

**UNIVERSIDAD
AUSTRAL**



Facultad de Ciencias Biomédicas

Lic. en Psicología

Trabajo de Integración Final:

“Correlatos Neurales de la Detección de Señales Auditivas Verbales Emocionalmente Salientes en Pacientes dentro del Espectro de la Esquizofrenia”

Alumno: Nieto, Nahuel Francisco

Supervisora de Tesis: Dra. Alba-Ferrara, Lucía

Coordinadora de Tesis: Dra. Alba-Ferrara, Lucía

Fecha de Entrega: 29 de noviembre del 2019

INDICE

RESUMEN	1
1. Introducción.....	2
1.1 Fenomenología de las Alucinaciones Auditivas.	3
1.2 Correlatos Neurales de las Alucinaciones Auditivas Verbales.....	4
1.2.1 Técnicas de neuroimagen estructural y funcional.	4
1.2.2 Hallazgos anatómicos.....	5
1.2.3 Hallazgos funcionales.	5
1.3 Modelo Cognitivo de las Alucinaciones Auditivas Verbales.	6
1.4 Las Expectativas y su Posible Relación con la Formación de las Alucinaciones.....	9
2. Objetivos e Hipótesis.....	13
3. Métodos	14
3.1 Participantes.	14
3.2 Materiales y Procedimiento	15
3.2.1 Instrumentos	16
3.2.2 Diseño de la tarea experimental.	19
3.2.3 Tarea experimental antes y durante la RMf.	20
3.3 Adquisición de las Imágenes.....	21
3.3.1 Imágenes Mprage (estructurales).	21
3.3.2 Imágenes T2* (sensibles al contraste BOLD).....	21
3.4 Análisis de datos conductuales.....	21
3.5 Análisis de datos de neuroimagen.....	22
4. Resultados	22
4.1 Resultados Conductuales	22
4.2 Resultados de neuroimagen.....	24
4.2.1 Palabras Negativas - Neutras.....	24
4.2.2 Condición Degradada – Pura.....	26
4.2.3 Condición Ruido – Pura.	28
5. Discusión	31
5.1 Reconocimiento de palabras en condiciones acústicamente adversas.....	31

5.2 Influencia de la saliencia emocional en la detección de palabras.	33
5.3 Limitaciones.	35
5.4 Futuras líneas de investigación	36
6. Conclusión.....	37
REFERENCIAS	39
ANEXO	44

RESUMEN

Introducción: Las alucinaciones auditivas verbales (AAV) tienen gran prevalencia en el espectro de la esquizofrenia, reflejando disfunciones en procesos bottom-up de percepción de estímulos y procesos top-down de control inhibitorio y expectativa. Esta investigación evaluó la capacidad de pacientes dentro del espectro de la esquizofrenia, con AAV, para diferenciar una señal (palabra) de un estímulo irrelevante (ruido), identificando la influencia de la saliencia emocional en la tarea e investigando sus correlatos neurales.

Método: Se utilizó un paradigma basado en la detección de señales en 9 pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo e historia de AAV y 25 controles durante una RMf. Se presentaron 40 palabras, neutras y con saliencia emocional negativa, cuya inteligibilidad fue alterada, produciendo tres condiciones (pura, degradada y ruido). Los pacientes indicaron si escuchaban una palabra en el estímulo presentado. Se realizó un ANOVA de medidas repetidas, con inteligibilidad (puro, degradado, ruido) y saliencia emocional (negativo y neutro) como factores intrasujeto y grupo como factor intersujeto. A nivel neural, se realizaron contrastes de imágenes funcionales pertenecientes a estímulos negativos-neutros, condición ruido-pura y condición degradado-pura.

Resultados: Las palabras negativas se reconocieron más que las neutras. La cantidad de palabras negativas y neutras reconocidas difirió significativamente en los controles, pero no en los pacientes. En ambos grupos, la cantidad de palabras negativas y neutras difirió significativamente, pero en las condiciones degradada y ruido, reconociéndose más palabras negativas que neutras. A nivel neural, se registraron activaciones en la CCA y la CPFDL y en la CPI, GFI y AMS frente a las palabras negativas, con una mayor activación bilateral de la Amígdala en los pacientes. En la condición degradada se hallaron activaciones grupales en la CPFDL, CPI, GFI y AMS. Ante la condición ruido, estas activaciones se extendieron. En los pacientes se observaron activaciones en los GTS, GTM y GFI derechos, sugiriendo una lateralización atípica del lenguaje. Frente a la condición ruido, estas activaciones se redujeron en extensión.

Discusión: En condiciones acústicas adversas, se comprendieron más palabras negativas que neutras, probablemente debido a una mayor captura atencional. Ésta se vería reflejada a nivel neural por la mayor activación de la CCA y CPFDL y potenciaría la activación del GFI, CPI y AMS, reclutando más recursos cognitivos para la comprensión de las palabras negativas en condiciones acústicas adversas. Los pacientes no reconocieron más palabras negativas que neutras, probablemente debido a una interpretación negativa de las palabras neutras. La mayor activación de la amígdala observada indicaría una falla en la modulación *top-down* por la CPF en los pacientes. Esta subyacería a una hiperreactividad ante estímulos emocionalmente salientes, los cuales capturarían la atención y serían sobreprocesados, dando lugar a AAV con un contenido emocional negativo.

Conclusión: Esta investigación aporta evidencia empírica a modelos perceptuales y emocionales de las AAV que proponen su origen en una desregulación de procesos bottom-up de percepción aberrante y top-down de control atencional. Futuras investigaciones deberán dilucidar con mayor profundidad estos mecanismos para diseñar intervenciones terapéuticas dirigidas al alivio de este síntoma.

“Correlatos Neurales de la Detección de Señales Auditivas Verbales Emocionalmente Salientes en Pacientes dentro del Espectro de la Esquizofrenia.”

1. Introducción

El término esquizofrenia hace referencia a un trastorno mental caracterizado por la presencia de síntomas positivos y negativos (Bernardo y Bioque, 2015). La noción de esquizofrenia ha ido transitando por diferentes clasificaciones hasta llegar a ser considerada, en la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5, 2014), como un espectro de trastornos.

En el DSM 5 (2014), la esquizofrenia se encuentra dentro del capítulo de “espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos”. El mismo está organizado como un gradiente de psicopatologías, siendo el trastorno esquizotípico de la personalidad y la esquizofrenia los polos de menor y mayor psicopatología respectivamente (Tan & Van Os, 2014). Todos los trastornos del espectro presentan síntomas psicóticos, es decir, una alteración del juicio crítico de la realidad, que suele evidenciarse por la presencia de delirios, alucinaciones y pensamiento y/o conducta desorganizados. (Bernardo y Bioque, 2015).

Los síntomas psicóticos pueden agruparse en síntomas positivos y síntomas negativos (Andreasen & Olsen, 1982). Los síntomas positivos reflejan la aparición de fenómenos que no estaban presentes en el pasado e incluyen las ideas delirantes, las alucinaciones y/o la desorganización del pensamiento. Los negativos, por otra parte, implican la pérdida de una capacidad o característica previamente adquirida, como puede ser el caso de la anhedonia, la apatía, la abulia, el retraimiento social, el aplanamiento afectivo y/o la alogia (Bernardo y Bioque, 2015).

Según el DSM 5 (2014), realizar un diagnóstico de esquizofrenia se requiere de la presencia de al menos dos de los síntomas positivos y/o negativos mencionados, pero al menos uno de ellos debe ser un síntoma positivo (delirio, alucinación o desorganización del pensamiento). De los síntomas positivos, los que presentan una mayor prevalencia en los pacientes con esquizofrenia son las alucinaciones auditivas verbales (AAV), las cuales afectan a entre un 60 y 80% de las personas con este diagnóstico (Andreasen & Flaum, 1991).

Las alucinaciones auditivas pueden entenderse como percepciones auditivas en ausencia de un estímulo externo (Woodruff, 2004). Estas alucinaciones se manifiestan en un espectro que va desde imágenes auditivas y pensamientos vívidos e intrusivos hasta las

alucinaciones, donde se perciben voces y sonidos (Johns et al., 2014). Aunque son una característica prominente en la esquizofrenia, este tipo de alucinaciones también puede ser experimentada en otras condiciones (Woodruff, 2004). Cada vez hay más evidencia de que la presencia de alucinaciones auditivas verbales en personas sanas es algo común y de que estas experiencias no son necesariamente un indicador de psicopatología (Baumeister, Sedgwick, Howes, & Peters, 2017). Sin embargo en la esquizofrenia estas alucinaciones tienen características fenomenológicas diferentes (Johns et al., 2014).

1.1 Fenomenología de las Alucinaciones Auditivas.

El término “fenomenología” hace referencia a la descripción detallada de las características clínicas y/o descriptivas de signos y síntomas observables (Larøi et al., 2012). Se ha propuesto que el estudio de la fenomenología de las alucinaciones auditivas en pacientes con esquizofrenia y en personas sanas podría contribuir a la comprensión de los mecanismos que subyacen a este tipo de alucinaciones en cada población. Esto permitiría realizar investigaciones adaptadas a las características fenomenológicas de las alucinaciones y construir modelos que den cuenta de estas características (Larøi et al., 2012).

Las alucinaciones auditivas verbales pueden describirse en función de su forma o de su contenido (Nayani & David, 1996). La forma de las alucinaciones puede definirse de acuerdo a su frecuencia y duración, el origen interno o externo de las mismas, su ubicación en el espacio y la forma en que se dirigen a la persona (en segunda o tercera persona) (Nayani & David, 1996). Al hablar del contenido de las alucinaciones auditivas, se hace referencia al número de voces, su sexo y edad, el acento con el que hablan las mismas, la identidad de estas, la atribución que el paciente hace del origen de las voces y su valencia emocional (Nayani & David, 1996). A su vez, las alucinaciones auditivas pueden describirse en función del control que el sujeto tiene sobre las mismas y de la angustia que estas le ocasionan (Nayani & David, 1996).

Varias investigaciones han realizado comparaciones fenomenológicas entre las alucinaciones auditivas verbales de pacientes con esquizofrenia y las experimentadas por personas sanas, encontrando varias diferencias entre ambas (Daalman et al., 2011; Johns et al., 2014). Se ha reportado que los pacientes suelen tener alucinaciones con mayor frecuencia y más duraderas. Asimismo, estos tienen un menor control sobre las alucinaciones y suelen comenzar a experimentarlas a una edad más tardía que los alucinadores sanos (Daalman et al., 2011). Sin embargo, la diferencia principal que se ha encontrado entre las alucinaciones de las

dos poblaciones es su valencia emocional (Johns et al., 2014). En los pacientes con esquizofrenia las alucinaciones suelen tener un contenido emocional negativo y producir angustia, mientras que en los alucinadores sanos estas tienden a ser neutras o incluso placenteras (Johns et al., 2014).

1.2 Correlatos Neurales de las Alucinaciones Auditivas Verbales.

1.2.1 Técnicas de neuroimagen estructural y funcional.

la Resonancia Magnética Nuclear (RM) permite estudiar la estructura cerebral y las modificaciones que esta presenta en diferentes patologías. Esta técnica consiste en la aplicación de campos magnéticos que, debido a su potencia, logran alinear el sentido de giro de los protones de los átomos que forman las distintas moléculas presentes en los tejidos. La razón por la cual se pueden obtener imágenes de diferentes estructuras cerebrales radica en que los protones de las moléculas que las conforman tienen propiedades distintas, que hacen que la energía que se necesita para modificar su sentido de giro sea diferente (Saper, Iversen & Frackowiak., 2001). Como resultado, dadas sus diferentes composiciones, se pueden visualizar y distinguir con gran nitidez las diferentes estructuras que componen un tejido (en el caso del cerebro, es posible distinguir la sustancia gris de la sustancia blanca, así como también, del líquido cefalorraquídeo) (Saper et al., 2001).

Una adaptación de la RM que permite observar variaciones vinculadas a la función del cerebro a partir de imágenes sucesivas es la Resonancia Magnética Funcional (RMf) (Saper et al., 2001). Estas imágenes, parten del supuesto de que, al producirse un proceso mental, las neuronas implicadas requieren de una mayor cantidad de energía (Armony, Trejo-Martínez y Hernández, 2012). La misma se obtiene del oxígeno, que es transportado a través de la hemoglobina presente en los glóbulos rojos de la sangre (Armony et al., 2012). Cuando aumenta la actividad neuronal, aumenta concomitantemente la demanda de oxígeno, causando un incremento de sangre oxigenada (oxihemoglobina) y una disminución de la sangre sin oxígeno (desoxihemoglobina) en la microvasculatura que se encuentra alrededor de la zona activa (Armony et al., 2012). La diferencia en el nivel de oxígeno entre una región y otra puede considerarse un índice o medida indirecta del grado de actividad en las neuronas de esa área (Armony et al., 2012). Esta señal se denomina contraste BOLD (*blood oxygen level dependent* o dependiente del nivel de oxígeno en sangre), que, partiendo de la base de un

acoplamiento neurovascular ante una demanda funcional, es una de las más utilizadas para explorar la actividad neuronal (Armony et al., 2012).

