2 = 0,18$, $h_H^2 = 0,14$ y $h_F^2 = 0,16$, $h_H^2 = 0,24$, respectivamente), sin embargo, la orientación no muestra heredabilidad alguna^{33, 34}.

Fossella J. (2002) evaluó la eficiencia de las redes neurales aplicando el ANT a 200 sujetos sanos. Examinó el polimorfismo genético en cuatro genes candidatos (DRD4, DAT, COMT y MAOA), encontrando asociación de varios polimorfismos con la eficiencia del control ejecutivo, pero no con otras mediciones realizadas. Estos resultados fundamentan como las variaciones genéticas son responsables de las diferencias interindividuales observadas en el desempeño ejecutivo de sujetos sanos^{33, 34}. También demostró que las influencias genéticas sobre la toma de decisiones son específicas para ciertas redes neurales anatómicamente bien definidas y que no afectan el desempeño atencional ejecutivo en una forma global o inespecífica³⁰.

Tabla 1 Variables demográficas y datos clínicos para los tres grupos estudiados (pacientes con esquizofrenia, controles y familiares)

	Probandos	Familiares	Controles
n	32	29	29
Género (M/F)	19M/13F	17M/12F	19M/10F
Edad	35,87 ± 5,77*	37,14 ± 12,45*	36,65 ± 12,15*
Años de escolaridad	11,02 ± 3,01*	14,15 ± 3,38*	13,54 ± 2,79*
Color de la piel (N)			
Blanca	18	16	18
Negra	5	4	4
Mestiza	9	9	7
WAIS C.I.	104,06 ± 12,01*	111,53 ± 11,59*	129,0 ± 11,06*
Edad de inicio de la enfermedad	19,88 ± 3,33*	-	-
Duración de la enfermedad (años)	12,30 ± 6,18*	-	-
Medicación antipsicótica (n)			
Neurolépticos Típicos	25		
Neurolépticos Atípicos	3		
Ambos tipos	4		

* Medias y desviación estándar.

Un estudio reciente, evaluó el desempeño atencional de 77 pacientes con esquizofrenia, comparándolos con sujetos normales mediante la aplicación del ANT. Los controles y los pacientes con esquizofrenia no difieren en términos de fluencia verbal y desempeño de la memoria, sin embargo, los datos del ANT revelan diferencias significativas en la resolución de conflictos entre los pacientes con esquizofrenia y los controles, dando muestras de un déficit atencional selectivo en la enfermedad. Además, los pacientes también mostraron diferencias significativas en el funcionamiento de la red neural de orientación, aunque más pequeñas que las reportadas en la resolución de conflictos, sin embargo la red de alerta apareció funcionalmente intacta³².

Gooding DC. y col. (2006), investigaron el desempeño atencional en 26 pacientes con esquizofrenia utilizando el ANT y sólo reportaron alteraciones en el control ejecutivo de estos pacientes, apoyando la tesis de un déficit atencional selectivo¹⁷.

Paul G. y col. (2007), realizaron un estudio aplicando el ATN y demostraron que los pacientes con esquizofrenia presentan una disminución en la eficiencia de las redes neurales que gobiernan la alerta³⁵.

El presente estudio

En el presente estudio exploramos el comportamiento atencional en pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado, utilizando el ANT. Tratamos de establecer si las alteraciones atencionales constituyen un fenómeno global o particular de alguno de sus componentes. Además, evaluamos la asociación familiar de estas alteraciones atencionales, tratando de proponerlas como un endofenotipo neurocognitivo en la esquizofrenia. Paralelamente se exploró el componente ejecutivo con la prueba de clasificación de tarjetas del Wisconsin.

METODOLOGÍA

Estudiamos 90 sujetos procedentes de los centros de salud mental y del Centro de Neurociencias de Cuba (CNC), divididos en tres grupos. Los dos primeros, pertenecientes a 60 familias nucleares afectadas de "Esquizofrenia Múltiple" (EM). De ellos 32 pacientes con esquizofrenia (GRUPO I) y 29 familiares no afectados de primer grado de estos pacientes (padres y hermanos) (GRUPO II). Los 29 restantes, son sujetos sanos (Grupo III) y fueron pareados por edad, sexo y años de escolaridad con los probandos.

En la tabla 1 se muestran los datos demográficos y clínicos de la muestra. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos estudiados con respecto a la edad ($H(2,78) = 2,69$ $p=0,39$), el sexo ($\chi^2(2)=4,09$, n.s.), la raza ($\chi^2(4) = 3,16$, n.s.), y el nivel educacional ($H(2,83) = 0,96$, $p=0,92$). En el momento del estudio todos los enfermos recibían medicación antipsicótica y estaban exentos de medicamentos concomitantes (benzodiazepinas y anticolinérgicos).

Todos los participantes con excepción de los controles tenían historia familiar de esquizofrenia múltiple. En el estudio familiar se utilizó la entrevista para estudios genéticos FIGS (*NIMH-Molecular Genetics Initiative, 1992*). Esta entrevista permite obtener información diagnóstica en familiares de pacientes con esquizofrenia. El árbol genealógico se construyó después de aplicado el FIGS y se verificó con los informantes. Cuando además del probando, se encontraron otros miembros de la familia con esquizofrenia, se clasificó la familia como "Esquizofrenia Múltiple" y se incluyó en el estudio. Los familiares incluidos no fueron positivos en ninguna de las listas de síntomas del FIGS.

Todos los participantes tienen manualidad derecha (*Edinburgh Handedness Inventory, Odfield, 1971*) y visión normal o corregida con lentes. Los criterios de exclusión para familiares y controles fueron la presencia de cualquier síntoma o enfermedad psiquiátrica, enfermedades neurológicas, historias de traumatismos con daño cerebral, consumo de drogas o medicamentos que afecten las funciones cognitivas, historia de abuso de sustancias o adicciones, tratamiento con neurolépticos o lesiones motoras corporales. El estudio fue aprobado por el comité de ética del CNC y los participantes firmaron el consentimiento informado.

