



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE GRADOS ACADÉMICOS

## **“Relación entre neurocognición, síntomas clínicos y pausas en el discurso en Esquizofrenia”**

María Elena León Bustos  
Programa de Magíster en Neurociencias

Directores de tesis:  
Dr. Rodrigo Nieto Rojas, Dra. Alicia Figueroa-Barra

## Agradecimientos

En primer lugar, quisiera agradecer a mi familia por el apoyo, confianza y cariño constante durante este proceso. A mis papás, sin ellos nada sería posible. A mi marido, Diego Castillo, que estuvo conmigo todo el camino.

Quiero agradecer a mis directores de tesis, Dr. Rodrigo Nieto Rojas y Dra. Alicia Figueroa Barra, quienes siempre estuvieron a disposición de mis dudas e inquietudes, siendo un pilar fundamental para el desarrollo de esta tesis. Su orientación y apoyo cercano, a través de consejos y guía permanente fueron claves en el proceso, siempre de manera cálida y cordial.

A los miembros de la comisión evaluadora, Dr. Adrián Ocampo, Dr. Eduardo Maturana y Carolina Martínez, por sus sugerencias, que sin duda aportaron en gran manera al resultado final de este trabajo.

Quiero hacer especial mención al PsiquisLab, perteneciente a la Clínica Psiquiátrica Universitaria y a todos sus miembros, quienes siempre estuvieron dispuestos a ayudar en lo que fuera necesario. A Agustín Rolando por su apoyo en las entrevistas, a Macarena Nieto por la constante ayuda con las fichas clínicas y a los doctores Pablo Gaspar y Hernán Silva, por mantener un equipo unido y cercano que permitió realizar esta tesis en un ambiente cálido y de apoyo mutuo.

Agradezco también a Mané León, por su apoyo y confianza incondicional. A mis compañeras de trabajo, que me acompañaron y alentaron durante todo este proceso. A Carolina Méndez por su guía y consejo.

Esta tesis fue financiada por el Fondecyt 11191122 a cargo de la Dra. Alicia Figueroa-Barra, muchas gracias por la confianza.

Finalmente, quiero agradecer a los pacientes y sus familias, quienes permitieron la realización de esta tesis, pues sin su ayuda no se habría podido llevar a cabo la investigación.

A todos, muchas gracias.

## Índice

1. Resumen .....	6
2. Abstract .....	7
3. Introducción.....	8
3.1. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).....	9
3.2. BDNF y Esquizofrenia.....	10
3.3. Esquizofrenia y discurso.....	13
3.4. ¿Discurso y BDNF? .....	17
3.5 ¿Discurso y síntomas positivos, negativos y cognitivos?.....	18
4. Hipótesis.....	19
5. Objetivos.....	20
5.1 Objetivo General.....	20
5.2 Objetivos Específicos.....	20
6. Métodos.....	22
6.1. Sujetos.....	22
6.2 Entrevista.....	23
6.3 Análisis parámetros prosódicos .....	23
6.4 Análisis BDNF.....	24
6.5 Evaluación de síntomas clínicos .....	25
6.6 Evaluaciones neurocognitivas.....	25
6.7 Evaluación del funcionamiento global.....	26
6.8 Estimación del tamaño muestral.....	26

6.9 Análisis estadístico.....	27
7. Resultados.....	28
7.1 Análisis descriptivo de las pausas en el discurso.....	28
7.2 Relación análisis lingüístico y severidad de síntomas clínicos.....	31
7.3 Relación análisis lingüístico y evaluación neurocognitiva.....	35
7.4 Análisis lingüístico y funcionamiento.....	40
7.5 Análisis lingüístico y BDNF.....	41
8. Discusión.....	43
8.1 Análisis lingüístico.....	43
8.2 Síntomas clínicos en esquizofrenia y pausas no comunicativas.....	45
8.3 Correlación entre variables cognitivas y lingüísticas.....	47
8.4 Síntomas clínicos, cognitivos, lenguaje y funcionamiento.....	52
8.5 BDNF y pausas no comunicativas.....	53
8.6 Consideraciones finales.....	57
9. Conclusión.....	59
10. Bibliografía.....	60

## **1. Resumen**

La esquizofrenia es un trastorno cerebral que se manifiesta con un funcionamiento cognitivo anormal y alteraciones en el comportamiento (Lewis & Lieberman, 2000). Se ha asociado una menor concentración del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) con algunos de los síntomas de esquizofrenia (Zhang et al., 2012). El BDNF forma parte de la familia de las neurotrofinas, las cuales participan en el desarrollo cerebral y plasticidad sináptica, entre otras funciones (McAllister, 2001).

Una de las características más llamativas de los pacientes con esquizofrenia es la forma en que se comunican, pues es posible observar diferentes alteraciones del lenguaje y la comunicación (Epstein-Lubow, Hochstadt, Lieberman, & Kaplan, 2006). Entre ellos, se han estudiado últimamente las pausas del discurso, las cuales son consideradas como no comunicativas (Figueroa & Martínez, 2019).

De esta manera, en el presente trabajo se postula que si el BDNF está disminuido en esquizofrenia y afecta al normal desarrollo del sistema nervioso central, podría ser que las pausas no comunicativas que se generan en el discurso de estos pacientes estén relacionadas con la disminución de este factor neurotrófico. Lamentablemente, debido a factores externos, como la Pandemia por el virus SARS-CoV-2, no fue posible llevar a cabo las mediciones de BDNF, por lo que se buscó establecer si existe correlación entre las pausas no comunicativas en el discurso de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y los síntomas positivos, negativos y cognitivos.