1.2.2 Hallazgos anatómicos.

Consistentemente se ha reportado una disminución significativa de volumen de materia gris en el Giro Temporal Superior (GTS) bilateral en pacientes con esquizofrenia, independientemente de la presencia o ausencia de historia de alucinaciones auditivas (García-Martí et al., 2008; Modinos et al., 2013; Van Tol et al., 2014). Adicionalmente, En algunos estudios se ha descrito una disminución del volumen de materia gris en el Putamen, Giro Frontal Inferior (GFI), región Parahipocampal (Van Tol et al., 2014) y en otros una disminución en la ínsula y en la amígdala izquierda (Modinos et al., 2013).

Un meta-análisis de morfometría basada en voxels encontró una relación entre la reducción del volumen de materia gris en el GTS bilateral y la severidad de las alucinaciones en pacientes con esquizofrenia (Modinos et al., 2013). Al mismo tiempo, otro meta-análisis reportó una relación entre la severidad de las alucinaciones y una reducción del volumen de materia gris en el GFI izquierdo y el giro post-central derecho (García-Martí et al., 2008).

1.2.3 Hallazgos funcionales.

Algunas investigaciones estudian a las alucinaciones como rasgo (“*trait*”) y otras como estado (“*state*”). Las primeras se caracterizan por comparar muestras de pacientes con historia de haber experimentado alucinaciones contra pacientes sin historia de alucinaciones y/o grupos control. El segundo tipo de investigaciones busca comparar la actividad cerebral durante las alucinaciones y en ausencia de las mismas (Kühn & Gallinat, 2012).

Una investigación en la cual se estudiaron las AAV como estado, monitoreando la presencia de alucinaciones durante una RMf, reportó activaciones en los GTS, Giro Temporal Medial (GTM), Giro de Heschl, amígdala, hipocampo, ínsula y área de Broca durante las alucinaciones auditivas (Dierks, Linden, Jandl, Formisano, & Goebel, 1999).

En un meta-análisis de investigaciones que estudiaban los correlatos neurales de las alucinaciones auditivas verbales, se concluyó que las que estudian las alucinaciones como rasgo, suelen coincidir en la presencia de alteraciones en la actividad del GTS izquierdo, del

GTM izquierdo, Corteza Premotora Izquierda y en la Corteza Cingulada Anterior (CCA)(Kühn & Gallinat, 2012).

Un estudio les presentó estímulos verbales emocionales y neutros a un grupo de pacientes con esquizofrenia y alucinaciones persistentes y a un grupo control, pidiéndoles que se le prestaran atención a las palabras (Sanjuan et al., 2007). Para replicar las emociones relacionadas con las AAV de los pacientes, los estímulos fueron seleccionados en función a la frecuencia con la que eran mencionados en entrevistas realizadas a pacientes. Este estudio encontró activaciones en la Corteza Orbito Frontal (COF), GTS, la ínsula, la amígdala y la Corteza Cingulada de los pacientes frente a los estímulos emocionales (Sanjuan et al., 2007). Cabe destacar que este estudio reportó los datos de los pacientes que manifestaron haber alucinado durante la resonancia, por lo que no es posible distinguir si estos resultados se deben a experiencia de las alucinaciones o a los estímulos presentados.

1.3 Modelo Cognitivo de las Alucinaciones Auditivas Verbales.

Los mecanismos cognitivos involucrados en la formación de las AAV aún no se han podido comprender en su totalidad. Algunos autores han propuesto modelos basados en los procesos de *inner-speech* y modelos basados en la memoria y los procesos de *memory retrieval* (Jones, 2010). Sin embargo, estos modelos no logran explicar todos los aspectos de la fenomenología de las alucinaciones auditivas verbales, por ejemplo, como el *inner-speech* o los recuerdos se transformarían en una experiencia perceptual (Jones, 2010). Por esta razón, posiblemente se necesite más de un modelo para poder dar cuenta de la complejidad de la fenomenología de las AAV (Jones, 2010). En este contexto, se ha hipotetizado que las AAV podrían deberse a una alteración de los procesos involucrados en la percepción del habla más que en una alteración de los procesos involucrados en la producción de la misma o en la recuperación de recuerdos (Hugdahl, 2009).

Un modelo perceptual de las AAV sugiere que éstas surgirían de una representación distorsionada de la percepción del habla. Dicha distorsión se originaría en áreas relacionadas con la comprensión del habla de la región perisilviana izquierda (GTS, GTM y Giro de Heschl o área auditiva primaria) (Hugdahl, 2009).

Empíricamente, un estudio de RMf detectó activaciones espontáneas en el área auditiva primaria y en el GTS en personas sanas (Hunter et al., 2006). Se ha propuesto que una desregulación en esta activación podría reducir el umbral de excitabilidad en la corteza auditiva de los pacientes con AAV, facilitando la percepción en ausencia de estímulos

externos (Hunter et al., 2006). A su vez, en algunos pacientes, esta fluctuación en la activación de la corteza auditiva podría facilitar la activación neural en presencia de estímulos externos, dando lugar a las alucinaciones funcionales. En este tipo de alucinaciones la persona recibe simultáneamente un estímulo real en el campo perceptual correspondiente a la alucinación y las voces suelen mantener el timbre, prosodia y tono del estímulo (Hunter & Woodruff, 2004).

Independientemente de si son generados interna o externamente, los estímulos auditivos se integran en un percepto común luego de una evaluación sensorial (Alba-Ferrara, Fernyhough, Weis, Mitchell, & Hausmann, 2012). Se ha sugerido que el correlato neural de esta integración se encuentra en el GTS (Leitman et al., 2008). Curiosamente, se ha registrado una mayor activación en el GTS derecho de pacientes con esquizofrenia que en el de sujetos sanos durante la presentación de estímulos verbales (Woodruff et al., 1997). Debido a que la región posterior del GTS derecho se ha asociado con la comprensión de la prosodia emocional (Mitchell, Elliott, Barry, Cruttenden, & Woodruff, 2004), se ha propuesto que ese hallazgo podría indicar una hiperresponsividad ante la prosodia emocional de parte de los pacientes (Woodruff et al., 1997).

La prosodia emocional puede definirse como la función lingüística/neuropsicológica que engloba todos los aspectos no verbales del lenguaje necesarios para reconocer y transmitir emociones en la comunicación (Rossell & Boundy, 2005). En los pacientes con esquizofrenia e historia de AAV se han descrito dificultades en la percepción de estímulos auditivos emocionales en comparación con pacientes sin AAV y sujetos sanos (Rossell & Boundy, 2005). Los pacientes con AAV suelen percibir con mayor intensidad los estímulos con valencia emocional negativa y pueden identificar erróneamente la emoción expresada en distintos estímulos. En una investigación donde se les pidió a pacientes con y sin historia de AAV y a un grupo control que realicen cuatro tareas de percepción auditiva emocional, las mayores diferencias entre los grupos se encontraron en una tarea no verbal (sonidos no lingüísticos), con los estímulos emocionales, pero no con los neutros. Esto podría significar que las diferencias en la percepción de los estímulos en los pacientes con AAV, no estarían relacionadas con el procesamiento semántico (Rossell & Boundy, 2005). De esta manera, los pacientes con esquizofrenia en general (con y sin AAV) presentarían dificultades de procesamiento semántico que podrían enmascarar las diferencias de procesamiento emocional entre los grupos de pacientes (Rossell & Boundy, 2005).

Este modelo basado en procesos “*bottom-up*” (alucinaciones como deformaciones de la percepción) se amplía al considerar los procesos “*top down*” de control inhibitorio

(Hugdahl 2009). Las personas sanas que escuchan voces parecerían ser capaces de lidiar con las experiencias perceptuales salientes reclutando este tipo de funciones *top-down*. (Hugdahl, 2009).

Un factor central en las AAV es el desplazamiento atencional automático hacia estímulos irrelevantes (Hugdahl, 2009). Este podría generar un “*loop* de rumiación” acerca del estímulo percibido que no puede ser controlado, debido a una desconexión y disfunción del sistema inhibitorio *top-down* de la corteza prefrontal (Hugdahl, 2009). Este modelo implica un circuito neural que involucra a la región perisilviana para la generación de alucinaciones auditivas, a la corteza prefrontal para el control inhibitorio *top-down* y a la corteza parietal para el foco atencional sobre la voz (Hugdahl, 2009). En los pacientes, las alucinaciones generadas en la región perisilviana izquierda no serían inhibidas debido a una falla en el control inhibitorio de la corteza prefrontal y una desconexión de la red descrita anteriormente (Hugdahl, 2009), explicando por qué son abrumados por las voces al experimentar AAV.

En la percepción normal, bajo condiciones donde los recursos atencionales son limitados, la información emocional es priorizada y recibe un acceso privilegiado a la atención aún cuando el sujeto no esté atendiendo voluntariamente al significado emocional del estímulo (Vuilleumier, 2005). Esta priorización de la información emocional resultaría de la modulación *top-down* de la corteza sensorial por regiones de niveles más altos de procesamiento en áreas fronto-parietales encargadas del control atencional (Vuilleumier, 2005). Se cree que la modulación de estas áreas es llevada a cabo por la amígdala, una región cerebral clave en el procesamiento y aprendizaje emocional (Vuilleumier, 2005). Las influencias directas que la amígdala ejerce sobre las vías perceptuales podrían permitir que las influencias emocionales operen simultáneamente a las influencias de los sistemas fronto-parietales. Esto sugeriría que múltiples fuentes de control pueden guiar el procesamiento sensorial simultáneamente (Vuilleumier, 2005).

En una investigación se utilizó un paradigma de escucha dicótica con estímulos afectivos no verbales correspondientes a las emociones de alegría, enojo y neutros. En el experimento se les pidió a pacientes con esquizofrenia, con y sin alucinaciones, y a un grupo control que identificaran el género de las voces que escuchaban en un oído determinado. El rendimiento en esta tarea fue significativamente superior en los pacientes sin AAV y en el grupo control, los cuales demostraron un mayor control *top-down* de la saliencia emocional

bottom-up que los pacientes con AAV (Alba-Ferrara, de Erausquin, Hirnstein, Weis, & Hausmann, 2013).

La amígdala también contribuye a la comprensión de la prosodia emocional, principalmente para las valencias de miedo y enojo, las cuales son frecuentes en las AAV de pacientes con esquizofrenia (Alba-Ferrara et al., 2012). Se ha sugerido que la activación de la amígdala podría ser regulada mediante aferentes de la corteza prefrontal (CPF), las cuales suprimirían el output de la misma. En la esquizofrenia se ha observado una disfunción en la regulación de la amígdala de parte de la corteza prefrontal (Leitman et al., 2008). Esto podría explicar la hiperresponsividad que se ha reportado en esta región en pacientes con esquizofrenia, la cual podría dirigir automáticamente su atención hacia aspectos negativos de la prosodia emocional (Alba-Ferrara et al., 2012).

De esta manera, la desregulación de los procesos *top-down* de control inhibitorio sobre la atención y sobre la actividad de la amígdala, junto con una disfunción de los procesos *bottom-up* que darían lugar a un procesamiento aberrante de los estímulos auditivos podrían tener un rol fundamental en el mecanismo que subyace a la formación de las AAV (Alba-Ferrara et al., 2012).

1.4 Las Expectativas y su Posible Relación con la Formación de las Alucinaciones.

La percepción no depende exclusivamente de factores externos, sino que también se ve condicionada por factores cognitivos internos como, por ejemplo, conocimientos adquiridos a través de experiencias previas. Estos conocimientos previos pueden generar expectativas perceptuales, las cuales guiarían la atención hacia estímulos que el sujeto acostumbra percibir (Meyer, 2011).

En la percepción normal, la información *bottom-up* proveniente de estímulos sensoriales es combinada con información *top-down* relacionada con expectativas previas. Se ha propuesto que una dependencia excesiva sobre este procesamiento *top-down* involucrado en la percepción, podría dar cuenta de la predisposición a tener alucinaciones, tanto en las personas sanas como en los pacientes con esquizofrenia (Behrendt, 1998).

En las AAV existiría una desregulación del balance entre el procesamiento *bottom-up* y *top-down* de los estímulos. En consecuencia, la percepción sería influida en mayor grado por los factores *top-down* (expectativas previas) que por los factores *bottom-up* (input sensorial) (Behrendt, 1998). Una dependencia excesiva sobre los conocimientos previos llevaría a tener expectativas perceptuales que guiarían la atención hacia la búsqueda de

estímulos sensoriales inexistentes, aumentando la predisposición a experimentar AAV (Behrendt, 1998; Meyer, 2011).

Una forma de evaluar la influencia de las expectativas sobre el procesamiento *top-down*, y su impacto sobre la percepción, es utilizando diseños experimentales basados en la *Signal Detection Theory* (Wickens, 2002). Estos paradigmas permiten evaluar la toma de decisiones de un sujeto en situaciones ambiguas pidiéndole que discrimine entre dos posibles tipos de estímulo: “señal” y “ruido” (Wickens, 2002). Utilizando este tipo de diseños, puede evaluarse si los sujetos se benefician de expectativas previas para comprender palabras (“señal”) en condiciones acústicamente adversas (“ruido”).