Evaluación clínica y neuropsicológica

Los pacientes fueron entrevistados utilizando la parte II del Examen del Estado Actual, de las encuestas estructuradas del sistema SCAN (*Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*)³⁶. Para el diagnóstico de esquizofrenia se utilizaron los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV)³⁷, y de la Clasificación Internacional de Enfermedades, (CIE-10)³⁸. Los sujetos del grupo control fueron evaluados por un psiquiatra, aplicándosele una escala, que incluyó las preguntas por encima de la línea de corte del PSE-10 y los antecedentes patológicos familiares. Para la evaluación neuropsicológica se aplicó la prueba de clasificación de tarjetas del Wisconsin a todos los participantes.

Diseño de la tarea para la exploración de las redes neurales

Para explorar redes neurales de la atención se programó un sistema de estimulación.

Estímulo: nuestro A.N.T es una combinación de la tarea de orientación espacial de señales y de la tarea del flanker, que contiene 3 bloques experimentales con 60 ensayos cada uno y 12 condiciones en total (4 niveles de señal por 3 niveles del estímulo blanco). El estímulo está formado por una fila de 5 flechas en sentido horizontal ($\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$) y el participante en la tarea debe responder la dirección en que apunta la flecha del centro -el blanco- ($\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$). Cuando la flecha central apunta en la misma dirección del resto, se considera una condición congruente ($\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$), y cuando esta flecha central apunta en dirección opuesta al resto de las flechas estamos en presencia de la condición incongruente ($\rightarrow\rightarrow\leftarrow\rightarrow\rightarrow$). Existe otra condición denominada neutra (\rightarrow ó \leftarrow) donde se presenta una sola flecha, que puede apuntar a la derecha o hacia la izquierda.

Manipulaciones del estímulo en la tarea

El estímulo no se presentaba en una localización fija, pudiendo aparecer por encima o por debajo del punto de fijación. Por consiguiente, para identificar la dirección del estímulo blanco, probablemente el participante en la tarea debía cambiar su atención hacia arriba o hacia abajo en busca de la flecha.

Variaciones en la condición de la señal: el estímulo puede ser precedido o no por una señal orientadora (asterisco *). Cuando es precedido por ella, se denomina -condición con señal-, por el contrario, en su ausencia recibe el nombre de -condición sin señal-.

Cuando aparece la señal, esta puede presentarse en el centro del punto de fijación (señal central) o por encima o por debajo del punto de fijación, en la localización donde aparecerá el estímulo flecha (señal espacial) y en una tercera condición la señal aparecerá simultáneamente por encima y por debajo del punto de fijación (doble señal). Consecuentemente, cuando aparece la señal espacial el participante podrá predecir con precisión donde ocurrirá el estímulo, mientras que en las condiciones señal central o doble señal el sujeto no dispone de información sobre el sitio preciso donde aparecerá el estímulo.

Aplicación de la prueba

El experimento se aplicó en una habitación aislada. Un ordenador IBM controlaba la presentación de los estímulos y recogía las respuestas. Los participantes observaban la pantalla del monitor a una distancia de 65 cm. Los ensayos fueron presentados en orden aleatorio. En cada ensayo ANT, el sujeto debía mirar fijamente al centro de la pantalla y esperar por la aparición del estímulo. Previamente, era entrenado para responder con la mayor brevedad y precisión la

dirección en que apuntaba la flecha central del arreglo presentado (derecha o izquierda), empleando para ello las teclas derecha e izquierda del ratón. Los participantes iniciaban la tarea después de aprender bien las instrucciones. La sesión de trabajo duraba \approx 23 minutos. En el curso de la tarea se recogieron los TR de todas las condiciones presentadas.

Procedimiento

Cada ensayo comenzó con la presentación de un punto de fijación por un intervalo de tiempo aleatorizado entre 400 y 1600 ms. Después, en algunos ensayos aparecía durante 100 ms. una señal de alerta. Luego que desaparecía la señal de alerta se presentaba por segunda vez el punto de fijación por 400 ms. Seguidamente aparecían juntos el estímulo blanco y la información contextual o solamente el estímulo blanco. Estos estímulos eran mostrados hasta que el sujeto respondía, con un tiempo máximo de presentación de 1700 ms, luego de este tiempo el ensayo se decretaba no válido.

Colección de los datos y análisis estadístico

Se consideraron válidos los TR de las respuestas que ocurrían entre 200 y 1700 ms. Las respuestas ejecutadas antes o después de este tiempo se contaron como errores y se evaluaron de 0. El análisis de los TR se basó solamente en las respuestas correctas. Las medias de los TR se calcularon para cada una de las 12 condiciones de la prueba. La eficiencia de cada una de las redes neurales de la atención se calculó a partir de los TR utilizando la siguiente metodología.

- Eficiencia de la alerta = (Media del TR de la condición sin señal) – (Media del TR de la condición doble señal).
- Eficiencia de la orientación = (Media del TR de la condición con señal central) – (Media del TR de la condición señal espacial). En ambas condiciones el sujeto es alertado, pero solamente en la condición con señal espacial se proporciona la información necesaria para orientarse en busca del estímulo.
- Eficiencia del control ejecutivo = (Media del TR de la condición incongruente) – (Media del TR de la condición congruente).

Las medidas de proporción de la alerta, de la orientación y del control ejecutivo se calcularon dividiendo el valor de cada una por el promedio de la media del TR del A.N.T. (Acorde con Wang y col., 2005).