## **2. Abstract**

Schizophrenia is a brain disorder that manifests with abnormal mental functioning and disturbed behavior (Lewis & Lieberman, 2000). A lower concentration of Neurotrophic Brain-Derived Factor (BDNF) has been associated with some of the symptoms of schizophrenia (Zhang et al., 2012). BDNF is part of the family of neurotrophins, which participate in brain development and synaptic plasticity, among other functions (McAllister, 2001).

One of the most striking characteristics of patients with schizophrenia is the way they communicate, since it is possible to observe different language and communication disorders (Epstein-Lubow et al., 2006). Among them, speech pauses have been studied lately, which are considered as noncommunicative (Figuroa & Martínez, 2019).

Thus, in the present work it is postulated that if BDNF is decreased in schizophrenia and affects the normal development of the central nervous system, it could be that the non-communicative pauses generated in the speech of these patients are related to the decrease in this neurotrophic factor. Unfortunately, due to external factors, such as the SARS-CoV-2 virus pandemic, it was not possible to carry out the BDNF measurements, so we sought to establish if there is a correlation between the non-communicative pauses in the speech of patients with schizophrenia diagnosis and positive, negative and cognitive symptoms.

### **3. Introducción**

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) es una neurotrofina con un rol fundamental en el desarrollo cerebral, plasticidad sináptica y regulación de la sinapsis (Han & Deng, 2018). Bajos niveles de BDNF han sido relacionados con déficits en el rendimiento en tareas cognitivas (Piepmeier & Etnier, 2014).

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico crónico que se origina por una alteración en la etapa de neurodesarrollo (Owen, M., Sawa, A., Mortensen, 2016), por lo que se generaría una interrupción en el desarrollo neurológico normal, lo que llevaría a alteraciones neuronales y de circuitos específicos, lo que generaría vulnerabilidad y podría llevar a un mal funcionamiento de ellos (Lieberman et al., 2001). Diversos estudios demuestran que tanto en etapas agudas como crónicas de esquizofrenia existe una deficiencia de BDNF (Man et al., 2018; Zhang et al., 2012), lo que podría explicar algunos de los síntomas cognitivos que muestran los pacientes.

Se ha visto que en el discurso de las personas con esquizofrenia hay alteraciones lingüísticas y no lingüísticas (Durán & Figueroa, 2009; Tan, Thomas, & Rossell, 2014). Una de las características estudiadas son las pausas del discurso, las cuales son elementos constitutivos del ritmo en el lenguaje oral (Rebollo, 1997) y cumplen funciones específicas en la interacción (Machuca, Listerri, & Ríos, 2015). En esquizofrenia las pausas se han descrito como no comunicativas, pues no aportan a la interacción (Figueroa & Martínez, 2019).

### **Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)**

El BDNF es parte de una familia de proteínas pequeñas, de bajo peso molecular, llamadas neurotrofinas. Las neurotrofinas participan en la generación de conexiones neuronales tanto del sistema nervioso central (SNC) como del periférico (SNP) durante el desarrollo. Estas conexiones, mediadas por las distintas neurotrofinas, son parte de un proceso en el que las neuronas pasan de ser células inmaduras a diferenciarse en componentes elaborados, altamente interconectados de una red capaz de procesar información compleja. Este proceso involucra la especificación de las dendritas y axones, crecimiento, inervación de células específicas, muerte celular, sinaptogénesis y refinamiento sináptico (McAllister, 2001; Notaras, M., Hill, R., van den Busse, 2016; Zweifel, Kuruvilla, & Ginty, 2005).

La función principal del BDNF en el cerebro es regular la plasticidad sináptica (Hao et al., 2017). Durante el desarrollo, este factor participa en la diferenciación de poblaciones neuronales específicas en el sistema nervioso central y periférico, teniendo un rol activo además en el crecimiento y morfología axonal. En etapas tardías del desarrollo del sistema nervioso y en la adultez, el BDNF regula la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal (Pruunsild, Kazantseval, Aid, Palm, & Timmusk, 2007). De este modo, participa en el aprendizaje y la memoria (Deo, Girgis, Brucato, & Kimhy, 2018). Debido a que es capaz de pasar libremente la barrera hematoencefálica, los niveles de BDNF en el plasma sanguíneo son similares a los del líquido céfalo raquídeo (LCR) (Pan, Banks, Fasold, Bluth, & Kastin, 1998; Pillai et al., 2010). De esta manera, es posible correlacionar los niveles cerebrales de BDNF a través de una muestra sanguínea.

El BDNF maduro se une al receptor B relacionado con tropomiosin kinasa (TrkB), lo que estimula la señalización descendente llevando a diferenciación neuronal, aumento del crecimiento de neuritas, aumento de la supervivencia celular y fortalecimiento de las sinapsis (Barker, 2009; Mitchelmore & Gede, 2014). Estos cambios moleculares y funcionales no solo son importantes en el neurodesarrollo, sino también para la plasticidad sináptica en la adultez (Vicario-Abejón, Owens, McKay, & Segal, 2002).

Alteraciones primarias en la actividad de las neurotrofinas podrían llevar a cambios en el circuito cortical y la transmisión sináptica en el cerebro que se está formando, lo que luego se podría traducir en la disfunción neural que está de base en algunos desórdenes psiquiátricos (Favalli, Li, Belmonte-de-Abreu, Wong, & Daskalakis, 2012).

Teniendo en cuenta que la neurogénesis y la plasticidad neuronal repercuten directamente en la memoria y el aprendizaje, se han relacionado bajas concentraciones de BDNF en el cerebro ya sea por una menor expresión o liberación de éste, con una serie de alteraciones neurológicas y psiquiátricas que afectan a las funciones cognitivas, entre ellas la esquizofrenia (Mitchelmore & Gede, 2014).