Definida la inteligibilidad como la comprensibilidad de una señal (Scott, Blank, Rosen, & Wise, 2000), se diseñó un modelo que utiliza variaciones en la inteligibilidad y predictibilidad semántica para estudiar las regiones cerebrales involucradas en la comprensión de oraciones en situaciones acústicas adversas (Obleser, Wise, Alex Dresner, & Scott, 2007). Utilizando este modelo en un estudio con personas sanas, se revelaron conexiones entre áreas de las cortezas temporal, parietal inferior y prefrontal que fortalecían y sustentaban la comprensión de oraciones con una predictibilidad semántica alta, pero con una calidad intermedia de la señal. Este fortalecimiento de conexiones funcionales se dio entre áreas que no respondían simplemente a una mayor comprensión de la oración, ya que la actividad no se mantenía cuando se presentaban oraciones con mayor grado de inteligibilidad (Obleser et al., 2007). En la condición intermedia de inteligibilidad, a mayor predictibilidad se registró una mayor activación a nivel del giro angular izquierdo y de la corteza temporal anterior extendiéndose hasta el giro frontal inferior ventral. Otras áreas que mostraron el mismo efecto fueron las cortezas prefrontales dorsolateral y medial y la Corteza Cingulada posterior izquierda (Obleser et al., 2007). Esta activación volvió a niveles de base cuando se aumentó la inteligibilidad, sugiriendo que estas regiones sólo están involucradas cuando se logra la comprensión del habla a pesar de las condiciones acústicas adversas (Obleser et al., 2007). En este estudio se observó que la importancia del contexto semántico sólo se vuelve crucial cuando disminuye la inteligibilidad del estímulo. La percepción del habla es facilitada cuando se involucran subsistemas cognitivos de mayor nivel y no puede atribuirse solamente al producto del procesamiento dentro de la corteza auditiva primaria (Obleser et al., 2007).

Siguiendo la misma línea, en otra investigación se empleó el fenómeno semántico de la "Cloze probability" para investigar con mayor profundidad la interacción del procesamiento del habla en áreas de la corteza temporal, de la corteza frontal inferior y de la

corteza parietal inferior. La “cloze probability” es un concepto que hace referencia a la expectativa lexical de una palabra dada en un contexto (Obleser & Kotz, 2009). El esfuerzo cognitivo requerido para comprender una oración con una “High cloze probability” es bajo dado que la asociación entre las palabras es más lógica y esperable. Al contrario, en una oración con una “low cloze probability” el esfuerzo necesario para comprender la oración será mayor (Obleser & Kotz, 2009).

Este estudio reportó que la extensión de la activación en el GTS y el surco temporal superior es restringida a la región media de estas áreas cuando la expectancia semántica-fonológica del estímulo es mayor, es decir cuando la oración posee una high cloze probability (Obleser & Kotz, 2009). También se observó que el giro frontal inferior, el cual se ha asociado con la integración de los componentes de una oración para derivar un significado de la misma, se activa cuando la expectancia semántica del estímulo es baja (low cloze probability). A su vez, esta activación dependería del éxito de los procesos de decodificación acústica de la señal, los cuales se facilitarían en condiciones de alta inteligibilidad (Obleser & Kotz, 2009). Finalmente, en el estudio se identificó una activación del lóbulo parietal izquierdo dependiente de la expectancia semántica y de la inteligibilidad del estímulo. Se ha sugerido que el lóbulo parietal izquierdo podría estar involucrado en la vinculación de conceptos de la memoria a largo plazo con estímulos sensoriales acústicamente ambiguos (Obleser & Kotz, 2009).

Una hipótesis que podría derivarse de estas conclusiones es que las asociaciones semánticas comunes generalmente están acompañadas de estructuras fonológicas asociadas (Obleser & Kotz, 2009). El cerebro podría aprovechar esto para construir una expectancia fonológica alta al ser confrontada con una expectancia semántica alta (high cloze sentences). Como consecuencia es probable que la comprensión de las oraciones High cloze ya éste resuelta en este nivel del procesamiento y que la conversión del input acústico al código fonológico probablemente ocurra dentro de la región media del STS y GTS (Obleser & Kotz, 2009).

Tanto en pacientes como en personas sanas con AAV, se encontró una mayor susceptibilidad a los efectos de las expectativas semánticas (Vercammen & Aleman, 2010). Se ha sugerido que estas podrían ser suficientes para propagar representaciones generadas internamente a lo largo de redes relacionadas con el habla y el lenguaje, desencadenando AAV (Vercammen & Aleman, 2010).

Una investigación reciente (Alderson-Day et al., 2017) se propuso investigar el procesamiento cortical de estímulos verbales ambiguos en personas sanas con alucinaciones auditivas y un grupo control. Para ello se utilizó un paradigma de detección de señal. A los sujetos se les presentaron estímulos verbales degradados durante una sesión de RMf sin comunicarle a los participantes que los estímulos que oírían serían palabras degradadas. Luego, se les preguntó si habían logrado identificar alguna palabra y se les pidió que la repitieran. Posteriormente se les informó que estaban escuchando palabras degradadas y se evaluó la diferencia en el rendimiento de ambos grupos.

A nivel conductual se observó que la mayoría de las personas con AAV reconocieron más palabras que las personas sin historia de AAV antes de que se les revelara que estaban escuchando palabras distorsionadas (Alderson-Day et al., 2017). El rendimiento del grupo de personas con AAV no cambió significativamente luego de esta revelación (Alderson-Day et al., 2017).

A nivel neural, se observó una mayor activación en la CCA rostral, en la Corteza Cingulada media, en el Área Motora Suplementaria (AMS) y en el Giro Frontal Superior (GFS) (Alderson-Day et al., 2017). La presencia de la CCA dorsal y el AMS en la respuesta de los sujetos con AAV podría implicar una mayor captura atencional y procesamiento sensoriomotor de estímulos similares a palabras (Alderson-Day et al., 2017).

A su vez, este estudio pudo establecer una relación entre los sujetos que identificaron las palabras más rápidamente y una mayor activación en el GFI izquierdo, CPF medial, CC media (Alderson-Day et al., 2017). La activación del GFI izquierdo en este contexto es consistente con su involucramiento en el análisis del habla en condiciones acústicamente adversas y podría reflejar el acceso al significado de palabras y segmentos de las mismas para apoyar la percepción basada en conocimientos previos (Alderson-Day et al., 2017).

Los resultados de esta investigación apoyarían la hipótesis de que una dependencia excesiva de la percepción en expectativas previas, que guiarían la atención, podría causar experiencias sensoriales aberrantes tales como las AAV en personas sanas (Alderson-Day et al., 2017).

Un estudio se propuso evaluar conductualmente la cantidad de errores basados en expectativas top-down en un grupo de pacientes con esquizofrenia y AAV, personas sanas con AAV y un grupo control (Daalman, Verkooijen, Derks, Aleman, & Sommer, 2012). Para ello, utilizaron un paradigma donde los participantes oían frases cuya última palabra podía estar mezclada con ruido, siendo potencialmente inteligible, o haber sido reemplazada con ruido, siendo ininteligible. La mitad de las frases cuya última palabra era inteligible

terminaban con una palabra esperable de acuerdo al contexto de la oración (expectancia semántica alta), mientras que la otra mitad terminaba con una palabra no esperable (expectancia semántica baja). Al oír las frases, los participantes debían indicar si habían logrado comprender la última palabra o si no lo habían logrado. En caso de haber comprendido la palabra, los participantes debían escribirla utilizando un teclado. De esta forma, los participantes podían cometer errores *top-down* al haber comprendido una palabra con expectancia semántica alta cuando en realidad se había presentado una palabra con expectancia semántica baja.

Sorprendentemente, en este estudio se observó que las personas con AAV cometían muchos mas errores que los controles. Sin embargo, los pacientes con AAV habían cometido mas errores que los controles pero menos que las personas sanas con AAV, sin llegar a diferenciarse significativamente de ninguno de los otros dos grupos (Daalman et al., 2012).

A partir de estos resultados, los autores de este estudio propusieron que existirían mecanismos diferentes para la formación de las AAV patológicas de los pacientes y para las no patológicas de los sujetos sanos (Daalman et al., 2012). De esta manera, es posible que los procesos atencionales *top-down* guiados por expectativas previas tengan un rol fundamental en la formación de las AAV de las personas sanas. Sin embargo, puede que factores neurobiológicos tengan un mayor peso en la formación de las AAV de los pacientes con esquizofrenia (Daalman et al., 2012).

2. Objetivos e Hipótesis.

El objetivo de esta investigación es evaluar la influencia de procesos *bottom-up* de saliencia emocional y de procesos *top-down* atencionales sobre la capacidad de un grupo de pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo y con historia de AAV y de un grupo control, para comprender palabras, con y sin saliencia emocional, en distintas condiciones de inteligibilidad y revelar los correlatos neurales de dicha tarea en ambos grupos utilizando la RMf.

Los objetivos específicos consisten en: 1) Demostrar a nivel conductual la influencia de la saliencia emocional sobre la inteligibilidad. 2) Comparar la influencia de la saliencia entre ambos grupos. 3) Comparar las activaciones cerebrales derivadas de cada tipo de estímulo en ambos grupos a través de la RMf.

Como hipótesis de trabajo, se espera a nivel conductual una mayor cantidad de palabras detectadas con connotación emocional negativa en comparación a las neutras frente a las condiciones degradada y de ruido. También se espera que el número de palabras emocionalmente salientes detectadas por los pacientes sea mayor que en el grupo control.

A nivel neural se espera una activación en áreas vinculadas a la percepción del habla (GTS y GTM izquierdos) en ambos grupos durante la tarea, con una mayor activación en los pacientes con esquizofrenia. Se espera encontrar activación en regiones asociadas al procesamiento de las emociones, tales como la amígdala y la COF, en ambos grupos frente a los estímulos emocionalmente salientes, con una mayor activación en los pacientes que en el grupo control. A su vez, se espera una menor activación de la corteza prefrontal en el grupo de pacientes en comparación al grupo control frente a los estímulos emocionalmente negativos.

Frente a los estímulos presentados en condiciones acústicamente adversas (condición degradada y ruido), se espera una activación en la CCA y en el área motora suplementaria en ambos grupos, con una activación adicional del GFI en los pacientes.

3. Métodos

3.1 Participantes.

La presente investigación fue aprobada por los comités de bioética de la fundación FLENI y el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. La muestra utilizada estuvo compuesta por un grupo de nueve pacientes diagnosticados con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y con historia de haber experimentado AAV, y veinticinco controles sin ningún diagnóstico clínico. El reclutamiento de los pacientes fue realizado a través de derivaciones realizadas por psiquiatras y psicólogos clínicos. Los mismos invitaron a participar de la presente investigación a los pacientes que cumplieran los requisitos mencionados. Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado para participar de la investigación.

Tabla 1*Características demográficas y clínicas de la muestra.*

	Pacientes (N= 9; 7 Hombres)	Controles (N= 25; 9 Hombres)	Sig.
	Media (DE)	Media (DE)	
Edad	30.00 (8.55)	30.56 (10.25)	NS
Años de Educación	13.5 (2.07)	17.24 (3.28)	NS
NART	9.77 (3.99)	4.76 (2.72)	NS
Edinburgo	100.00 (0)	90.43 (17.18)	=0.014
Dígitos Directos	8.44 (1.88)	11.29 (2.57)	NS
Dígitos Inversos	4.78 (1.30)	6.48 (1.83)	NS
BDI	13.71 (9.95)	3.74 (3.95)	<0.001
STAI S	14.75 (11.25)	12.15 (6.84)	NS
STAI T	26.13 (16.25)	18.24 (8.78)	=0.006
Psyrrats (Alucinaciones)	21.25 (6.52)	-	-
SAPS	41.13 (15.95)	-	-
SANS	23.94 (11.92)	-	-

DE, Desvío Estándar; NART, National Adult Reading Test; BDI, Beck Depression Inventory; STAI, State-Trait Anxiety inventory – State; STAI, State-Trait Anxiety inventory - Trait; SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

3.2 Materiales y Procedimiento

Antes de aplicar el paradigma de detección de señal un psiquiatra y un neuropsicólogo evaluaron a los participantes. Esta evaluación fue realizada para verificar, en el caso de los pacientes, que no hubiera ninguna comorbilidad con alguna otra patología psiquiátrica o neurológica y, en los sujetos del grupo control, que estos no clasificaran para un diagnóstico psiquiátrico o neurológico ni hubiesen experimentado alucinaciones. A continuación, se describen brevemente los instrumentos utilizados y la finalidad con la cual fueron administrados. Luego se describe la tarea experimental utilizada en la presente investigación y el procedimiento realizado durante la sesión de Resonancia Magnética Funcional (RMf).