El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando la versión 7 del paquete STATISTICA. Para la exploración de los datos del TR se realizó un Análisis de Varianza para medidas repetidas (ANOVA_m), incluyendo un factor entre sujetos (probandos, familiares y controles) y dos factores intra-suje-

tos: condición de la señal (no señal, señal central, doble señal y señal espacial) y el tipo de contexto (neutral, congruente e incongruente). Para analizar el efecto de la señal y el del contexto se realizaron sendos análisis de varianza (ANOVA) entre controles, probandos y familiares, siguiendo el plan de análisis primario. Con el objetivo de evitar violaciones en la esfericidad de los datos, cuando los grados de libertad se excedían de dos, se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser, reportándose la probabilidad corregida. Para realizar comparaciones más precisas (efecto del contexto contra grupo) se utilizó la prueba de fisher-LSD, con correcciones de Bonferroni.

El análisis de las correlaciones entre las diferentes redes neurales de la atención se evaluó utilizando el producto para análisis de correlación de Pearson. Para los ANOVA se utilizó un nivel de significación de $p < 0,05$ y para los análisis de correlación se utilizaron niveles de significación más restrictivos ($p < 0,01$).

La evaluación neuropsicológica con el WCST se centró en las variables por ciento de errores y por ciento de errores perseverativos. Se realizó un ANOVA con estas medidas entre probandos, familiares y controles.

RESULTADOS

Eficiencia de las redes atencionales

En la tabla 2 se muestran las medias de los TR en milisegundos (A) y el por ciento de errores (B) para cada una de las condiciones de la señal y del tipo de contexto.

En el análisis del TR se obtuvieron diferencias significativas entre los tres grupos [$F_{(1,69)} = 7,87$, $p < 0,00$] (Figura 1). Los pacientes con esquizofrenia presentaron un TR muy retardado (972,36 ms) con respecto a los sujetos controles (749,3 ms.). Los familiares arrojaron valores intermedios (897,9) entre ambos grupos. Un análisis previo sobre todas las condiciones, no mostró diferencias entre las localizaciones del estímulo blanco (arriba o abajo), ni entre las diferentes direcciones de la flecha (apuntando a la derecha o a la izquierda), por ello se utilizaron todos combinados en los análisis posteriores.

Analizando el por ciento de errores cometidos, no se observaron diferencias significativas entre los grupos y el tipo de contexto utilizado [$F_{(4,70)} = 1,73$, $p < 0,19$, $\epsilon = 0,80$, Adj. $p < 0,21$]. Sin embargo los probandos resultaron menos exactos en el desempeño de la tarea que sus familiares y que los sujetos controles (ver figura 2).

El efecto principal de la condición señal (Figura 3) resultó altamente significativo [$F_{(3,333)} = 15,03$, $p < 0,00$, $\epsilon = 0,86$, Adj.

Tipo de señal	Tipo de contexto utilizado								
	Probandos			Familiares			Controles		
	Neutral	Congruente	Incongruente	Neutral	Congruente	Incongruente	Neutral	Congruente	Incongruente
A. Tiempo de respuesta									
No señal	917,1 (223,7)	1005 (235,2)	1020,7 (221,8)	804,9 (181,4)	897,1 (221,6)	1024,9 (227,1)	688,9 (152,6)	741,5 (168,9)	863,1 (197,5)
Señal central	933,2 (242,6)	966,8 (229,1)	1013,3 (250,1)	815,3 (200,5)	899,8 (220,4)	986,0 (218,5)	699,6 (130,9)	743,6 (161,9)	834,2 (195,4)
Señal doble	899,4 (221,9)	977,0 (281,2)	1063,3 (239,4)	819,0 (185,5)	886,2 (237,5)	1011,8 (205,1)	711,0 (133,3)	718,3 (172,2)	848,2(184,4)
Señal espacial	879,8 (218,7)	940,3 (255,2)	1056,2 (278,4)	791,9 (174,3)	871,9 (212,7)	966,2 (230,1)	672,1 (123,2)	682,6 (157,9)	788,5 (169,8)
B. Porcentaje de errores									
No señal	0,76 (1,83)	0,50 (0,81)	1,93 (3,20)	0,58 (1,28)	0,72 (0,88)	0,84 (1,55)	0,31 (0,73)	0,41 (0,15)	1,13 (0,16)
Señal central	1,03 (2,09)	1,22 (2,60)	1,92 (3,24)	0,17 (0,47)	0,28 (0,68)	0,61 (1,84)	0,52 (0,59)	0,20 (0,56)	0,52 (1,28)
Señal doble	0,78 (2,02)	0,17 (0,50)	2,22 (3,37)	0,57 (0,90)	0,11 (0,30)	1,57 (1,03)	0,10 (0,28)	0,20 (0,48)	0,67 (0,14)
Señal espacial	1,45 (2,81)	0,58 (0,99)	1,29 (2,89)	0,40 (0,65)	0,16 (0,64)	0,53 (1,64)	0,05 (0,20)	0,15 (0,33)	0,44 (1,18)

$p < 0,00$]. Los participantes presentaron un desempeño más eficiente cuando eran alertados sobre el sitio donde aparecería el estímulo y cuando fue orientada su atención hacia la posición espacial correcta de ocurrencia del mismo. Por otra parte, los participantes resultaron lentos cuando no fueron prevenidos sobre la presentación del estímulo.