### **BDNF y Esquizofrenia**

La esquizofrenia es un desorden psiquiátrico severo del neurodesarrollo, mediado genéticamente y en cuya patogénesis también participan factores ambientales. Se caracteriza por presentar una psicopatología diversa, que incluye síntomas positivos (delirios, alucinaciones, desorganización del pensamiento) y negativos (disminución de la motivación y del habla espontánea, aislamiento social), además de alteraciones cognitivas (dificultades

atencionales, de funciones ejecutivas y memoria). Existen diversas pruebas neuropsicológicas que permiten medir el nivel de las alteraciones cognitivas, siendo algunas más especializadas y otras de tipo screening. Entre ellas se encuentra el Montreal Cognitive Assessment (MoCA test), el cual permite un tamizaje de las distintas funciones cognitivas, logrando pesquisar incluso los casos de deterioro cognitivo leve. Su puntaje es de 30 puntos y según la validación chilena en adultos mayores de 60 años, bajo 21 puntos se considera el corte para deterioro cognitivo leve (Delgado, Araneda, & Bahrens, 2019), sin embargo, globalmente el puntaje de corte es de 26 puntos (Nasreddine et al., 2005).

Si bien los síntomas positivos tienden a remitir en los pacientes con esquizofrenia, los negativos y cognitivos son de carácter crónico y se asocian a efectos de largo plazo en la función social (Lewis & Lieberman, 2000; Owen, Sawa, Mortensen, 2016).

La teoría del neurodesarrollo en la esquizofrenia postula que tanto factores etiológicos como patogénicos, que ocurren mucho antes de la presentación de la enfermedad, interrumpen el curso del desarrollo neurológico normal, resultando en una serie de alteraciones de circuitos y neuronas específicas (Lieberman et al., 2001). Considerando la hipótesis del neurodesarrollo sobre la esquizofrenia, el BDNF se ha propuesto como candidato para explicar parte de la patogénesis de esta enfermedad (Nieto, Kukuljan, & Silva, 2013).

En ese sentido, existen diversas interacciones conocidas entre el BDNF y el sistema dopaminérgico, el cual se ha visto que está comprometido en la fisiopatología y tratamiento de la esquizofrenia. Por ejemplo, el BDNF mejora la supervivencia de neuronas dopaminérgicas en cultivo y regula la expresión de el mRNA del receptor D1 y la expresión de este receptor

(Favalli et al., 2012). Por otro lado, existe evidencia de una neurotransmisión alterada de las sinapsis glutamatérgicas, GABAérgicas, dopaminérgicas, colinérgicas y probablemente serotoninérgicas en esquizofrenia (Keshavan, Tandon, Boutros, & Nasrallah, 2008). Teniendo en cuenta el rol del BDNF en la plasticidad neuronal, diversos autores han probado que esta neurotrofina tiene un rol en la supervivencia neuronal y la plasticidad de las neuronas implicadas en las vías mencionadas anteriormente (Angelucci, Brenè, & Mathé, 2005).

Por otro lado, diversos estudios han apuntado que existirían menores niveles plasmáticos de BDNF en pacientes con esquizofrenia en relación a los controles, siendo los resultados heterogéneos en diferentes estudios (Green, Matheson, Shepherd, Weickert, & Carr, 2011).

También se ha estudiado que variaciones en el gen de BDNF generan cambios progresivos en el volumen cerebral de pacientes esquizofrénicos, se ha observado una reducción significativa en el volumen de la sustancia gris de los lóbulos frontales, junto con un incremento del volumen de los ventrículos laterales y sulcus (especialmente frontal y temporal) y el líquido céfalo raquídeo (Ho, Andreasen, Dawson, & Wassink, 2007). Así, durante las últimas dos décadas se ha estudiado desde distintos puntos de vista la relación entre el BDNF y los cambios cerebrales que genera en los pacientes esquizofrénicos.

Una de las características del cuadro de la esquizofrenia son las alteraciones cognitivas. En relación a éstas, se han descrito dificultades en funciones cognitivas relacionadas a la corteza prefrontal, como la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas (Owen, M., Sawa, A., Mortensen, 2016). Ross et al. (2006), mencionan que las alteraciones cognitivas son clave en la esquizofrenia y están presentes incluso en pacientes que se encuentran cursando un primer episodio, permaneciendo durante toda la vida. Entre ellas destacan un bajo rendimiento

atencional, de memoria de trabajo, aprendizaje, fluidez verbal velocidad motora y funciones ejecutivas (Ross, C., Margolis, R., Reading, S., Pletnikov, M., & Coyle, J., 2006).

En relación a las alteraciones cognitivas, se ha observado que variaciones en la concentración plasmática de BDNF se han correlacionado positivamente con el desempeño en distintas tareas cognitivas en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Zhang et al., 2012). Los mismos autores mencionan que existiría una correlación negativa entre BDNF y síntomas negativos en esquizofrenia. Por otra parte, se ha reportado que ciertos polimorfismos genéticos de BDNF se asocian a mayor severidad en los síntomas positivos de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Zhang et al., 2016).

### **Esquizofrenia y discurso**

La comunicación es la base de la interacción humana. De esta manera, el lenguaje es una tarea fundamental para el desarrollo social de un individuo. Constantemente nos estamos comunicando, no sólo para satisfacer necesidades básicas, sino también para establecer relaciones sociales, laborales y emocionales. De esta manera, la comunicación posee una dimensión pragmática que permite la adecuación estratégica de la información. Al interactuar con otro hablante, surge la necesidad de evaluar tanto los requerimientos de la situación comunicativa, como la elección pertinente de recursos lingüísticos, en base a la evaluación de las necesidades informativas del receptor y las características del contexto psicocomunicativo, junto con la escena social en que se enmarca la interacción. Una de las matrices que se emplean para realizar esta evaluación fue descrita como Máximas Conversacionales (Grice,

1975), las cuales consisten en las premisas de nuestra colaboración comunicativa entre hablantes. Éstas son la máxima de cantidad, es decir, que el mensaje contenga ni más ni menos información de necesaria para responder al intercambio comunicativo; la máxima calidad, que implica que la información debe ser real; la máxima de relevancia, es decir, que la información es pertinente a la situación comunicativa; y la máxima de modo, que implica la claridad del hablante al entregar el mensaje. Es decir, no sólo importa lo que se diga, sino también cómo se haga, por lo que el contexto es relevante y el componente pragmático del lenguaje es fundamental para que un acto comunicativo sea eficiente (Ubilla & Munita, 2012).