3.2.1 Instrumentos

3.2.1.1 Digit Span o Span de Dígitos.

El *Digit Span* es un instrumento que mide la capacidad o amplitud atencional del sujeto (Blankenship, 1938). Está compuesto por dos pruebas, la de dígitos directos o digit forward y la de dígitos inversos o digit backward (Lezak, Howieson, Bigler y Tranel, 2012). Estos consisten en pares aleatorios de números, de longitud de secuencias creciente, que el administrador lee en voz alta y que el sujeto luego debe repetir. Ambas pruebas involucran la atención auditiva y la capacidad de memoria a largo plazo (Lezak et al, 2012). La diferencia entre ambos reside en que durante la parte de dígitos directos, se le pide al sujeto que repita la secuencia en el mismo orden en el que fue leída por el examinador, mientras que en la de dígitos inversos el sujeto debe repetirla en el orden inverso a como la dijo el examinador (Lezak et al, 2012). El digit backward requiere un esfuerzo atencional y de memoria de trabajo mayor que el digit forward (Lezak et al, 2012).

Esta técnica fue administrada con el objetivo de descartar posibles inconvenientes con respecto al span atencional de los sujetos al realizar la prueba.

3.2.1.2 National Adult Reading Test o NART.

El Nart consiste en una lista de treinta palabras fonéticamente irregulares (Schrauf, Weintraub, & Navarro, 2006). La pronunciación correcta de estas palabras requiere un conocimiento previo de las mismas (Lezak et al, 2012). Esta prueba suele utilizarse para estimar el coeficiente intelectual (CI) premórbido en adultos (Lezak et al, 2012).

Este instrumento fue utilizado para evaluar la habilidad general de los participantes.

3.2.1.3 Edinburgh Handedness Inventory o Inventario de Edinburgo.

El inventario de Edinburgo es un cuestionario de diez ítems que evalúa la dominancia manual (Oldfield, 1971). Este cuestionario permite obtener un cociente de lateralidad que oscila entre -100, representando una total sinistralidad, y +100, correspondiente a una total dextralidad (Caplan y Mendoza, 2011).

Se evaluó la dominancia lateral de los participantes porque esta influye en las asimetrías cerebrales.

3.2.1.4 Inventario de depresión de Beck o BDI II versión española.

El inventario de depresión de Beck (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) es un test que permite evaluar síntomas depresivos siguiendo los criterios utilizados en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM IV) (Pop-Jordanova, 2017)

La prueba consta de veintiún preguntas que evalúan la presencia de depresión y la severidad de la misma. Cada pregunta tiene al menos cuatro respuestas posibles, las cuales varían en intensidad. Al puntuar el test se le asigna un valor entre 0 y 3. Luego se suma el puntaje de todas las preguntas y el puntaje total es comparado con una clave para determinar la severidad de la depresión (Pop-Jordanova, 2017).

Los puntajes de corte estándar son: 0-9: indica depresión mínima; 10-18: indica depresión leve; 19-29: indica depresión moderada; 30-69: indica depresión severa (Beck et al., 1961).

Considerando que la depresión se ha asociado a dificultades atencionales y al procesamiento de estímulos emocionales con un sesgo negativo, este inventario fue administrado a los participantes para descartar la presencia de esta patología.

3.2.1.5 State-trait anxiety inventory o STAI versión española.

El STAI es un cuestionario formado por dos subescalas que evalúan dos aspectos de la ansiedad: la ansiedad como rasgo y la ansiedad como estado (Spielberger, Gonzalez-Reigosa, Martinez-Urrutia, Natalicio, & Natalicio, 1971). La escala “ansiedad-estado” permite evaluar a partir de veinte oraciones la intensidad de los sentimientos de tensión, nerviosismo, preocupación y aprehensión en un momento dado. La escala “ansiedad-rasgo”, también de veinte oraciones, mide diferencias individuales en la tendencia general a preocuparse, es decir, la propensión a sentir ansiedad, especialmente en situaciones sociales que presentan un peligro para la autoestima (Spielberger et al., 1971).

El sujeto debe contestar en una escala de cuatro puntos el grado de ansiedad que experimenta en la situación descrita en la oración (Spielberger et al., 1971). Se evaluó la ansiedad porque esta se ha relacionado con dificultades atencionales que podrían interferir en la tarea.

3.2.1.6 Escala para la valoración de los síntomas psicóticos o PSYRATS.

La *PSYRATS* es una entrevista semi-estructurada que permite evaluar la características subjetivas de las alucinaciones auditivas y delirios en pacientes con trastornos psicóticos (Haddock, McCarron, Tarrier, & Faragher, 1999). Este instrumento está compuesto por dos subescalas: La subescala de alucinaciones auditivas y la subescala de delirios.

La subescala de alucinaciones auditivas consiste en once ítems. Cuatro ítems evalúan los síntomas generales en función de su frecuencia, duración, gravedad e intensidad de angustia que generan. Los siete ítems restantes evalúan las dimensiones de controlabilidad, volumen, ubicación, contenido negativo, grado de negatividad del contenido, creencias acerca del origen de las voces y disrupción generada, para síntomas específicos. La subescala de delirios está compuesta por seis ítems que evalúan las dimensiones de preocupación, angustia, intensidad de la angustia, duración, convicción y disrupción de los delirios (Haddock et al., 1999).

A cada ítem se le otorga un puntaje entre 0 y 4 en base a la respuesta del entrevistado a las preguntas de cada ítem. El puntaje total para cada subescala se obtiene sumando los puntajes de cada ítem y puede oscilar entre 0 y 44. Una mayor puntuación corresponde a una mayor gravedad de los síntomas.

Este instrumento fue administrado para evaluar la gravedad y características de las alucinaciones de los pacientes.

3.2.1.7 Escala de síntomas negativos o SANS.

La *SANS* es una escala que permite evaluar la gravedad de los síntomas negativos en pacientes con psicosis (Andreasen, 1989). Consiste en veinticinco ítems agrupados en cinco subescalas que evalúan aspectos de los cinco síntomas negativos de la esquizofrenia: Alogia, Aplanamiento afectivo, Avolición-apatía, Anhedonia-asocialidad y déficit atencional (Andreasen, 1989). A cada ítem se le otorga un puntaje entre 0 y 5. Luego se obtiene un puntaje total para cada subescala sumando el puntaje de cada ítem de la subescala. El puntaje total de cada subescala corresponde a la gravedad del síntoma que busca evaluar. Se les administró esta escala a los pacientes para evaluar la gravedad de sus síntomas negativos.

3.2.1.8 Escala de síntomas positivos o SAPS.

La SAPS es una escala que permite evaluar la gravedad de los síntomas positivos en pacientes con psicosis (Andreasen, 1984). La escala consiste en treinta y cuatro ítems agrupados en cinco subescalas que evalúan en detalle las características de los cuatro síntomas positivos de la esquizofrenia: alucinaciones, delirios, trastorno formal del pensamiento y comportamiento bizarro (Andreasen, 1984). A cada ítem se le asigna un puntaje entre 0 y 9. A partir de la suma de los ítems de cada subescala, se obtiene un puntaje total para cada una de ellas. Dicho puntaje total corresponde a la gravedad del síntoma evaluado por cada subescala. El objetivo de administrar esta escala a los pacientes fue evaluar en detalle la gravedad de sus síntomas positivos.

3.2.1.9 The Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (SCID-I)

La SCID-I es una entrevista que permite detectar y evaluar la presencia de patologías psiquiátricas como, por ejemplo, trastornos del estado de ánimo, desórdenes psicóticos, trastornos de ansiedad, entre otras (First, Spitzer, Gibbon y Williams, 1997). Esta entrevista fue administrada con el objetivo de descartar posibles comorbilidades con patologías psiquiátricas que pudieran influir en los resultados de la investigación.

3.2.2 Diseño de la tarea experimental.

La tarea experimental atencional realizada por los sujetos está inspirada en la teoría de detección de señales (*signal detection theory*). Esta teoría permite estudiar y describir la toma de decisiones en situaciones ambiguas (Wickens, 2002), requiriendo que los sujetos detecten la presencia de un estímulo determinado (*target*) en condiciones relativamente inciertas (Catalan et al, 2018).

Para el diseño de los estímulos utilizados para la tarea, se grabaron cuarenta (40) palabras. Veinte (20) de estas palabras tenían un significado emocional negativo (por ejemplo, “bastardo”) y las otras (20) un significado emocional neutro (por ejemplo, “cercano”). Ambas listas tenían la misma frecuencia de uso en el idioma castellano y un número similar de sílabas. Las palabras con significado negativo fueron extraídas de reportes clínicos donde

sujetos catalogados dentro del espectro de la esquizofrenia, adujeron escuchar ese tipo de palabras. Todas las palabras fueron grabadas por una voz femenina en tono neutro.

Al mismo tiempo, la inteligibilidad de las palabras fue manipulada utilizando el programa Goldwave, el cual permite fusionar el audio de una palabra con un ruido blanco de idéntica duración y amplitud. Los audios fueron degradados para obtener tres calidades/condiciones de estímulos diferentes, los cuales variaban en la proporción de ruido blanco/palabra. Estas fueron: 1) condición pura (100% palabra, 0% ruido blanco), 2) condición degradada (60% palabra, 40% ruido blanco) y, por último, 3) condición ruido (20% palabra, 80% ruido blanco).

La combinación de la saliencia emocional con las condiciones de inteligibilidad dio lugar a seis tipos de estímulos: estímulo puro-neutral, estímulo puro-negativo, estímulo degradado-neutral, estímulo degradado-negativo, estímulo ruido-neutral y estímulo ruido-negativo.

3.2.3 Tarea experimental antes y durante la RMf.

En la presente investigación se utilizó la técnica de Resonancia Magnética Funcional asociada a eventos. Los participantes fueron instruidos acerca de cómo realizar la tarea antes de entrar al resonador. Esta instrucción se realizó sentando al sujeto frente a una computadora e indicándole que presionara la tecla “1” si comprendía una palabra al oír el estímulo y “2” si no comprendía ninguna palabra. Luego de una serie de ensayos (*trials*), una vez verificada la comprensión del participante sobre cómo hacer la tarea, la misma fue llevada a cabo dentro del resonador.

El escaneo de los sujetos se realizó utilizando un resonador Siemens Trio de 3 Tesla. Durante la resonancia, los pacientes estaban posicionados cómodamente en decúbito dorsal, con auriculares aptos para su uso dentro de un resonador. Al mismo tiempo se les dio una botonera y se les enseñó a utilizarla, indicándoles qué botón correspondía a la tecla “1” y cuál a la tecla “2” que habían utilizado durante los ensayos. La instrucción se recordaba por el intercomunicador antes de empezar (tiempo estimado de recordatorio: 16 segundos).

En el resonador se presentaron 140 estímulos, de los cuales 120 correspondían a las 20 palabras negativas y las 20 neutras (40 en total) en sus tres diferentes de degradación (=120). Los 20 estímulos restantes correspondían a estímulos silenciosos que conformaron la línea de base y oficiaron de *jittering* para evitar que los participantes se anticipen con la respuesta. Dichos estímulos se presentaban mediante el *software E-prime* (Psychology

software tools, Pittsburg, Pensilvania), de manera pseudo-aleatoria y con un intervalo entre ensayos (*inter-trial*) de 3,85 segundos, lo cual quiere decir que cada ese periodo de tiempo se presentaban los estímulos. El *run* aplicado, duraba 8 minutos 59 segundos (sin contar el tiempo de instrucción de 16 segundos).

3.3 Adquisición de las Imágenes.

3.3.1 Imágenes Mprage (estructurales).

Las imágenes estructurales fueron adquiridas con un tiempo de repetición (TR) de 2 segundos o 2000 milisegundos, en 28 cortes sagitales de todo el cerebro con un grosor de corte de 0,98 milímetros. El tiempo de adquisición (TA) fue de 4 minutos 38 segundos y el tiempo de eco (TE) de 2,27 segundos, con un campo de visión de 250x250.

3.3.2 Imágenes T2* (sensibles al contraste BOLD).

Las imágenes funcionales T2* fueron adquiridas en un run de 222 volúmenes, con un TR de 2070 milisegundos, en 28 cortes sagitales de todo el cerebro con un grosor de 3 milímetros y un ángulo de giro de 77°. El tiempo de eco (TE) fue de 21 segundos y el campo de visión de 1344x1344.

3.4 Análisis de datos conductuales.

Las respuestas conductuales de los sujetos se analizaron utilizando un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas de 3 x 2 x 2, con condición de inteligibilidad (ruido, degradado o puro) y saliencia emocional (negativo y neutro) como factores intrasujeto y grupo (pacientes y controles) como factor intersujeto. Se realizaron pruebas t post hoc por pares para evaluar en profundidad los efectos principales e interacciones arrojados por el ANOVA de medidas repetidas. Debieron excluirse dos casos para el análisis de los datos conductuales debido a problemas técnicos con la botonera, dejando un total de 23 controles para dicho análisis.