También resultó altamente significativo el efecto ejercido por la condición contexto [$F_{(2,116)} = 164,09, p < 0,00, \epsilon = 0,80, \text{Adj. } p < 0,00$]. Los participantes resultaron ser más lentos cuando respondían a estímulos ubicados en un contexto incongruente con respecto a las respuestas obtenidas para los contextos neutros o congruentes con el estímulo blanco. En

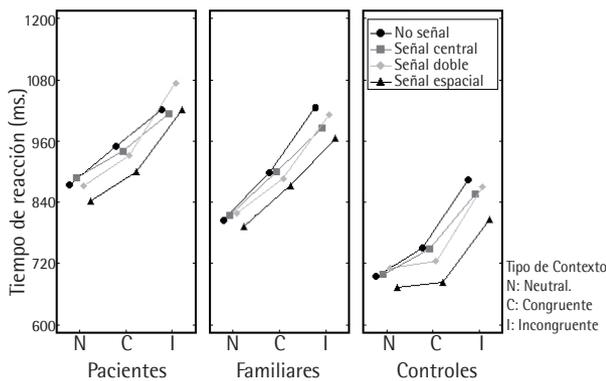


Figura 1 Resultados generales de un ANOVA de medidas repetidas realizado sobre los tiempos de reacción en los tres grupos estudiados

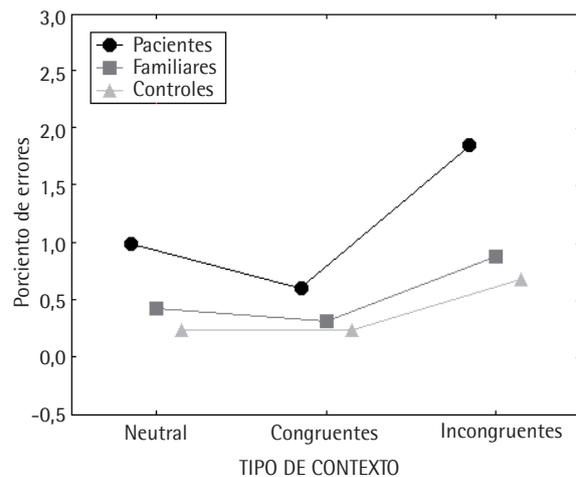


Figura 2 Porcentaje de errores en función del grupo y el tipo de contexto

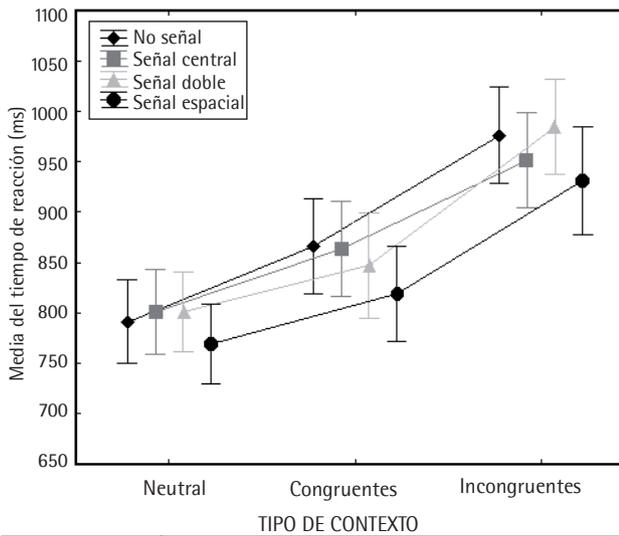


Figura 3 Media del tiempo de reacción en función de la condición señal y el tipo de contexto

este análisis de varianza se evidenció una interacción significativa entre la condición señal y el tipo de contexto utilizado [$F_{(6,761)}=2,39, p<0,01, \epsilon=0,83, Adj. p<0,01$] (ver figura 3). La presencia de un contexto incongruente enlenteció el TR en todas las condiciones de señales empleadas, aunque este efecto del contexto se reforzó cuando los participantes no eran alertados por señales con información espacial de la ocurrencia del estímulo.

Comparaciones más precisas del efecto del contexto contra el grupo (prueba LSD, con correcciones de Bonferroni) indicaron diferencias significativas en la media del TR entre los ensayos que emplean contextos incongruentes y los que utilizan contextos neutros ($MS = 32865, df = 77, 04$), siendo mayores en los pacientes con esquizofrenia con respecto al grupo control ($p<0,01$) y también en sus familiares en relación a los sujetos sanos ($p<0,01$), sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los probandos y sus familiares no afectados. Este resultado, donde los pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados de primer grado requieren más tiempo para solucionar conflictos en relación a los sujetos sanos, es muy sugestivo de un defecto en las redes neurales que rigen el control ejecutivo en ellos. Acorde con la hipótesis de nuestro estudio, los familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia presentan un déficit similar al reportado en ellos para la red neural del control ejecutivo (ver figura 4- Izquierda). Los tres grupos estudiados mostraron un patrón similar de respuestas (TR) para los ensayos congruentes y neutros.

Los resultados obtenidos con el ANT, coinciden con la evaluación de las funciones ejecutivas obtenidas con el WCST, donde se evidenció que los grupos de pacientes y familiares presentan el mismo comportamiento y ambos grupos se diferencian de forma significativa de los controles en las variables estudiadas: porcentaje de errores, ($p=0,28$), y ($p<0,003$), ($p<0,01$), y porcentaje de errores perseverativos, ($p=0,29$), y, ($p<0,01$), ($p<0,04$), respectivamente (ver figura 4- Derecha).