Para que una persona se comunique adecuadamente, tanto los parámetros verbales del discurso como los no verbales deben ser adecuados y concordantes con el contexto (Cestero, 2015). Sin embargo, en la esquizofrenia además de los síntomas positivos, negativos y cognitivos, que son el resultado de las alteraciones estructurales y funcionales de las diversas vías de conexión sináptica, es posible encontrar alteraciones en el discurso, lo que en muchas ocasiones hace que estos pacientes no puedan comunicarse adecuadamente (Bowie, Gupta, & Holshausen, 2011; DeLisi, 2001). Las dificultades en el discurso también pueden ser categorizadas como dominios positivos y negativos, relacionándose con el desorden formal del pensamiento, lo que se refleja en un discurso poco coherente. Los síntomas positivos, en este caso, se relacionan con la dificultad de mantener un tópico, mientras que los negativos incluyen respuestas poco elaboradas o monosilábicas (Tan et al., 2014).

Otra forma de clasificar las alteraciones del discurso, es en verbales y no verbales; dentro de las primeras destacan elección de palabras y patrones discursivos aberrantes durante la conversación, mientras que las no verbales se refieren a los gestos y los parámetros

prosódicos, que incluyen el ritmo, la entonación y las pausas, entre otros (Alpert, Kotsaftis, & Pouget, 1997; Bergman, Preisler, & Werbart, 2006; Figueroa & Martínez, 2019). Estos últimos corresponden a los rasgos suprasegmentales, los cuales son sujeto de estudio de la fonética, la cual corresponde a la rama de la lingüística que estudia los sonidos de la lengua. Según el momento del acto de habla que se analice, la fonética puede dividirse en articulatoria, acústica y perceptiva. Así, el estudio del sonido parte con la onda sonora, la cual tiene una frecuencia base o fundamental a la que se le unen armónicos en la producción del habla. A la vez, el sonido va a tener una intensidad que será variable y un timbre característico de cada emisor, el cual será percibido por los interlocutores (D’Introno, Del Teso & Weston, 1995). Por su parte, los rasgos suprasegmentales mencionados anteriormente, se componen de tres elementos: acento, tono y duración. El acento depende de la fuerza de espiración y consiste en el relieve distintivo que tienen las sílabas que componen una cadena, con lo cual pueden ser tónicas o átonas; por su parte, el tono se relaciona con la cantidad de vibraciones de las cuerdas vocales, lo cual da una frecuencia fundamental que varía según el hablante y el punto de la curva melódica del enunciado; por último, la duración corresponde al tiempo que demora la producción de un sonido (Martínez Celdrán, 2003; D’Introno et al., 1995). Estos parámetros permiten destacar elementos dentro de una palabra o incluso cambiar el sentido de una frase que contiene los mismos elementos que otra, pero gracias a la entonación una puede ser afirmación y la otra pregunta. De la misma manera, las pausas o junturas permiten establecer contrastes entre elementos, por ejemplo, no es lo mismo decir “cuando llegó mi amigo, se fue” a “cuando llegó, mi amigo se fue” (Gil, 2001).

Según Machuca et al. (2015), las pausas en el discurso pueden presentarse antes o después de actos de habla, oraciones o cláusulas, siempre en posiciones gramaticalmente significativas. Además, éstas pueden dividirse en silentes o sonoras, siendo las últimas las más utilizadas. En un acto comunicativo, todas las pausas tienen una función, por lo que su duración y frecuencia se relacionan con la intención que ésta tenga (Cestero, 2015).

Figuroa y Martínez (2019) explican que las funciones de las pausas en el discurso son múltiples, las pausas silentes cumplen la función de regular el ritmo del habla a través de la respiración, mientras que las sonoras o llenas tienen una función fática, de énfasis, inflexiones, transición de turnos de habla o finalización de la participación en la interacción. Por otro lado, hay pausas que tienen como objetivo generar expectación, disentir, dudar, expresar emociones, corroborar, empatizar, mostrar cautela, disimular, manifestar temor o sospecha, entre otras. En el mismo estudio los autores proponen que una pausa no debe superar los 2 segundos y que una pausa entre 0,5 y 0,7 segundos estaría dentro de los parámetros normales. De este modo, tanto la duración como la frecuencia de las pausas estaría alterada en pacientes con esquizofrenia, perdiendo éstas su carácter funcional en la interacción.

Pareciera ser que las pausas no son objeto frecuente de los estudios fonéticos sobre elementos suprasegmentales. La razón de esta exclusión podría explicarse a partir de la escasa información que entregan sobre las características del habla, que se centran en forma preferente en otros rasgos como la entonación, timbre o velocidad de la elocución. Paradójicamente, las pausas contribuyen como un rasgo en extremo informativo del desempeño neurocognitivo en hablantes con patología psiquiátrica (Figuroa & Martínez, 2019).