3.5 Análisis de datos de neuroimagen.

El preprocesado y análisis de las imágenes funcionales se realizó utilizando el software *Statistical Parametric Mapping* (SPM 12; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). Los primeros cinco volúmenes se descartaron para permitir la magnetización longitudinal, asegurando el equilibrio de la señal y evitando inhomogeneidades que pudieran afectar los resultados. Las imágenes funcionales fueron realineadas utilizando el primer volumen como referencia para compensar los movimientos que hayan ocurrido durante la adquisición. Posteriormente, las imágenes funcionales se corregistraron con la imagen estructural y fueron normalizadas de manera estereotáxica en el espacio del MNI (<https://www.mcgill.ca/neuro/>) sobre la base del volumen 3D estructural ponderado en T1. Por último, las imágenes fueron suavizadas utilizando un kernel isotrópico de 8 mm³.

El análisis estadístico de los datos de neuroimagen fue realizado mediante el Modelo General Lineal (MGL; Friston et al., 1995) utilizando el SPM12. Las respuestas a los eventos de interés se modelaron usando una función de respuesta hemodinámica canónica (Friston et al., 1998). En el análisis de primer nivel, se analizaron las imágenes de cada sujeto con el fin de observar las activaciones registradas en cada condición al sustraer la línea de base. Adicionalmente se generaron los siguientes contrastes durante el análisis de primer nivel: a) Negativas - Neutras, correspondiente a las activaciones cerebrales frente a las palabras emocionalmente salientes, b) Degradadas – Puras y c) Ruido – Puras, correspondiendo estos dos últimos a las activaciones registradas frente a las palabras presentadas en condiciones acústicamente adversas. Las imágenes obtenidas luego se sometieron a un modelo factorial de segundo nivel, lo cual dio lugar a un análisis grupal que permitió observar los efectos principales e interacciones entre el grupo y cada condición.

4. Resultados

Los datos demográficos y clínicos de los participantes se presentan en la Tabla 1.

4.1 Resultados Conductuales

El ANOVA de medidas repetidas realizado con los datos conductuales no identificó un efecto principal de grupo. Sí se halló un efecto principal de la saliencia emocional, a través

del cual las palabras negativas ($M= 57.2\%$, $EE= 0.028$) se reconocieron más que las neutras ($M= 45.5\%$, $EE= 0.024$), $F(1.00, 30.00)= 27.61$, $p<0.001$.

Adicionalmente, pudo observarse una interacción entre la saliencia emocional y el grupo, $F(1.00, 30.00)= 4.86$, $p<0.05$ (ver **Figura 1A**). Pruebas t post hoc revelaron que los controles comprendieron más palabras negativas ($M= 62.96\%$, $DE= 0.13$) que neutras ($M= 44.87\%$, $DE= 0.08$), $t(22)= 8.21$, $p<0.001$. En los pacientes, la diferencia entre la cantidad de palabras negativas y neutras comprendidas no alcanzó a ser significativa.

El ANOVA también arrojó un efecto principal de la condición de inteligibilidad, comprendiéndose más palabras en la condición pura ($M= 90.2\%$, $EE= 0.022$) que en la condición degradada ($M= 52\%$, $EE= 0.040$), y estas más que en la condición ruido ($M= 11.8\%$, $EE= 0.029$), $F(1.00, 30.00)= 437.68$, $p<0.001$.

A su vez, se halló una interacción entre la saliencia emocional y la condición de inteligibilidad $F(1.75, 52.58)= 10.64$, $p<0.001$ (ver **Figura 1B**). Para explorar en profundidad esta interacción se realizaron pruebas t post hoc. Estas demuestran que en la condición ruido, las palabras negativas ($M= 18.28\%$, $DE= 0.22$) se reconocieron más que las neutras ($M= 6.25\%$, $DE= 0.11$), $t(31)= 3.55$, $p=0.001$. Adicionalmente, las pruebas t post hoc revelaron que las palabras negativas ($M= 66.25\%$, $DE= 0.23$) también se reconocían más que las neutras ($M= 39.53\%$, $DE= 0.24$) en la condición degradada, $t(31)= 6.75$, $p<0.001$. Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa entre la cantidad de palabras negativas y de palabras neutras reconocidas en la condición pura.

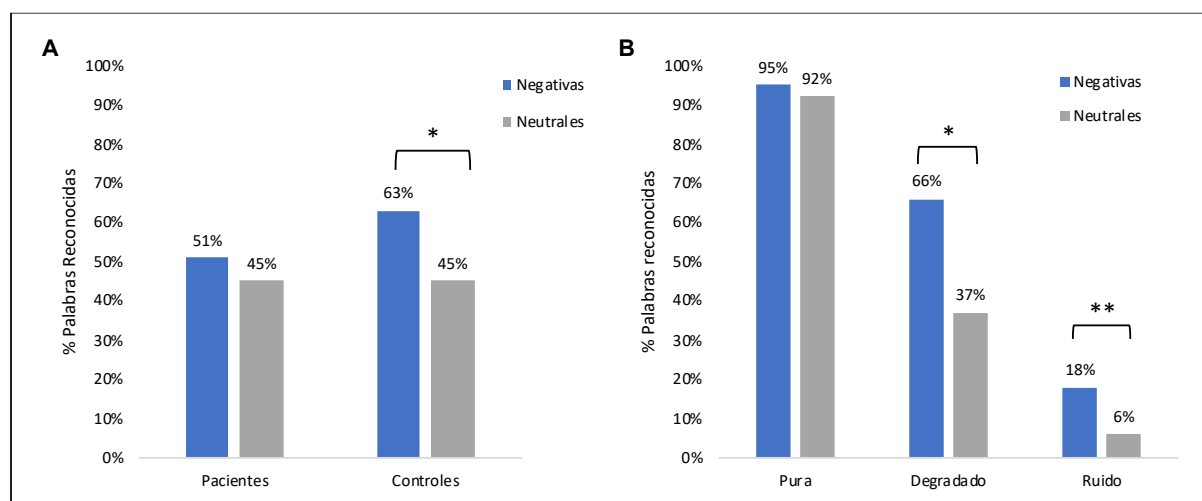


Figura 1. Porcentaje de palabras reconocidas en función de la saliencia emocional por cada grupo (A) y en cada condición de inteligibilidad (B). * $p<0.001$; ** $p=0.001$.

4.2 Resultados de neuroimagen

Para la obtención de los resultados del análisis de segundo nivel de las imágenes funcionales se utilizó un umbral de $p < 0.05$ no corregido. Se reportan las activaciones con un tamaño de cluster mayor a 30 voxels y con un valor z mayor o igual a 2.

4.2.1 Palabras Negativas - Neutras.

4.2.1.1 Activaciones grupales.

Al presentar las palabras emocionalmente salientes, se encontraron activaciones en el Giro precentral y Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPF DL) derechas, en la Corteza Cingulada (CC) izquierda, y en la Corteza Orbito Frontal (COF), Giro frontal inferior (GFI), Área motora suplementaria (AMS) e Ínsula bilaterales. También se hallaron activaciones en la Corteza Parietal Inferior (CPI) derecha y el Giro postcentral bilateral. Subcorticalmente se hallaron activaciones en el Cuerpo Estriado derecho, el Tálamo izquierdo y el Hipocampo bilateral.

4.2.1.2 Activaciones en Pacientes.

Al oír los estímulos con saliencia emocional negativa, en los pacientes se encontraron activaciones en la Amígdala, Cuerpo Estriado, y la COF bilateral. También se observaron activaciones en el Giro precentral, CPF DL, GFI y Corteza Cingulada Anterior (CCA), Corteza Temporal medial (CTm) y Corteza Occipital izquierdas. Al mismo tiempo se registraron activaciones en el Giro Temporal inferior (GTI) derecho y en el giro postcentral bilateral de los pacientes ante las palabras negativas.

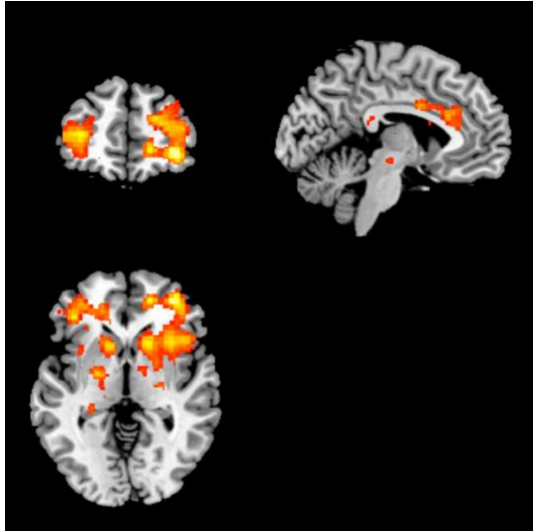


Figura 2. Vista general de los resultados obtenidos en el análisis grupal del contraste Negativo-Neutro. Se observan activaciones de la CCA y CPFDL y la COF Bilaterales. $p < 0.05$ no corregido.

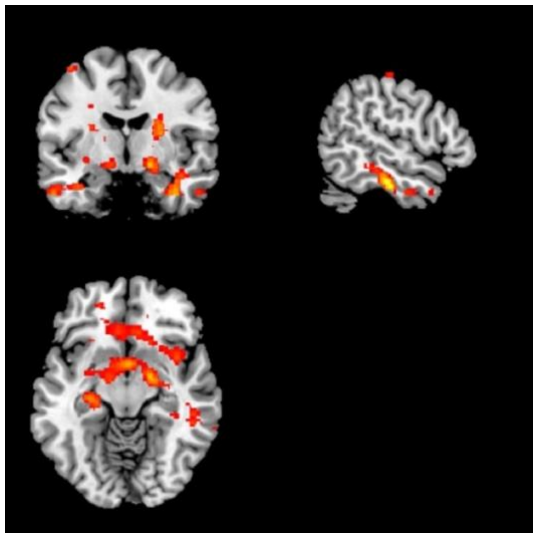


Figura 3. Visión general de los resultados obtenidos en el contraste Negativo-Neutro en el grupo de pacientes. Se observan activaciones bilaterales en la Amígdala y en el GTM y GTI derechos. $p < 0.05$ no corregido.

Tabla 2.

Vista general de las activaciones registradas en el contraste negativo-neutro. ($p < 0.05$ no corregido; Extensión de cluster, > 30 ; Valor z , ≥ 2)

Región	Z	Coordenadas MNI			K _E
		x	z	y	
Grupal					
CCA/CCM/Cuerpo Estriado Bil.	3.68	-12	4	30	7390
Giro Precentral/CPFDL/COF D.	3.54	48	4	32	
GFI/CPFDL/COF/Insula I.	3.2	-22	38	2	2836
Tálamo/Hipocampo/CCP I.	3.2	-14	-30	6	270
AMS Bil.	2.63	4	4	66	160
Opérculo Rolándico/Giro Postcentral D.	2.44	42	-24	26	164
Hipocampo D.	2.33	42	-14	-14	50
Giro Postcentral I.	2.33	-44	-20	38	44
CPI D.	2.04	62	-28	40	38
Pacientes					
Cuerpo Estriado/Amígdala Bil.	4.21	14	12	16	5649
CTM izq	3.6	-32	-10	-22	
GTI/CTm/Hipocampo. D.	3.59	54	-22	-24	684
Ínsula D. / COF Bil.	3.22	28	16	-18	1601
Giro Precentral/CPFDL I.	2.71	-26	26	60	41
GFI I.	2.52	-60	14	6	31
Giro Postcentral D.	2.39	58	-24	54	36
CCA I.	2.00	-4	52	8	50
CPI I.	2.00	-44	-22	50	41

D, Derecha; I, Izquierda; Bil, Bilateral; MNI, *Montreal Neurological Institute*; CCA, Corteza Cíngulada Anterior; CCM, Corteza Cingulada Media; CCP, Corteza Cíngulada Posterior; GFI, Giro Frontal Inferior; CPFDL, Corteza Prefrontal Dorsolateral; COF, Corteza Órbitofrontal; AMS, Area Motora Suplementaria; CPI, Corteza Parietal Inferior; CTm, Corteza Temporal medial; GTI, Giro Temporal Inferior.

4.2.2 Condición Degradada – Pura.

4.2.2.1 Activaciones Grupales.

En el análisis grupal, frente a las palabras en condición degradada se observaron activaciones en el Polo temporal superior (PTS) izquierdo, la CPFDL, GFI, COF y CPI Derechas, y la Ínsula bilateral. Subcorticalmente se registraron activaciones en la Amígdala y Cuerpo Estriado izquierdos y en el Tálamo bilateral.

4.2.2.2 Activaciones en Pacientes.

Al presentar las palabras en condición degradada, en los pacientes se registraron activaciones extendidas por el Giro Temporal Superior (GTS), CPFDL Ínsula y CCA derechos, en la Corteza Parietal Superior (CPS), GTI, y giro precentral izquierdos, y en el Giro postcentral, CPI, CTm y COF bilaterales. Adicionalmente, se registraron activaciones en la corteza occipital izquierda, en el Tálamo derecho y en el Cuerpo Estriado bilateral.