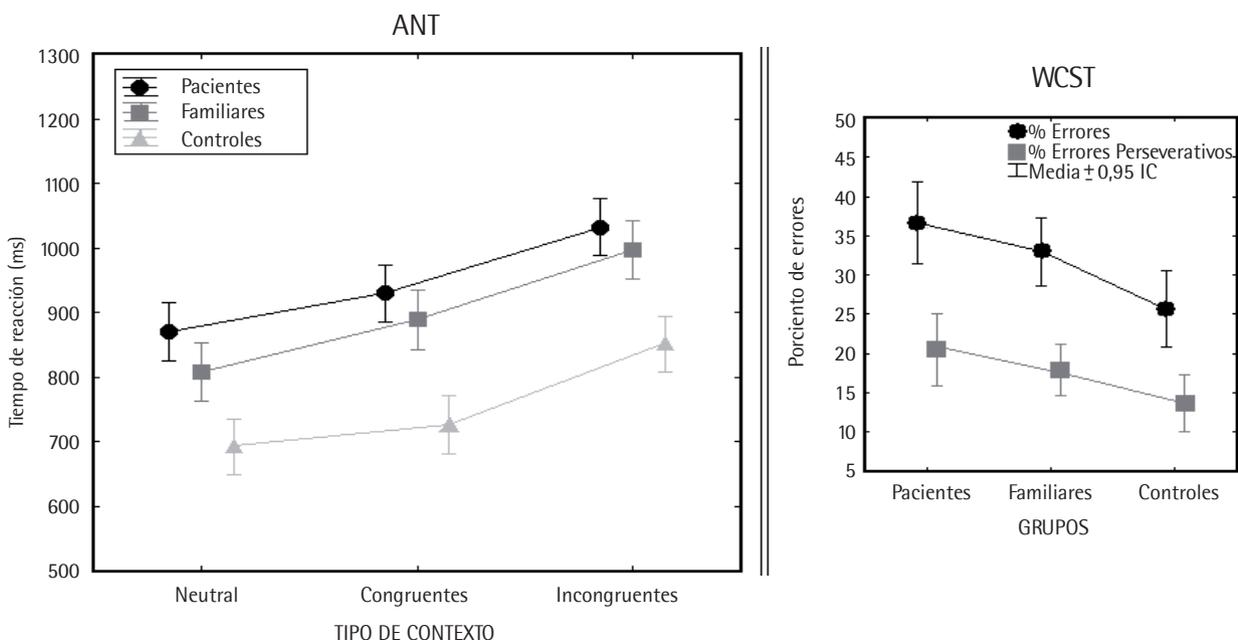


Figura 4 Media del tiempo de reacción en función de la condición señal y el tipo de contexto

Tabla 3 Eficiencia de las redes neurales de la atención (ms.) y proporciones calculadas para los tres grupos estudiados (media y desviación estándar)

Grupos	REDES ATENCIONALES					
	Alerta		Orientación		Control ejecutivo	
	Media±SD	P	Media±SD	P	Media±SD	P
Probandos	42,40±58,93	,044	66,38±44,55	,067	114,88±73,33	,120
Familiares	40,42±29,91	,045	60,01±40,88	,066	120,18±47,54	,133
Controles	24,51±22,12	,032	47,62±30,05	,063	132,75±63,76	,177

P: Proporción

Análisis de la eficiencia e independencia de la redes neuro-atencionales

La eficiencia media para cada una de las tres redes atencionales, se calculó a punto de partida de los TR crudos obtenidos en cada una de las condiciones de estimulación. En la tabla 3 se muestran los valores (en milisegundos) de las medias, las desviaciones estándar y las proporciones calculadas en cada uno de los tres grupos estudiados. La eficiencia para la alerta presentó valores similares en los probandos (42,40 ± 58,9) y sus familiares (40,42 ± 29,9), sin embargo ambos difieren de los controles (24,51 ± 22,1). Similar comportamiento se observó en la orientación, los

probandos (66,38 ± 44,5) y sus familiares (60,01 ± 40,8) mostraron valores similares, pero ambos muy distantes de la eficiencia para la orientación obtenida en los sujetos sanos (47,62 ± 30,0). Sin embargo, el control ejecutivo resultó en valores inferiores (114,88 ± 73,3 y 120,18 ± 47,5) en los probando y sus familiares de primer grado respectivamente, con respecto al mejor desempeño ejecutivo mostrado por los sujetos sanos (132,75 ± 63,7). A pesar del comportamiento similar en la eficiencia de las tres redes atencionales entre probando y sus familiares y las diferencias de éstas con respecto a los controles, estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas [$F_{(4,138)}=0,71$, $p<0,58$].

Para demostrar la independencia funcional entre las tres redes neurales de la atención realizamos un análisis de correlación. En la tabla 4 se muestran los resultados de la matriz de correlación para la alerta, la orientación y el control ejecutivo en los tres grupos estudiados. Ninguna de las correlaciones resultó estadísticamente significativa, evidenciando una segregación funcional entre las tres redes neurales de la atención.

Resultados	Valores de correlación (r) entre las tres redes neurales de la atención para cada grupo estudiado		
	Alerta	Orientación	Control ejecutivo
Probandos			
Alerta	---	0,33	0,41
Orientación	---	0,13	
Control ejecutivo		---	
Familiares			
Alerta	---	- 0,11	- 0,10
Orientación	---	- 0,05	
Control ejecutivo		---	
Controles			
Alerta	---	0,06	0,11
Orientación	---	0,17	
Control ejecutivo		---	

El nivel de significación de las correlaciones es de 0,01
Las correlaciones fueron calculadas basadas en las medidas de todos los participantes

CONCLUSIONES

En la última década ha existido un notable incremento en los reportes de déficit cognitivo en los pacientes con esquizofrenia y sus familiares, incluyendo un gran esfuerzo por la búsqueda de endofenotipos para genes específicos.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el comportamiento atencional de un grupo de pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados de primer grado, mediante una tarea para la exploración de redes neurales (A.N.T.) y determinar si las alteraciones atencionales encontradas cumplen con los criterios de asociación familiar.

Por otra parte pretendíamos determinar si el trastorno atencional observado en los pacientes con esquizofrenia y sus familiares constituía un fenómeno global o interesaba

solamente algún sub-componente atencional (alerta, orientación o control ejecutivo).

El análisis de los resultados conductuales sugiere que el paradigma experimental utilizado fue correctamente entendido y bien realizado por los participantes. No existiendo diferencias significativas en el porcentaje de errores cometidos por los probandos y sus familiares con respecto a los controles. Esto nos permitió plantear que estas alteraciones atencionales sugieren un verdadero déficit en el funcionamiento ejecutivo de los probando y sus familiares.