Normalmente el discurso presenta patrones ritmicos, por lo que se ha postulado que las pausas ocurren cada ciertos intervalos durante su desarrollo (Zellner, 1994). El mismo autor postula que las pausas reflejan la actividad cognitiva, por lo que suelen aumentar su duración ante tareas comunicativas complejas y que un individuo que genera excesos de pausas en su habla puede ser muy poco comprensible. Es así, como las pausas impactan a nivel pragmático en la situación comunicativa, pues cuando son generadas de manera no comunicativa o alterada afectan la decodificación del mensaje por parte del interlocutor.

Desde el punto de vista clínico, las pausas en el discurso son un buen indicador de dificultad en el procesamiento neurocognitivo, asociándose fallas en la fluidez verbal a deterioro en el córtex frontal, lo cual ocurre en diferentes enfermedades, incluyendo la esquizofrenia (Figueroa, Mendizábal, & Jimeno, 2019; Slachevsky Ch. et al., 2005).

### **¿Discurso y BDNF?**

Para generar un discurso efectivo se necesitan componentes verbales y no verbales que actúen de manera coordinada y que para que esto ocurra las redes y estructuras cerebrales deben estar conservadas. Tomando en cuenta que en esquizofrenia ocurren alteraciones en las conexiones sinápticas que generan diferentes manifestaciones clínicas y cognitivas, y que éstas estarían relacionadas con concentraciones de BDNF anormales, es que surgió la pregunta de si existe una relación entre las concentraciones de BDNF con las pausas no comunicativas que presentan los pacientes con esquizofrenia en su discurso.

### **¿Discurso y síntomas positivos, negativos y cognitivos?**

En relación a los cambios que fue necesario incorporar a esta tesis dada la situación de pandemia por virus SARS-CoV-2 y considerando lo que se sabe ya sobre la relación entre BDNF y síntomas positivos, negativos y cognitivos, es que surgió la pregunta de si existe relación entre las pausas no comunicativas que presentan los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en su discurso con los síntomas positivos, negativos y cognitivos.

#### 4. Hipótesis

Inicialmente, en el proyecto de tesis se planteó la siguiente hipótesis:

*Existe una relación negativa entre los niveles de BDNF plasmáticos en pacientes con esquizofrenia y la cantidad de pausas no comunicativas superiores a 2 segundos en su discurso.*

Debido a la pandemia mundial de SARS-CoV-2, no fue posible medir los niveles de BDNF, por lo que luego de la presentación del primer avance, se decidió modificar la hipótesis, quedando de la siguiente manera:

- *Hipótesis 1: Existe una relación positiva entre severidad de síntomas, tanto positivos como negativos, y las pausas no comunicativas en el discurso de los pacientes con esquizofrenia.*
- *Hipótesis 2: Existe una relación negativa entre rendimiento neurocognitivo y las pausas no comunicativas en el discurso de los pacientes con esquizofrenia.*

## 5. Objetivos:

### 5.1 *Objetivo general*

Inicialmente se planteó el siguiente objetivo general:

*Estudiar la posible relación entre BDNF y aspectos prosódicos del discurso en pacientes con esquizofrenia.*

Considerando los cambios que fue necesario realizar en transcurso del desarrollo de esta tesis se planteó un nuevo objetivo general:

Estudiar la posible relación entre síntomas clínicos y déficits neurocognitivos con aspectos prosódicos del discurso en pacientes con esquizofrenia.

### 5.2 *Objetivos específicos:*

Inicialmente se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- I. Caracterizar las pausas en el discurso de personas con esquizofrenia considerando número, extensión y ocurrencia.
- II. Medir los niveles de BDNF de pacientes con esquizofrenia.
- III. Determinar si los niveles de BDNF plasmático varían según la cantidad de pausas no comunicativas mayores a 2 segundos en el discurso de pacientes con esquizofrenia.

En relación a los cambios que fue necesario hacer, se plantean los siguientes objetivos específicos modificados:

- I. Caracterizar las pausas en el discurso de personas con esquizofrenia considerando número, extensión y ocurrencia.
- II. Cuantificar la severidad de los síntomas positivos y negativos de pacientes con esquizofrenia.
- III. Evaluar las dificultades cognitivas de pacientes con esquizofrenia.
- IV. Determinar si las pausas no comunicativas mayores a 2 segundos en el discurso de pacientes con esquizofrenia se correlacionan con severidad de síntomas y déficits neurocognitivos.

## **6. Métodos**

### *6.1 Sujetos:*

En total, participaron 8 pacientes (3 mujeres y 5 hombres) con diagnóstico de esquizofrenia de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile, quienes asistieron a una entrevista personal que fue grabada en audio, de 30 minutos de duración. Se registraron datos sociodemográficos, incluyendo género y estado de la enfermedad en que se encontraban (primer episodio o esquizofrenia crónica). Una de las participantes no fue incluida en la muestra final, pues no se encontraba estable al momento de la entrevista, por lo que pidió retirarse antes de los 30 minutos, quedando así un total de 7 pacientes (2 mujeres y 5 hombres), a quienes se les tomó una muestra de sangre de 10 cc.

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado escrito antes de participar en el estudio (Anexo 1), el cual es parte del estudio “Bases farmacogénicas de la mejora cognitiva en pacientes con esquizofrenia en tratamiento antipsicótico”, que se realiza en la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile y en el cual participa el Dr. Rodrigo Nieto, director de esta tesis. En éste se explica que se aplicaría una encuesta sobre datos sociodemográficos y clínicos (Anexos 2 y 3), se realizaría una evaluación neurocognitiva con el test MoCA (Anexo 4) y se extraería una muestra de sangre de 40 cc. La participación en el estudio fue completamente voluntaria y los pacientes podían retirarse en cualquier momento. Además, se les entregó un consentimiento informado para la grabación de entrevistas, el cual está aprobado por el Servicio de Salud Metropolitano Sur (Anexos 5, 5.1, 5.2, 5.3) y es parte del estudio llamado “LEPSI: lenguaje, psicosis e intersubjetividad. Eficacia comunicativa en

personas con psicosis. Estudio en población Chilena” en el cual participa la Dra. Alicia Figueroa, co-directora de este trabajo.