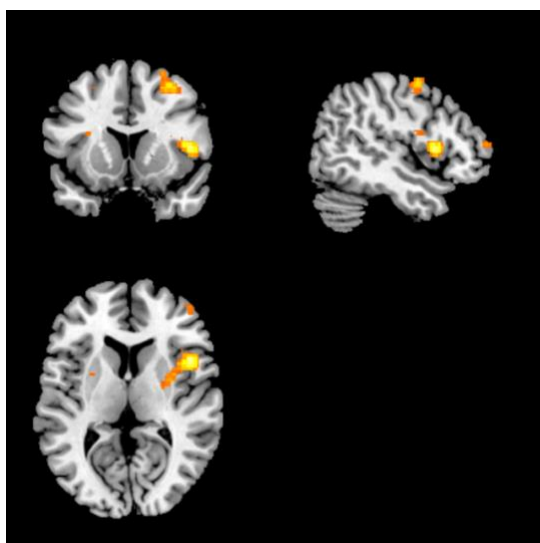


Figura 4. Visión general de los resultados obtenidos en el análisis grupal del contraste Degradado-Puro. Se observan activaciones en el GFI y Giro precentral derechos. $p < 0.05$ no corregido.

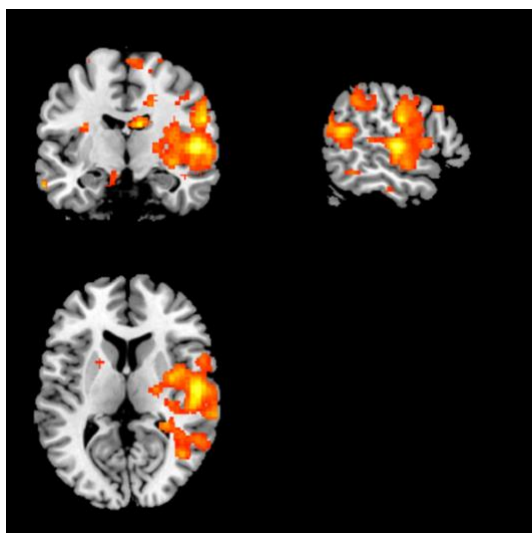


Figura 5. Visión general de los resultados obtenidos en el contraste Degradado-Puro del grupo de pacientes. Se observan activaciones en el GTM, GTS, CPI y GFI derechos. $p < 0.05$ no corregido.

Tabla 3.

Vista general de las activaciones registradas en el contraste degradado-puro. ($p < 0.05$ no corregido; Extensión de cluster, > 30 ; Valor z , ≥ 2)

Región	Z	Coordenadas MNI			K _E
		x	z	y	
Grupal					
Tálamo Bil.	3,09	6	-14	26	178
GFI/Insula/Núcleo Estriado D.	2,88	48	12	8	454
CPF DL/AMS D.	2,58	24	2	54	940
CPI D.	2,35	68	-38	30	164
Núcleo Estriado/Ínsula I.	2,33	-24	-6	16	101
Amígdala/Polo temporal superior I.	2,21	-30	-2	-24	42
COF D.	2,12	30	40	-16	75
Pacientes					
GTS/GTM/Unión Fronto-parietal/GFI D.	3,61	54	-14	6	6588
Unión Fronto-parietal/AMS D.	2,63	18	-34	76	859
CPI D.	2,31	60	-46	42	320
Precentral I.	2,26	-20	-18	68	257
Tálamo/Núcleo Estriado D.	3,06	10	-12	22	167
COF I.	2,67	-20	28	-16	142
CTm D.	2,28	26	-50	-2	130
Precuneo y CPS I.	2,35	-14	-52	72	120
CCM D.	2,44	22	2	36	112
CTm D.	2,26	-14	-16	-24	95
Ínsula I.	2,1	-28	10	22	88
COF D.	2,31	38	36	-18	82
GTI I.	2,61	-62	-10	-24	71
CCA D.	2,11	8	28	18	55
Corteza Occipital Media I.	2,18	-32	-90	32	48
CPF DL D.	2	46	52	2	46
Postcentral I.	2,14	-52	-34	58	43
Núcleo Estriado I.	2,2	-16	-22	26	41
CPI I.	2,35	-58	-62	32	34

D, Derecha; I, Izquierda; Bil, Bilateral; MNI, *Montreal Neurological Institute*; K_E, Tamaño de cluster; GFI, Giro Frontal Inferior; CPF DL, Corteza Prefrontal Dorsolateral; AMS, Area Motora Suplementaria; CPI, Corteza Parietal Inferior; COF, Corteza Órbitofrontal; GTS, Giro Temporal Superior; GTM, Giro Temporal Medio; CTm, Corteza Temporal medial; CPS, Corteza Parietal Superior; CCM, Corteza Cíngulada Media; GTI, Giro Temporal Inferior; CCA, Corteza Cíngulada Anterior.

4.2.3 Condición Ruido – Pura.

4.2.3.1 Activaciones Grupales.

Durante la presentación de las palabras en la condición ruido, a nivel grupal pudieron observarse activaciones en el GTS y el Giro Temporal Medio (GTM) bilateral. También se encontraron activaciones en la CPI, precúneo, CPF DL, Corteza Prefrontal medial, COF y

CCA bilaterales, en la CPS y la Corteza Cingulada Posterior (CCP) izquierdos, y en el GFI y Giro Precentral derechos. Por último, se encontraron activaciones en la ínsula derecha y la Amígdala bilateral.

4.2.3.2 Activaciones en Pacientes.

En los pacientes se registraron activaciones en el GTS y GTM, GFI y CPFDL derechos, en el AMS izquierda y en el COF y GPS bilaterales al oír las palabras en condición ruido. En este contraste también se encontraron activaciones en la ínsula derecha de los pacientes.

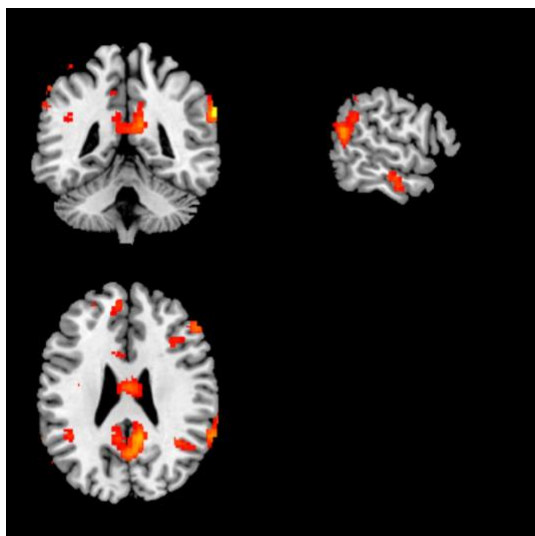


Figura 6. Visión general de los resultados obtenidos en el análisis grupal del contraste Ruido-Puro. Se observan activaciones en la CPI, el GTM y GTS posterior derechos. $p < 0.05$ no corregido.

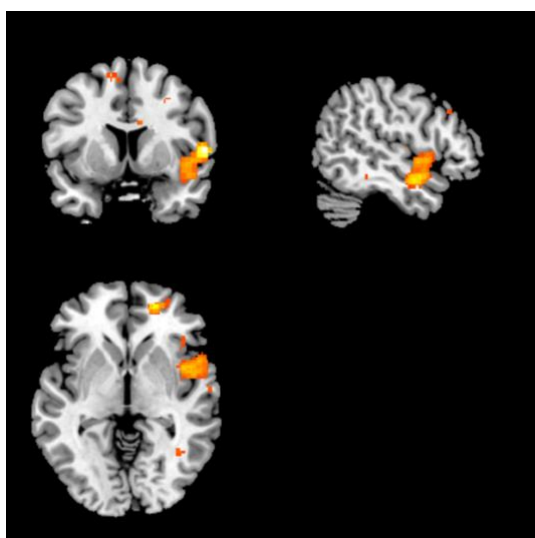


Figura 7. Visión general de los resultados obtenidos en el contraste Ruido-Puro del grupo de pacientes. Se observan activaciones en el GTS, GTM y GFI derechos. $p < 0.05$ no corregido.

Tabla 4.

Vista general de las activaciones registradas en el contraste ruido-puro. ($p < 0.05$ no corregido; Extensión de cluster, > 30 ; Valor z , ≥ 2).

Región	Z	Coordenadas MNI			K _E
		x	z	y	
Grupal					
CPI I.	4,05	-62	-30	44	247
CPI/GTM D.	4	66	-46	30	598
GTI/GTM/Amígdala D.	3,26	48	-22	-16	1694
Precuneo/CCPI.	3,16	10	-48	22	1058
Polo Temporal Superior/ Amígdala I.	3,14	-32	4	-22	288
CPFDL/CPFVM I.	2,89	-18	50	46	912
CPFDL/CPFVM/GFI D.	2,58	40	36	46	600
CCABil/COF D.	2,56	2	28	-6	243
CPI/ Corteza Occipital D y L.	2,49	44	-72	44	111
Precentral D.	2,49	38	6	46	70
GTM I.	2,44	-50	-8	-16	178
Ínsula D.	2,28	32	8	14	57
COF I.	2,24	-42	32	-16	43
Pacientes					
GTS/GTM/GFI/Ínsula/Núcleo Estriado D.	3,32	58	8	4	1025
COF D.	3,23	40	46	-14	355
CPFDL/GFI D.	3,16	34	40	48	610
Precuneo/GTM D.	3,05	26	-44	8	380
COF I.	2,51	-38	40	-16	120
Postcentral D.	2,3	18	-38	78	93
CPS I.	2,22	-20	-54	74	180
AMS I.	2,19	-12	4	60	44

D, Derecha; I, Izquierda; Bil, Bilateral; MNI, *Montreal Neurological Institute*; K_E, Tamaño de cluster; CPI, Corteza Parietal Inferior; GTM, Giro Temporal Medio; GTI, Giro Temporal Inferior; CCP, Corteza Cingulada Posterior; CPFDL, Corteza Prefrontal Dorsolateral; CPFVM, Corteza Prefrontal Ventromedial; GFI, Giro Frontal Inferior; CCA, Corteza Cingulada Anterior; COF, Corteza Orbitofrontal; GTS, Giro Temporal Superior; CPS, Corteza Parietal Superior; AMS, Área Motora Suplementaria.

Teniendo en cuenta la lateralización típica del procesamiento del habla en el lóbulo temporal izquierdo, al observar mayores activaciones en el lóbulo temporal derecho de los pacientes se realizaron contrastes inversos [Controles > Pacientes] para las condiciones degradada y ruido. De esta manera se buscó identificar si había alguna diferencia en la lateralización de las activaciones del lóbulo temporal entre ambos grupos. Los contrastes

arrojaron una mayor activación del lóbulo temporal izquierdo en el grupo de controles y del lóbulo temporal derecho en los pacientes.

5. Discusión

El objetivo de este estudio fue evaluar a nivel conductual y neural, la influencia de los procesos bottom-up de saliencia emocional y los procesos atencionales top-down, en la detección de señales auditivas en pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo e historia de AAV y un grupo control. Para esto se utilizó un paradigma basado en la detección de señales que emplea estímulos verbales, los cuales difieren en su saliencia emocional y grado de inteligibilidad.

5.1 Reconocimiento de palabras en condiciones acústicamente adversas.

Acorde a lo esperado, ambos grupos reconocieron una mayor cantidad de palabras en la condición pura que en la condición degradada, y más en esas dos condiciones que en la condición ruido. Sin embargo, la cantidad de palabras reconocidas en las condiciones degradada y ruido no difirió significativamente entre ambos grupos. Este hallazgo inesperado concuerda con los resultados de otra investigación (Daalman et al., 2012), la cual no halló una diferencia significativa entre un grupo control y pacientes con AAV en una tarea que evaluaba la influencia de las expectativas en la percepción de palabras mezcladas con ruido. Cabe destacar que el estudio mencionado sí encontró diferencias significativas entre personas sanas con AAV y el grupo control en la tarea, coincidiendo con los hallazgos de Alderson-Day et al (2017).

Es posible que los resultados indiquen una influencia similar del procesamiento *top-down* basado en expectativas y conocimientos previos sobre la percepción de los pacientes con AAV y las personas sanas sin AAV. Este hallazgo es compatible con la hipótesis de que una disrupción en el procesamiento *top-down* de estímulos auditivos cumpliría un rol mayor en la formación de las AAV de personas sanas que en las de los pacientes con esquizofrenia (Daalman et al., 2012).

En el análisis grupal de las imágenes funcionales, pudieron observarse activaciones en la CPFDL, CPI, GFI, Giro Precentral y AMS al presentar las palabras en condición degradada. Varios estudios han propuesto que activaciones en estas áreas subyacerían a la

comprensión de palabras en condiciones acústicamente adversas (Alderson-Day et al., 2017; Obleser et al., 2007; Obleser & Kotz, 2009). Se ha hipotetizado que la CPFDL se encargaría de centrar la atención en los estímulos verbales, reteniéndolos en la memoria de trabajo mientras el GFI integra los componentes fonémicos de las palabras para derivar un significado de las mismas (Obleser & Kotz, 2009). Simultáneamente, la CPI conectaría los fonemas de las palabras oídas con conceptos abstractos de la memoria a largo plazo (Obleser & Kotz, 2009). La comprensión de las palabras en la condición degradada también sería apoyada por un procesamiento sensorio-motor de los estímulos verbales, el cual sería realizado por el AMS y el Giro Precentral (Alderson-Day et al., 2017).