Aunque existieron diferencias significativas entre los grupos con relación al coeficiente de inteligencia estimado con el WAIS-R (Tabla 1), estas diferencias están usualmente presentes en muchos estudios de esquizofrenia, debido a problemas metodológicos inherentes al emparejamiento de los sujetos por su inteligencia^{19,23}. Además otras investigaciones prueban la posible hipótesis de un déficit en el control ejecutivo de los pacientes con esquizofrenia y sus familiares, presente con este paradigma. Éstas, pueden ser parcialmente explicadas a través de un trastorno cognitivo global que involucra funciones como la memoria de trabajo, requerida en la realización de esta tarea y reportadas con alteraciones en la esquizofrenia³⁰.

Gold JM y col. han interpretado los resultados del WCST en los pacientes con esquizofrenia (los errores de perseveración), como consecuencia directa de la incapacidad de éstos para hacer cambios comparativos rápidos entre los diferentes conceptos y adoptar distintas perspectivas sobre un concepto. Esto se corresponde con los hallazgos observados en el flujo sanguíneo del córtex pre-frontal de estos pacientes¹³. Los datos del ANT, aunados a los del WCST en nuestra muestra refuerzan la idea de un trastorno en las redes del control ejecutivo en los pacientes y sus familiares de primer grado (ver figura 4).

En el presente estudio, los pacientes y sus familiares mostraron un efecto significativo del contexto (congruente contra incongruente) con respecto a los controles sanos, sugiriendo un déficit en las redes neurales para solucionar conflictos. Los participantes resultaron más lentos para responder cuando el contexto fue incongruente que cuando existía congruencia o neutralidad entre el contexto y el estímulo blanco central. En presencia de un contexto incongruente los TR sufren un entrecimiento en todas las condiciones de señal de orientación empleadas, aunque este efecto del contexto se vio reforzado cuando los participantes no poseían información orientadora sobre el sitio de posible ocurrencia del estímulo.

Comparaciones precisas, realizadas para evaluar el efecto del contexto sobre los grupos, indicaron diferencias significativas en la media del TR entre los ensayos congruentes y los neutros, teniendo TR más lentos los probandos y sus familiares que los sujetos controles. Sin embargo estas diferencias no se evidencian al comparar los pacientes contra

sus familiares no afectados. Estas alteraciones encontradas en los pacientes con esquizofrenia replican resultados previos de otros grupos de trabajo^{17,32}. La dificultad encontrada en el grupo de los familiares para la resolución de conflictos con respecto al grupo control es también sugestiva de un déficit en sus redes de control ejecutivo, resultados coherentes con nuestra hipótesis de trabajo. A tono con nuestros conocimientos, éste es el primer reporte en la literatura sobre un déficit en las redes neurales de la atención explorada con el A.N.T. en los familiares de primer grado no afectados de pacientes con esquizofrenia pertenecientes a familias afectadas por esquizofrenia múltiple. Este resultado nos permite proponer este déficit atencional ejecutivo como un posible marcador endofenotípico en la esquizofrenia.

Varios estudios de asociación familiar en la esquizofrenia documentan un empeoramiento cognitivo, que es claramente demostrable cuando se compara el desempeño atencional de familiares de pacientes con esquizofrenia con el de sujetos normales sin historia familiar de la enfermedad, pero que siempre resulta menos severo que el encontrado en los pacientes con manifestaciones clínicas de esquizofrenia. Estos estudios utilizan diferentes pruebas neuropsicológicas para evaluar las funciones ejecutivas^{11,22}, sin embargo, nunca se ha utilizado el A.N.T. con este propósito.

Henik y Salo en el 2004 propusieron una metodología para probar la hipótesis de que los pacientes con esquizofrenia presentan más dificultades para resolver conflictos cuando la atención es difusa en relación a cuando esta es focalizada³⁹. En nuestro estudio no realizamos estas comparaciones (no señal contra señal espacial) porque nuestro objetivo era evidenciar si el comportamiento global de las redes neurales de los pacientes con esquizofrenia provenientes de familias múltiple se correspondía con el funcionamiento de estas redes neurales en sus familiares sanos de primer grado.

Varios reportes en la literatura coinciden en que los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit atencional, pero existen discrepancias respecto a si este déficit es global o particular de algunas de las redes neurales que rigen el proceso atencional³¹⁻³⁴. El grueso de los autores coinciden en plantear que el problema fundamental estriba en un deterioro de su control ejecutivo^{30,33,40-44}, a pesar que algunos autores plantean que el déficit es privativo de la alerta^{35,45}, o de las redes de orientación de la atención⁴⁶. Otros plantean una combinación de trastornos mixtos que incluyen la orientación y el control ejecutivo^{17,32,47}. Nuestros resultados coinciden con el grueso de los reportes en la literatura y se apoyan en los resultados de un estudio de evaluación de la heredabilidad en las redes neurales realizado por Jin Fan y col. (2001). Éste plantea que la eficiencia de las redes neurales de atención ejecutiva que median entre el estímulo y las respuestas a los conflictos presentan suficiente heredabilidad en sujetos sanos ($h^2=0,72$), como para garantizar estudios posteriores en enfermos. Sin embargo

las redes de alerta ($h^2=0,18$) y el promedio del tiempo de reacción ($h^2=0,16$) muestran poca heredabilidad y las redes neurales de la orientación no presentan heredabilidad alguna³³. También plantean que esta porción ejecutiva del A.N.T. pudiera constituir un endofenotipo potencial que permitiría análisis de genética molecular en poblaciones de sujetos normales. Estos resultados justifican nuestro estudio de asociación familiar con el A.N.T. en familias con esquizofrenia múltiple. Es bueno destacar que la heredabilidad de las redes ejecutivas ha sido observada con otras tareas para explorar conflictos (por ejemplo: *Stroop task*), y en ellas también se activa el cíngulo y otras áreas frontales. Sin embargo, nuestra tarea de contexto tiene ventajas sobre el *Stroop* por no involucrar el lenguaje en su realización³⁰.