Las características demográficas y clínicas de los sujetos se encuentran detalladas en la Tabla 1.

Característica	Pacientes
Edad	28,4 (DE= 11,5)
Género (M/F)	5/2 (71% M)
Años de educación	13 (DE= 2)
Diagnóstico (Esquizofrenia Paranoide/Hebefrénica)	6/1
Tratamiento con antipsicóticos atípicos	7/7
Tratamiento con antipsicóticos típicos	0/7
Tratamiento con antidepresivos	1/7
Tratamiento con estabilizadores del ánimo	1/7

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los participantes (n=7). DE= desviación estándar.

### 6.2 Entrevista:

Todos los participantes fueron entrevistados de manera personal durante 30 minutos. Las entrevistas fueron realizadas por un médico psiquiatra y no fueron estructuradas. En ellas, se ahondó en la sintomatología psiquiátrica y en las principales actividades que realiza cada paciente en su vida diaria. Todas las entrevistas fueron grabadas en audio para ser analizadas posteriormente.

### 6.3 Análisis parámetros prosódicos:

Las grabaciones de voz fueron analizadas utilizando el software computacional Audacity, que funciona como un editor de audio para generar oscilogramas. Es decir, muestra las variaciones de la amplitud del habla a lo largo del tiempo, lo que permite el estudio de la sonoridad, la

amplitud, duración, pausas, acento, velocidad de habla y ritmo (Llisterri, s. a.). Para estudiar las pausas utilizando este programa se incorporaron las grabaciones al software, esto permitió obtener un oscilograma de cada audio. Se escuchó cada grabación completa, deteniéndola donde se observó que el paciente realizaba pausas. El programa permite delimitar el principio y final de cada segmento, para poder medir el tiempo en segundos y milisegundos. De esta manera, junto con medir la duración de las pausas, se escuchó la entrevista de 30 minutos, estableciendo la cantidad de pausas totales, por turno de habla, lugar de aparición dentro del turno de habla, estímulo al cual respondía la pausa (por ejemplo, pregunta directa) y tipo de pausa (sonora o vacía).

Esto permitió caracterizar las pausas que se generaban durante la interacción comunicativa a modo de establecer su funcionalidad en el discurso. Los resultados permitieron establecer si las pausas en el discurso de los participantes eran funcionales o no y con qué frecuencia se generaban pausas disfuncionales durante la comunicación. En caso de duda respecto a la funcionalidad, se consultó la opinión de un experto.

#### *6.4 Análisis BDNF:*

A cada paciente se le extrajo una muestra sanguínea de 10 cc con el fin de obtener posteriormente los niveles de BDNF plasmáticos. Las muestras se recolectaron en dos tipos de tubos: uno con anticoagulante EDTA y otro sin anticoagulante. Una vez transportadas al laboratorio, el contenido de los tubos fue centrifugado a 1500 g por 10 minutos, con el fin de extraer el sobrenadante para obtener muestras de plasma y suero.

Los niveles plasmáticos y en suero de BDNF deberán ser medidos mediante ELISA, con el kit específico Quantikine Human BDNF Immunoassay (R&D Systems, Minneapolis, Minn, USA) de acuerdo a las instrucciones del fabricante, una vez que culmine el Estado de Emergencia en Chile debido a pandemia por virus SARS-CoV-2.

#### *6.5 Evaluación de síntomas clínicos*

A todos los participantes se les aplicó la Positive And Negative Symptoms Scale (PANSS), es decir, la escala de síntomas positivos y negativos (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987). Ésta se compone de tres subescalas, una de síntomas negativos, otra de síntomas positivos y la última que implica psicopatología general. Un mayor puntaje en cada una de ellas implica mayor psicopatología. La media del puntaje de los participantes en el test se puede observar en la tabla 2.

#### *6.6 Evaluaciones neurocognitivas:*

A todos los pacientes incluidos en la muestra se les aplicó una evaluación neurocognitiva con el Montreal Cognitive Assesment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005). Éste corresponde a un test de screening sensible para deterioro cognitivo leve, y mide los siguientes dominios cognitivos: visuoespacial/ejecutivo, identificación, memoria/recuerdo diferido, atención, lenguaje, abstracción y orientación. El puntaje de corte establecido mundialmente es de 26 puntos, bajo éste es compatible con déficit cognitivo. En Chile, a través de un estudio con personas mayores de 60 años se estableció como puntaje de corte 21 puntos. La media del puntaje de los participantes en el test se puede observar en la tabla 2.

### 6.7 Evaluación de funcionamiento global

A todos los participantes se les aplicó el Global Assessment of Functioning Scale (GAF), la cual permite medir el funcionamiento global de cada individuo. Esta escala la aplica el médico tratante luego de una entrevista y va de 0 a 100 puntos, donde a mayor puntaje, mejor es el funcionamiento en las actividades de la vida diaria. La media del puntaje de los participantes en el test se puede observar en la tabla 2.

Prueba	Media
PANSS Total	93 (DE= 32,6)
Puntaje MoCA	24,14 (DE= 2,8)
GAF	33,43 (DE=10,9)

**Tabla 2.** Media resultados Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y Global Assessment Functioning Scale (GAF) (n=7). DE= Desviación Estándar.