En la condición ruido, las activaciones observadas en la condición degradada se vuelven más extensas, reclutando la CCA y CCP, encargadas de guiar la atención a estímulos externos, y la CPI, CPFDL y el GTM de forma bilateral. El mayor reclutamiento de la atención y de las áreas asociadas a la comprensión de palabras en condiciones acústicas adversas reflejaría un mayor esfuerzo por procesar las palabras. Este esfuerzo se volvería necesario debido a las condiciones acústicas aún menos favorables en los que se encuentran.

Llamativamente, al analizar las imágenes funcionales de los pacientes en las condiciones degradada y ruido se hallaron activaciones en áreas homólogas a las asociadas al procesamiento del habla, tales como el GTS y el GFI, en los lóbulos temporal y frontal del hemisferio derecho. Este hallazgo podría deberse a una mayor lateralización del lenguaje en el hemisferio derecho en los pacientes con esquizofrenia, la cual ha sido reportada en la literatura (Alary et al., 2013; Bleich-Cohen, Hendler, Kotler, & Strous, 2009). Esta diferencia en la lateralización del lenguaje pudo confirmarse a través de los contrastes inversos realizados. A partir de los mismos, se pudo verificar la activación de áreas relacionadas con la comprensión del lenguaje en el hemisferio izquierdo de los controles, indicando una lateralización anormal del lenguaje en el grupo de pacientes.

En los pacientes se registraron activaciones en la CCA, GTS, GTM y GFI Derechos y en la CPI bilateral durante la presentación de palabras en la condición degradada. Adicionalmente se observaron activaciones en la unión fronto-parietal y en el AMS Derechos. Considerando la lateralización anormal del lenguaje observada en los pacientes, es probable que la activación de estas áreas sustente la comprensión de las palabras a pesar de las condiciones acústicamente adversas en las que se encontraban.

En la condición ruido, la activación del GTS, GTM y GFI se redujeron en extensión, limitándose a la región anterior del lóbulo temporal y posterior del lóbulo frontal derechos. Adicionalmente, no se registraron activaciones de la CPI en los pacientes en esta condición.

Este hallazgo replica las observaciones realizadas en otros estudios, donde las activaciones del GTS, GTM, CPI y GFI se reducían cuando la calidad de la señal acústica había sido degradada hasta alcanzar un nivel que dificultaba notablemente su comprensión (Obleser & Kotz, 2009).

Curiosamente, en el análisis grupal de las activaciones durante las condiciones degradado y ruido se registraron activaciones en la amígdala. Estas activaciones se limitaron a la Amígdala izquierda en la condición degradada y se extendían bilateralmente en la condición ruido. Es posible que la activación de la amígdala se deba a la influencia que la saliencia emocional de las palabras negativas tuvo en la comprensión de palabras en las condiciones acústicamente adversas, la cual sería mayor en la condición ruido.

5.2 Influencia de la saliencia emocional en la detección de palabras.

A nivel conductual pudo observarse que la saliencia emocional influyó en la cantidad de palabras reconocidas por los participantes, reconociéndose más palabras negativas que neutras en condiciones acústicamente adversas (degradada y ruido). Es probable que esta diferencia se deba a una mayor captura atencional por parte de las palabras emocionalmente salientes (Vuilleumier, 2005). Adicionalmente, la diferencia entre la cantidad de palabras negativas y neutras comprendidas no alcanzó a ser significativa en la condición pura. Posiblemente esto se deba a que la calidad de la señal en esta condición era lo suficientemente clara como para ser comprendida sin beneficiarse de la saliencia emocional de las palabras negativas.

Contrariamente a lo esperado, la diferencia entre la cantidad de palabras negativas y neutras reconocidas por los pacientes no fue significativa, mientras que esta diferencia si fue significativa en el grupo de controles. Una explicación posible de este hallazgo sería que los pacientes interpretaron las palabras neutras como negativas. Esta hipótesis se respaldaría en estudios previos que demostraron que los pacientes con esquizofrenia presentan déficits en el procesamiento de estímulos emocionales, llegando a clasificar erróneamente la emoción expresada por estímulos auditivos (Rossell & Boundy, 2005). No obstante, esta hipótesis debería ser corroborada con estudios adicionales.

En las imágenes funcionales grupales pudieron observarse activaciones en la CCA bilateral, las cuales reflejarían la captura atencional de parte de las palabras negativas. Adicionalmente se observaron activaciones en la CPFDL derecha e izquierda, la CCP izquierda y la COF bilateral. Cabe mencionar que estas áreas se han asociado al control de la

atención selectiva (Yamasaki, Labar, & McCarthy, 2002) y a la valoración emocional de estímulos externos (Dixon, Thiruchselvam, Todd, & Christoff, 2017). Por esta razón, posiblemente su activación refleje una mayor asignación de recursos atencionales a las palabras emocionalmente salientes. Esta asignación de recursos atencionales podría actuar modulando la actividad de otras áreas (Vuilleumier, 2005), tales como las áreas asociadas a la comprensión del habla en condiciones acústicamente adversas, explicando la mayor activación de la CPI, GFI y AMS bilateral frente a las palabras negativas. De esta forma, la saliencia emocional permitiría disponer de mayores recursos para la comprensión de palabras negativas en condiciones acústicamente adversas, explicando los hallazgos observados a nivel conductual.

En el grupo de pacientes se registraron activaciones en la Corteza temporal inferior derecha y activaciones bilaterales de la COF y la Amígdala, áreas asociadas a la captura atencional por parte de estímulos emocionalmente salientes (Yamasaki et al., 2002). Estas activaciones reflejarían el efecto de la saliencia emocional de las palabras negativas sobre la atención observado a nivel conductual. Adicionalmente, se registraron activaciones en la CPFDL izquierda de los pacientes.

Los hallazgos observados en las imágenes funcionales de los pacientes cobran aún más relevancia cuando se tiene en cuenta la disrupción reportada en pacientes con esquizofrenia de la modulación top-down de la Amígdala por parte de la CPF (Leitman et al., 2008). Es posible que este intento de modulación haya fallado en los pacientes, generando una mayor reactividad de la amígdala al efecto *bottom-up* de la saliencia de las palabras negativas sobre la atención. En los controles, por otro lado, la CPFDL lograría modular la actividad de la amígdala, reduciendo su reactividad y permitiendo un mayor control top-down atencional.

De ser así, las activaciones observadas podrían proveer el correlato neural para el déficit en el control *top-down* de la atención ante la saliencia *bottom-up* de estímulos emocionales que se ha observado a nivel conductual en pacientes con AAV (Alba-Ferrara et al., 2013). Los pacientes presentarían una hiperreactividad ante estímulos emocionalmente salientes, siendo incapaces de apartar la atención de los mismos. Esto podría conllevar un sobreprocesamiento de estímulos emocionales aversivos pero irrelevantes. De esta manera, podría hipotetizarse que esta hiperreactividad a estímulos emocionalmente negativos subyacería a una interpretación negativa de estímulos neutros, como la sugerida a nivel conductual.

La hipersensibilidad y tendencia al sobreprocesamiento de estímulos auditivos, descrita anteriormente a nivel neural, concuerda con modelos perceptuales de las AAV que le

atribuyen un rol causal a la desregulación de procesos *bottom-up* de percepción aberrante y *top-down* de control atencional (Hugdahl, 2009). Adicionalmente, se ha propuesto en estudios previos que la hiperreactividad ante palabras negativas, observada en este estudio a nivel neural, podría tener un rol fundamental en la generación de las AAV en pacientes con esquizofrenia (Alba-Ferrara et al., 2012). Esto explicaría la valencia emocional negativa que suelen presentar las AAV de los pacientes con Esquizofrenia (Alba-Ferrara et al., 2012).

5.3 Limitaciones.

Las conclusiones alcanzadas a partir de los resultados del presente estudio se ven limitadas por el tamaño de la muestra utilizada. Debido al tiempo disponible para la presente investigación y a la dificultad que conlleva reclutar pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo e historia de AAV, solo pudieron evaluarse 9 pacientes. Adicionalmente, el rendimiento y las imágenes funcionales de este grupo de 9 pacientes fue comparada con las de un grupo de 25 controles. Es posible que los hallazgos observados se hayan visto afectados por el tamaño reducido del grupo de pacientes y su diferencia con el del grupo control. Por esta razón, los hallazgos reportados deberían tomarse como resultados preliminares que guiarían futuras investigaciones que utilicen una muestra de mayor tamaño.

Una segunda limitación del presente estudio radica en que solo se evaluaron pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo e historia de AAV. Por esta razón, no es posible diferenciar con este estudio si los hallazgos observados corresponden a los pacientes con esquizofrenia en general o si son exclusivos de los pacientes con AAV.

En tercer lugar, debe mencionarse que en el presente estudio no se monitoreó explícitamente la presencia de AAV durante la resonancia. Esto deja abierta la posibilidad de que al menos algunos de los pacientes hayan experimentado AAV durante la resonancia y no lo hayan reportado espontáneamente. Si este llegara a ser el caso, la activación de áreas tales como la Amígdala, el GTS, el GTM y el GFI podría relacionarse con la experiencia de las AAV (Dierks et al., 1999) y no con una mayor reactividad a los estímulos emocionales o un mayor esfuerzo para comprender palabras en condiciones acústicas adversas.

Por último, debido a la necesidad de modificar la inteligibilidad de las palabras, el presente estudio utilizó estímulos cuya saliencia emocional provenía de su contenido semántico y no de su prosodia emocional. Considerando que los pacientes con esquizofrenia, con y sin AAV, presentan déficits en el procesamiento semántico de estímulos verbales (Rossell & Boundy, 2005), no es posible descartar que estos déficits hayan afectado el

rendimiento de los pacientes en la tarea. Sin embargo, cabe destacar que los estímulos utilizados, que consistían en palabras individuales, tienen una complejidad que los de otros estudios, que utilizaron oraciones (Daalman et al., 2012). Por esta razón, podría suponerse que los déficits en el procesamiento semántico no deberían haber afectado en mayor medida el rendimiento de los pacientes.

5.4 Futuras líneas de investigación

En futuras líneas de investigación, podría utilizarse el paradigma diseñado para este estudio en una muestra mas numerosa incluyendo pacientes con esquizofrenia sin historia de AAV y un grupo control, comparando el rendimiento y las activaciones neurales de los tres grupos.

Adicionalmente, podría utilizarse el presente diseño experimental en pacientes con AAV, personas sanas con AAV y un grupo control. Este permitiría replicar los hallazgos observados por Daalman et al. (2012) e identificar los mecanismos neurales que subyacen a las diferencias conductuales observadas ente las personas sanas con AAV y los pacientes con AAV. De esta manera, podría corroborarse si ambos grupos comparten los mismos mecanismos causales para la formación de las AAV o si existen mecanismos diferenciales en ambos grupos.

Por último, podría adaptarse el diseño experimental realizado por los participantes de manera tal que se los instruya para reportar la emoción expresada por las palabras comprendidas. Esto permitiría confirmar la hipótesis de que los pacientes con AAV interpretarían negativamente estímulos neutros, explicando la ausencia de diferencias significativas entre la cantidad de palabras negativas y neutras detectadas por ellos durante el presente estudio. Utilizar una adaptación de este estilo también permitiría identificar si este sesgo esta presente en los pacientes sin AAV y en las personas sanas con AAV. De existir un sesgo hacia los estímulos emocionales positivos en las personas sanas con AAV, este podría explicar el contenido generalmente positivo de las AAV experimentadas por esta población.

Continuar estas líneas de investigación ayudaría a dilucidar con mayor precisión los mecanismos específicos que subyacen a la formación de AAV en pacientes con esquizofrenia y, potencialmente, en personas sanas con AAV. Un mayor conocimiento de estos mecanismos permitiría, a su vez, diseñar intervenciones terapéuticas efectivas dirigidas específicamente al alivio de este síntoma en cada población.

6. Conclusión

Este estudio evaluó a nivel conductual y neural la influencia de los procesos *bottom-up* de saliencia emocional y del procesamiento *top-down* basado en expectativas previas en pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo e historia de AAV y un grupo control. Para ello se utilizó un paradigma basado en la detección de señales donde se presentaron palabras que variaban en su saliencia emocional y en su nivel de inteligibilidad.

A nivel conductual, ambos grupos lograron comprender más palabras emocionalmente salientes que neutras en condiciones acústicamente adversas. Probablemente esto se deba a una mayor captura atencional de parte de estas palabras, la cual conllevaría un reclutamiento de mayores recursos cognitivos para su procesamiento. Contrariamente a lo esperado, los pacientes reconocieron una cantidad similar de palabras negativas y neutras durante la tarea. Se propone que esto podría explicarse a partir de una interpretación negativa de las palabras neutras.