El reporte de este posible endofenotipo constituye una herramienta valiosa para la integración de la información genética en la identificación de genes candidatos en la esquizofrenia. El conocimiento del desempeño atencional en probandos y familiares empleando el A.N.T. nos permitirá disponer de información neuroanatómica y funcional sobre las áreas involucradas en el proceso. En el caso particular de las redes neurales del control ejecutivo, los estudios de neuroimágenes funcionales muestran activación de estructuras frontales laterales y de línea media, áreas moduladas por la dopamina, lo que sugiere examinar los genes que codifican la síntesis de este neurotransmisor^{7, 8}.

En un reporte previo de nuestro grupo de trabajo se encontró también asociación familiar del potencial evocado N400 en una tarea semántica gráfica (utilizando pares de figuras congruentes e incongruentes), evidenciando un déficit del procesamiento semántico en los familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia, posiblemente por un mal aprovechamiento contextual del estímulo⁴⁸. En consonancia con ese resultado previo, consideramos que ciertamente los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado presentan un déficit importante de sus recursos ejecutivos para solucionar conflictos. Este trastorno en los mecanismos de control ejecutivo de los pacientes con esquizofrenia se evidencia por el empeoramiento observado en otras tareas neuro-cognitivas así como en las manifestaciones de algunos de los síntomas de la enfermedad⁴⁸. Este déficit en las redes de control ejecutivo no es privativo de los trastornos del espectro esquizofrénico, sin embargo su presencia en los familiares no afectados por la enfermedad, hace pensar que algunas de las funciones ejecutivas pueden ser verdaderos marcadores de la enfermedad⁴⁹. Los pacientes con esquizofrenia de la muestra consumían generalmente neurolépticos típicos, por ello consideramos que los cambios neurocognitivos demostrados en ellos y en sus familiares de primer grado libres de tratamiento antipsicótico no son dependientes de la medicación recibida⁵⁰.

¿Tienen los pacientes con esquizofrenia y sus familiares un déficit cognitivo global o un déficit específico de alguna de las redes atencionales?

Los valores de eficiencia obtenidos para cada una de las redes atencionales, así como las medias de las proporciones de la eficiencia se calcularon acorde a las definiciones operacionales descritas en el método.

Los resultados obtenidos para las tres redes atencionales en el grupo control son similares a otros reportes en la literatura revisada^{17, 26, 32, 33}. Sin embargo, los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado presentan resultados muy similares entre ellos, pero muy diferentes de los observados en el grupo control. La eficiencia promedio para la alerta y la orientación de los probandos y los familiares fue superior a la eficiencia encontrada en los controles. Sin embargo, la eficiencia para la solución de conflictos de los controles es mayor que la encontrada en los probandos y sus familiares. Estos resultados soportan la idea de que los probandos y sus familiares no afectados de primer grado presentan un deterioro de sus funciones ejecutivas, conservando integridad de la alerta y la orientación. La alta heredabilidad del control ejecutivo, reportada en sujetos sanos³³, posiblemente justifica por que estas alteraciones ejecutivas segregan en los familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia pertenecientes a familias múltiples.

El análisis de correlación realizado entre los resultados obtenidos con el A.N.T. para las tres redes neurales, reveló la existencia de total independencia entre estas redes para los tres grupos estudiados. Este resultado es similar al de otros reportes^{17, 32} y sugiere que la eficiencia de cada una de estas redes atencionales puede ser medida segregadamente con el A.N.T. y que presentan independencia funcional entre ellas⁵.

En última instancia nuestros resultados demuestran que los pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados de primer grado presentan un déficit atencional que involucra exclusivamente al funcionamiento ejecutivo. Esto reafirma la hipótesis de un déficit atencional específico en los pacientes con esquizofrenia (Gooding y col., 2006) y también en sus familiares no afectados, sugiriendo la existencia de un posible marcador endofenotípico para la enfermedad

Proyecciones futuras y limitaciones potenciales del estudio

Nuestros resultados nos llevan a proponer investigaciones futuras, vinculando el A.N.T. a estudios de potenciales relacionados a eventos (P.R.E.) y de resonancia magnética funcional (RMNf) en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia múltiple, que permitan examinar en detalles las bases funcionales y anatómicas que subyacen a

tan complejo fenómeno. No obstante, consideramos difícil la obtención de P.R.E. utilizando el A.N.T., por requerirse un gran número de premediaciones para cada condición y estas largas sesiones interfieren con un buen desempeño atencional del sujeto estudiado. Sin embargo, existen reportes de Fan y col. 2005, que demuestran la factibilidad de la vinculación del A.N.T. con estudios de RMNF²⁷.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio está parcialmente soportado por el financiamiento de la Academia de Ciencias de Cuba al proyecto "Búsqueda de Endofenotipos en la Esquizofrenia" y por los fondos del Centro de Neurociencias de Cuba para el desarrollo de la neuro-genética.