### 6.8 Estimación del tamaño muestral:

El presente estudio fue de carácter exploratorio, pues durante la búsqueda de literatura no se encontró ninguna publicación que relacionara BDNF con aspectos paralingüísticos del discurso, de modo que no fue posible conocer qué cantidad de participantes serían necesarios para encontrar resultados. De esta manera, por ser el primer acercamiento al tema, no fue posible calcular el tamaño muestral. Si bien se esperaba reclutar 12 sujetos para encontrar una posible relación entre BDNF y las pausas del discurso de pacientes con esquizofrenia, debido a causas externas a la investigación solo fue posible incluir a 8 sujetos, logrando completar la entrevista en 7 de ellos.

### *6.9 Análisis estadístico:*

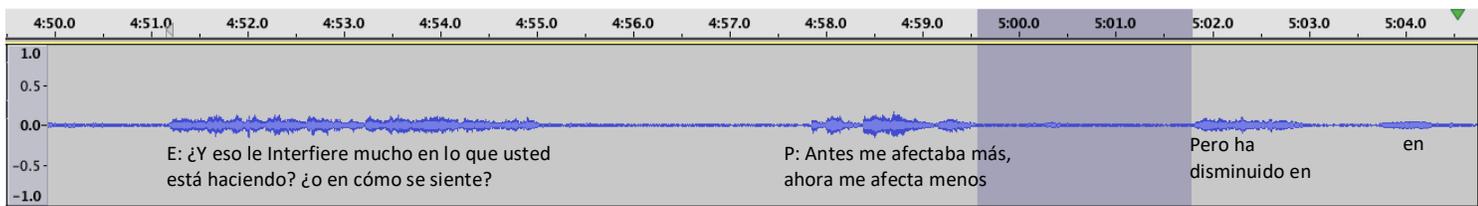
Los datos fueron analizados utilizando el programa computacional de análisis estadístico SPSS, donde se buscó la relación entre las variables propuestas en el estudio, con el fin de determinar si la cantidad de pausas no comunicativas mayores a 2 segundos variaban significativamente según los resultados neurocognitivos encontrados en cada sujeto y si existía relación entre esta variación con resultados neurocognitivos o síntomas clínicos. Se realizaron pruebas no paramétricas, debido al bajo tamaño muestral utilizando la prueba Rho de Spearman, y para la comparación entre grupos se usó la prueba de U de Mann-Whitney.

## 7. Resultados

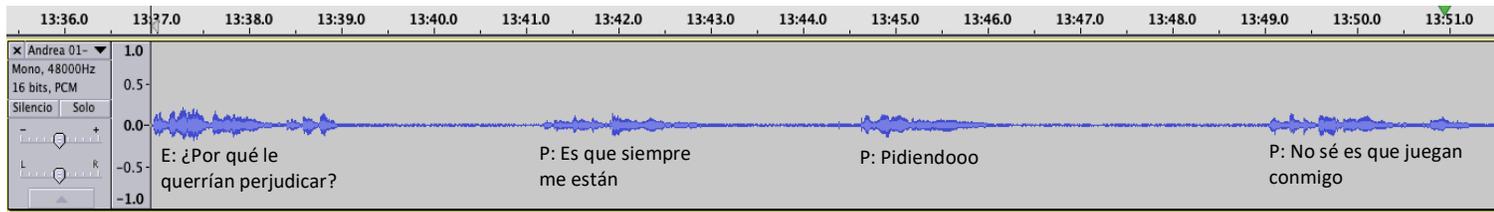
### 7.1 Análisis descriptivo de las pausas en el discurso

Siete sujetos fueron incorporados a la muestra: dos mujeres y cinco hombres. Todos ellos participaron de una entrevista psiquiátrica no estructurada que tuvo al menos 30 minutos de duración, la que fue grabada para el análisis posterior. Las edades de los participantes variaron entre los 18 y 49 años.

Para cada una de las entrevistas se realizó la transliteración con anotaciones de 30 minutos de interacción. Posteriormente, mediante el software Audacity se analizaron en el oscilograma (Figura 1) las pausas producidas por los participantes durante sus turnos de habla, dividiéndolas en silentes, sonoras o mixtas y se realizó la distinción entre las pausas generadas al inicio del turno de habla o durante el mismo. De este análisis, se rescataron las pausas disruptivas mayores a 0,7 segundos, es decir, las que no cumplían una función específica que aportara a la comunicación, poniendo especial énfasis en aquellas iguales o superiores a 2 segundos (Figura 2).



**Figura 1.** Ejemplo de oscilograma de entrevista. E = entrevistador, P = paciente. Se observa latencia de 2,7 s en el inicio del turno del paciente, mediante pausa silenciosa. En gris oscuro se destaca pausa de 2,2s que interrumpe la frase del paciente.



**Figura 2.** Ejemplo de pausas  $\geq 2$  segundos. E = entrevistador, P = paciente. Se observa latencia de 2,1 s en el inicio del turno del paciente, mediante pausa silente. Luego pausa de 1,7s que interrumpe la frase del paciente, seguida de prolongación de vocal /o/ de 1,1 s que continúa con pausa silente de 3 s.

Todos los participantes produjeron sobre 40 pausas no comunicativas durante las entrevistas, las cuales superaban los 0,7 segundos. El promedio de pausas fue de 91,1 pausas para un promedio de 152 turnos de habla. En cuanto a las pausas iguales o superiores a 2 segundos, en promedio se generaron 28 de éstas durante las interacciones, variando entre 12 del sujeto que menos realizó y 49 del que las produjo con mayor frecuencia (Tabla 3).

Paciente	Número total de turnos de habla	Número total pausas no comunicativas	Número pausas $\geq 2$ segundos	Número pausas silentes $\geq 2$ segundos	Número pausas llenas $\geq 2$ segundos
1	105	123	49	47	2
2	109	102	18	18	0
3	180	135	13	13	0
4	96	81	50	48	2
5	186	69	42	42	0
6	181	42	14	14	0
7	196	86	12	10	2

**Tabla 3.** Análisis de cantidad de pausas no comunicativas.

Cabe destacar que la mayor cantidad de pausas no comunicativas fue de tipo silente (97%), las cuales sobresalen significativamente por sobre las sonoras (3%).