A nivel neural se observaron activaciones en la CPFDL, CPI, GFI y AMS frente a las palabras en la condición degradada en el análisis grupal. Estas sustentarían la comprensión de palabras en condiciones acústicamente adversas. Al empeorar las condiciones acústicas en la condición ruido, las activaciones registradas se extendieron bilateralmente, incluyendo la Corteza Cingulada, la CPI, la CPFDL y el GTM. Esto probablemente se deba a la necesidad de mayores recursos para comprender las palabras en una condición acústica más adversa. A diferencia de los controles, en los pacientes se registraron activaciones lateralizadas en el hemisferio derecho. Esto sugeriría una lateralización derecha de las áreas del lenguaje. Frente a condiciones acústicamente más adversas, estas activaciones se redujeron en extensión, probablemente debido a la dificultad generada por el empeoramiento de la condición acústica de la señal.

Frente a las palabras negativas, se registraron mayores activaciones de la Amígdala en los pacientes que en los controles, se propone que esta podría deberse a una alteración en la función moduladora de la CPFDL. Esta generaría una hiperreactividad hacia estímulos emocionalmente salientes, la cual no podría controlarse a través de una regulación *top-down* de la atención. De esta manera, se sobreprocesarían estímulos emocionales irrelevantes que podría tener un rol fundamental en la formación de las AAV en pacientes con esquizofrenia.

Esta investigación brinda evidencia empírica a favor de modelos perceptuales de las AAV que proponen un rol de la desregulación de procesos *bottom-up* de percepción aberrante y procesos *top-down* de control atencional en la generación de estos síntomas.

Adicionalmente apoya los modelos de procesamiento emocional que proponen que la hiperreactividad ante estímulos emocionalmente salientes podría explicar el contenido negativo de las alucinaciones en pacientes. Se propone continuar investigando estos procesos en grupos de pacientes con y sin AAV y personas sanas con AAV. Futuras investigaciones podrían contribuir a la comprensión de los mecanismos neurocognitivos que subyacen a estos síntomas en cada población. De esta manera, podrían diseñarse intervenciones terapéuticas dirigidas a este síntoma en cada grupo de manera específica.

REFERENCIAS

- Alary, M., Delcroix, N., Leroux, E., Raza, A., Brazo, P., Delamillieure, P., & Dollfus, S. (2013). *Functional hemispheric lateralization for language in patients with schizophrenia*. *149*, 42–47.
- Alba-Ferrara, L., de Erausquin, G. A., Hirnstein, M., Weis, S., & Hausmann, M. (2013). Emotional prosody modulates attention in schizophrenia patients with hallucinations. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*(March), 1–10.
- Alba-Ferrara, L., Fernyhough, C., Weis, S., Mitchell, R. L. C., & Hausmann, M. (2012, June). Contributions of emotional prosody comprehension deficits to the formation of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Clinical Psychology Review*, Vol. 32, pp. 244–250.
- Alderson-Day, B., Lima, C. F., Evans, S., Krishnan, S., Shanmugalingam, P., Fernyhough, C., & Scott, S. K. (2017). Distinct processing of ambiguous speech in people with non-clinical auditory verbal hallucinations. *Brain*, *140*(9), 2475–2489.
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)* (5.ª edición.). Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Andreasen, N. C. (1989). The Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and theoretical foundations. *British Journal of Psychiatry*, *115*(7), 49–52.
- Andreasen, N. C., & Flaum, M. (1991). Schizophrenia: The Characteristic Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, *17*(1), 27–49.
- Andreasen, N. C., & Olsen, S. (1982). Negative v Positive Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *39*(7), 789–794.
- Armony, J. L., Trejo-Martinez, D., y Hernandez, D. (2012) Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en neuropsicología y neurociencias cognitivas. *Neuropsicología Latinoamericana*, *4*(2), 36-50
- Baumeister, D., Sedgwick, O., Howes, O., & Peters, E. (2017). Auditory verbal hallucinations and continuum models of psychosis : A systematic review of the healthy voice-hearer literature. *Clinical Psychology Review*, *51*, 125–141.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561–571.

- Bernardo, M., y Bioque, M. (2015). Esquizofrenia. En Vallejo Ruiloba, V. (Ed.), *Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría* (pp. 226-234). Barcelona, España: Elsevier Masson.
- Behrendt, R. P. (1998). Underconstrained perception: A theoretical approach to the nature and function of verbal hallucinations. *Comprehensive Psychiatry*, 39(4), 236–248.
- Blankenship, A. B. (1938). Memory span: a review of the literature. *Psychological Bulletin*, 35(1), 1–25.
- Bleich-Cohen, M., Hendler, T., Kotler, M., & Strous, R. D. (2009). Reduced language lateralization in first-episode schizophrenia: An fMRI index of functional asymmetry. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 171(2), 82–93.
- Catalan, A., de Artaza, M. G., Fernández-Rivas, A., Angosto, V., Aguirregomoscorta, F., Bustamante, S.,... Gonzalez-Torres, M. A. (2018). Affectively salient signal to random noise might be used to identify psychosis vulnerability in severe mental disorders. *European Psychiatry*, 49(1), 37-42.
- Daalman, K., Boks, M. P. M., Diederer, K. M. J., De Weijer, A. D., Blom, J. D., Kahn, R. S., & Sommer, I. E. C. (2011). The same or different? A phenomenological comparison of auditory verbal hallucinations in healthy and psychotic individuals. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(3), 320–325.
- Daalman, K., Verkooijen, S., Derks, E. M., Aleman, A., & Sommer, I. E. C. (2012). The influence of semantic top-down processing in auditory verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, 139(1–3), 82–86.
- Dierks, T., Linden, D. E., Jandl, M., Formisano, E., & Goebel, R. (1999). Activation of Heschl's Gyrus during Auditory Hallucinations. *Neuron*, 22, 615–621.
- Dixon, M. L., Thiruchselvam, R., Todd, R., & Christoff, K. (2017). Emotion and the Prefrontal Cortex : An Integrative Review Challenges in Understanding the Role of the PFC in Emotion. *Psychological Bulletin*, 1–68.
- Friston, K. J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M. D., & Turner, R. (1998). Event-related fMRI: Characterizing differential responses. *NeuroImage*, 7(1), 30–40.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J.-B., Grasby, P. J., Williams, S. C. R., Frackowiak, R. S. J., & Turner, R. (1995). Analysis of fMRI Time-Series Revisited. *NeuroImage*, Vol. 2, pp. 45–53.

- García-Martí, G., Aguilar, E. J., Lull, J. J., Martí-Bonmatí, L., Escartí, M. J., Manjón, J. V., ... Sanjuán, J. (2008). Schizophrenia with auditory hallucinations: A voxel-based morphometry study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(1), 72–80.
- Haddock, G., McCarron, J., TARRIER, N., & Faragher, E. B. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions : the psychotic symptom rating scales. *Psychological Medicine*, 29, 879–889.
- Hugdahl, K. (2009). “hearing voices”: Auditory hallucinations as failure of top-down control of bottom-up perceptual processes. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50(6), 553–560.
- Hunter, M. D., Eickhoff, S. B., Miller, T. W. R., Farrow, T. F. D., Wilkinson, I. D., & Woodruff, P. W. R. (2006). Neural activity in speech-sensitive auditory cortex during silence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(1), 189–194.
- Johns, L. C., Kompus, K., Connell, M., Humpston, C., Lincoln, T. M., Longden, E., ... Larøi, F. (2014). Auditory verbal hallucinations in persons with and without a need for care. *Schizophrenia Bulletin*, 40(SUPPL. 4), 255–264.
- Jones, S. R. (2010). Do we need multiple models of auditory verbal hallucinations? examining the phenomenological fit of cognitive and neurological models. *Schizophrenia Bulletin*, 36(3), 566–575.
- Kühn, S., & Gallinat, J. (2012). Quantitative meta-analysis on state and trait aspects of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 779–786.
- Larøi, F., Sommer, I. E., Blom, J. D., Fernyhough, C., Hugdahl, K., Johns, L. C., ... Waters, F. (2012). *The Characteristic Features of Auditory Verbal Hallucinations in Clinical and Nonclinical Groups : State-of-the-Art Overview and Future Directions*. 38(4), 724–733.
- Leitman, D. I., Loughhead, J., Wolf, D. H., Ruparel, K., Kohler, C. G., Elliott, M. A., ... Gur, R. C. (2008). Abnormal superior temporal connectivity during fear perception in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(4), 673–678.
- Meyer, K. (2011). Primary sensory cortices, top-down projections and conscious experience. *Progress in Neurobiology*, 94(4), 408–417.
- Mitchell, R. L. C., Elliott, R., Barry, M., Cruttenden, A., & Woodruff, P. W. R. (2004). Neural response to emotional prosody in schizophrenia and in bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 184(MAR.), 223–230.

- Modinos, G., Costafreda, S. G., Van Tol, M. J., McGuire, P. K., Aleman, A., & Allen, P. (2013). Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, *49*(4), 1046–1055.
- Nayani, T. H., & David, A. S. (1996). The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychological Medicine*, *26*(01), 177.
- Obleser, J., Wise, R. J. S., Alex Dresner, M., & Scott, S. K. (2007). Functional Integration across Brain Regions Improves Speech Perception under Adverse Listening Conditions. *Journal of Neuroscience*, *27*(9), 2283–2289.
- Obleser, Jonas, & Kotz, S. A. (2009). Expectancy constraints in degraded speech modulate the language comprehension network. *Cerebral Cortex*, *20*(3), 633–640.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp128>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113.
- Pop-Jordanova, N. (2017). BDI in the Assessment of Depression in Different Medical Conditions. *Prilozi*, *38*(1), 103–111.
- Rossell, S. L., & Boundy, C. L. (2005). Are auditory-verbal hallucinations associated with auditory affective processing deficits? *Schizophrenia Research*, *78*(1), 95–106.
- Sanjuan, J., Lull, J. J., Aguilar, E. J., Martí-Bonmatí, L., Moratal, D., Gonzalez, J. C., ... Keshavan, M. S. (2007). Emotional words induce enhanced brain activity in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *154*(1), 21–29.
- Saper, C. B., Iversen, S., y Frackowiak, R. (2001). Integración de la función sensitiva y motora: áreas de asociación de la corteza cerebral y capacidades cognitivas del cerebro. En Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M. (Ed.), *Principios de neurociencia* (pp. 349-380). Madrid, España: McGraw-Hill/Interamericana de España.
- Schrauf, R. W., Weintraub, S., & Navarro, E. (2006). Is adaptation of the word accentuation test of premorbid intelligence necessary for use among older, Spanish-speaking immigrants in the United States? *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(3), 391–399.

- Scott, S. K., Blank, C. C., Rosen, S., & Wise, R. J. (2000). Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain: A Journal of Neurology*, *123*(12), 2400–2406.
- Spielberger, C. D., Gonzalez-Reigosa, F., Martinez-Urrutia, A., Natalicio, L. F. S., & Natalicio, D. S. (1971). Development of the Spanish edition of the State-Trait Anxiety Inventory. *Interamerican Journal of Psychology*, *5*, 145–158.
- Tan, N., & Van Os, J. (2014). The schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in the DSM-5. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, *56*(3), 167–172.
- Van Tol, M. J., Van Der Meer, L., Bruggeman, R., Modinos, G., Kneegtering, H., & Aleman, A. (2014). Voxel-based gray and white matter morphometry correlates of hallucinations in schizophrenia: The superior temporal gyrus does not stand alone. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 249–257.
- Vercammen, A., & Aleman, A. (2010). Semantic expectations can induce false perceptions in hallucination-prone individuals. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(1), 151–156.
- Vuilleumier, P. (2005). How brains beware: Neural mechanisms of emotional attention. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(12), 585–594.
- Wickens, T. D. (2002). *Elementary signal detection theory*. Nueva York, Estados Unidos: Oxford University Press.
- Woodruff, P. W.R. (2004). Auditory hallucinations: Insights and questions from neuroimaging. *Cognitive Neuropsychiatry*.
- Woodruff, Peter W.R., Wright, I. C., Bullmore, E. T., Brammer, M., Howard, R. J., Williams, S. C. R., ... Murray, R. M. (1997). Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry*, *154*(12), 1676–1682.
- Yamasaki, H., Labar, K. S., & McCarthy, G. (2002). Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(17), 11447–11451.

ANEXO

Tabla 5.

Lista de palabras utilizadas en el diseño experimental. Cada una fue sometida a tres condiciones de inteligibilidad (Pura, Degradado y Ruido).

N°	Negativas	Neutras
1	Atorrante	Cercano
2	Bastardo	Chico
3	Basura	Colorado
4	Degenerado	Emisor
5	Enfermo	Federal
6	Escoria	Graduado
7	Fracasado	Liso
8	Guacho	Mecánico
9	Idiota	Mediano
10	Ignorante	Mellizo
11	Imbécil	Natural
12	Infeliz	Payador
13	Inútil	Principal
14	Lacra	Público
15	Ladrón	Silencioso
16	Maldito	Sujeto
17	Miserable	Sutil
18	Pervertido	Tercero
19	Sucio	Tío
20	Vago	Vasco