BIBLIOGRAFIA

- Fan J, Raz A, Posner MI. Attentional mechanisms. In *Encyclopedia of Neurological Sciences*. San Diego, CA: Academic Press; 2003.
- Posner MI, Dehaene S. Attentional network. In M. S. Gazzaniga (Ed.) *Cognitive Neuroscience: A reader*. Malden, MA: Blackwell Publishers; 2000.
- Posner MI, Petersen SE. The attentional systems of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 1990;13:25-42.
- Posner MI, Raichle ME. *Images of mind*. New York: Scientific American Library; 1994.
- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2002;14(3):340-7.
- Wang H, Fan J, Johnson TR. A symbolic model of human attentional networks. *Cognitive Systems Research* 2004;5:119-34.
- Marrocco RT, Davidson MC. Neurochemistry of attention. In R. Parasuraman (ed.), *The Attentive Brain*. Cambridge, Mass: MIT Press, 1998; pp. 35-50.
- Davidson MC, Marrocco RT. Local infusion of scopolamine into intraparietal cortex slows covert orienting in rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology* 2000;83:1536-49.
- Fan J, Wu Y, Fonsella JA, Posner MI. Assessing the heritability of attentional networks. *BMC Neuroscience* 2001;2:14.
- Nestor PG, Kimble MO, O'Donnell BF, Smith L, Niznikiewica M, Shenton ME, et al. Aberrant semantic activation in schizophrenia: a neurophysiological study. *Am J Psychiatry* 1997;154(5):640-6.
- Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia in the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology* 2000;14:1-21.
- Fuentes LJ. Déficit de atención selectiva en la esquizofrenia. *REV NEUROL* 2001;32(4):387-91.
- Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:159-65.
- Spitzer M, Braum U, Hermle L, Maier S. Associative semantic network dysfunction in thought-disordered schizophrenic patients: direct evidence from indirect semantic priming. *Biol Psychiatry* 1993;34:864-77.
- Niznikiewicz MA, Voglmaier M, Shenton ME, Seidman LJ, Dickey CC, Rhoads R, et al. Electrophysiological Correlates of Language Processing in Schizotypal Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1052-8.
- Bobes MA, Lei ZX, Ibáñez S, Yi H, Valdes-Sosa M. Semantic Matching of Pictures in Schizophrenia: A Cross-Cultural ERP Study. *Biol Psychiatry* 1996;40:189-202.
- Gooding DC, Braun JG, Studer JA. Attentional network task performance in patient with schizophrenia-spectrum disorders: Evidence of a specific deficit. *Schizophrenia Research* 2006;88:169-78.
- Lynn ED. Critical Overviews of current approaches to genetic mechanisms in schizophrenia research. *Brain Research Reviews* 2000;31:187-92.
- Braff D, Schork NJ, Gottesman II. Endophenotyping schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007 May;164(5):705-7.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-45.
- Kéri S, Janka Z. Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:83-91.
- Cannon TD, Zorilla LE, Shtasel D. Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:651-61.
- Snitz BE, Macdonald III AW, Carter CS. Cognitive Deficits in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A meta-analytic Review of Putative Endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 2005;19:1-14.
- Louchart-de la Chapelle S, Levillain D, Ménard JF, Van der Elst A, Allio G, Haouzir S, et al. P50 inhibitory gating deficit is correlated with the negative symptomatology of schizophrenia. *Psychiatry Research* 2005;136:27-34.
- Wang H, Fan J, Johnson TR. A symbolic model of human attentional networks. *Cognitive Systems Research* 2004;5:119-34.
- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2002;14:340-7.
- Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *NeuroImage* 2005;26:471-9.
- Eriksen BA, Eriksen CW. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics* 1974;16:143-9.
- Posner MI. Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1980;41A:19-45.
- Fossella J, Sommer T, Fan J, Wu Y, Swanson JM, Pfaff DW, et al. Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neuroscience* 2002;3:14.
- Posner MI, Rothbart MK, Vizueta N, Levy KN, Evans DE, Thomas KM, et al. Attentional mechanisms of borderline personality disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2002;99(25):16366-70.
- Wang K, Fan J, Dong Y, Wang C, Lee TMC, Posner MI. Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005;78:235-41.
- Fan J, Wu Y, Fonsella JA, Posner MI. Assessing the heritability of attentional networks. *BMC Neuroscience* 2001;2:14.
- Rueda MR, Fan J, McCandliss BD, Halparin JD, Gruber DB, Lercari LP, et al. Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychologia* 2004;42:1029-40.
- Nestor PG, Kubicki M, Spencer KM, Niznikiewicz M, McCarley RW, Shenton ME. Attentional networks and cingulum bundle in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007;90:308-15.

36. Vázquez-Barquero JL. Report on the Spanish Translation of the SCAN, Schedules and Glossary. Informe a la organización Mundial de la Salud. Unidad de Investigación en Psiquiatría Social de Cantabria, Santander, 1992.
37. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, 4^{ed}, American Psychiatric Association: Washington, DC.;1994.
38. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10ª edición (CIE-10). Organización Mundial de la Salud. Ed. Meditor: Madrid;1993.
39. Henik A, Salo R. Schizophrenia and the Stroop effect. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews* 2004;3:42-59.
40. Park S, Holzman PS. Schizophrenics show working memory deficits. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:975-82.
41. Gooding DC, Tallent KA. The association between antisaccade task and working memory task performance in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2001;189:8-16.
42. Gooding DC, Tallent KA. Spatial working memory performance in patients with schizoaffective psychosis versus schizophrenia: a tale of two disorders?. *Schizophrenia Research* 2002;53:209-18.
43. Gooding DC, Tallent KA. Nonverbal working memory deficits in schizophrenia patients: evidence of a supramodal executive processing deficits. *Schizophrenia Research* 2004;68:189-201.
44. Yucel M, Volker C, Collie A, Maruff P, Danckert J, Velakoulis D, et al. Impairments of response conflict monitoring and resolution in schizophrenia. *Psychological Medicine* 2002;32:1251-60.
45. Zahn TP, Rosenthal D, Shakow D. Effects of irregular preparatory intervals on reaction time in schizophrenia. *Journal of Abnormal and Social Psychology* 1963;67:44-52.
46. Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* 2001;105:11-5.
47. Fernandez-Duque D, Posner MI. Brain imaging of attentional networks in normal and pathological states. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2001;23(1):74-93.
48. Guerra S, Ibáñez A, Martín M, Bobes MA, Reyes A, Mendoza R, et al. N400 deficits from semantic matching of pictures in probands and first degree relatives from multiplex schizophrenia families. *Brain and Cognition* 2009;70:221-30.
49. Osorio R, García de Lozar B, Ramos I, Agüera L. Disfunción ejecutiva en pacientes con depresión de inicio tardío. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(4):196-9.
50. Tajima K, Fernández H, López-Ibor JJ, Carrasco JL, Díaz-Marsá M. Tratamientos para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(6):330-42.