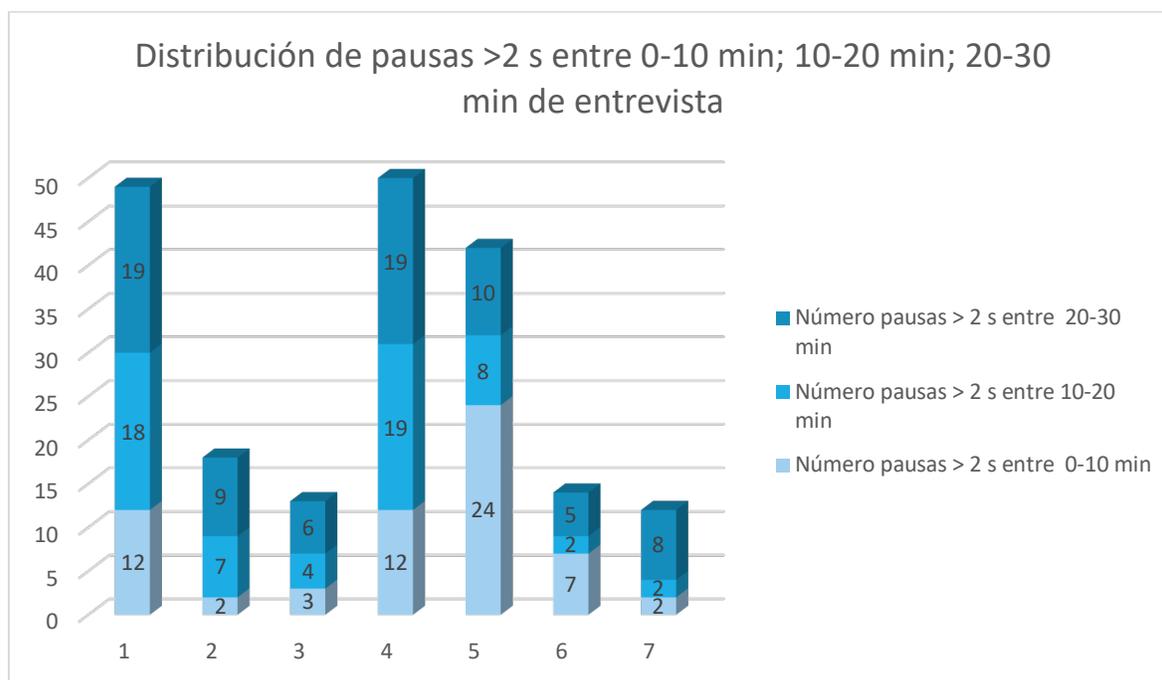
Si bien la cantidad, frecuencia y extensión varió, los siete sujetos produjeron pausas iguales o superiores a 2 segundos. En los 30 minutos de entrevista, los promedios de duración de las pausas no comunicativas variaron entre 1,5 y 2,7 segundos, observándose que en cuatro participantes superaron los 2 segundos.

La pausa más larga encontrada fue de 23,7 segundos, la cual fue de latencia al inicio de un turno de habla, mientras que la más extensa durante el turno de habla fue de 7,1 segundos. En promedio, los participantes estuvieron 170 segundos en pausa dentro de sus turnos comunicativos, lo que equivale a 2,8 minutos (Tabla 4) o, en promedio, el 17% del tiempo total de habla; incluso, tres sujetos generaron pausas que correspondieron a más del 20% de su tiempo total de habla durante la entrevista.

Paciente	Tiempo total habla participante durante entrevista	Tiempo total pausas silentes	Tiempo total pausas llenas	Promedio duración pausas mixtas inicio	Tiempo total pausa más extensa	Tiempo pausa más extensa durante el turno de habla	Promedio duración pausas silenciosas	Porcentaje de pausas por tiempo de habla
1	1318	248,4	13,5	8,3	8,7	4,3	2,2	20%
2	899	136,8	12,6	2,3	3,1	3,1	1,5	17%
3	778	135,5	55,7	3,04	23,7	2,8	1,6	24%
4	937	191,8	17,7	6,3	7,1	5,4	2,7	22%
5	1129	173,9	0	0	8,8	3,8	2,5	15%
6	732	84,2	4,6	3,3	8,3	7,1	2,3	12%
7	1055	85,5	36	3,6	3,2	2,3	1,8	12%

**Tabla 4.** Análisis de tiempo (segundos) y lugar de ocurrencia de pausas no comunicativas.

La cantidad de pausas no comunicativas iguales o superiores a 2 segundos varió a lo largo de la entrevista. La mayoría de los sujetos (5/7) generó mayor cantidad de pausas en los últimos 10 minutos de entrevista (Figura 3).



**Figura 3.** Gráfico de barras apiladas que muestra la distribución de pausas  $\geq 2$  segundos durante las entrevistas de 30 minutos. En azul se encuentra la cantidad de pausas durante los primeros 10 minutos de entrevista, en verde claro las pausas generadas entre los minutos 10-20 y en verde oscuro las pausas producidas entre los minutos 20-30.

### 7.2 Relación análisis lingüístico y severidad de síntomas clínicos

Para cuantificar la severidad de los síntomas positivos, negativos y psiquiátricos generales de los pacientes se les aplicó la Positive And Negative Symptoms Scale (PANSS). Esta escala está subdividida en una subescala de síntomas positivos (+), otra de síntomas negativos (-) y una de psicopatología general (PG). Estos resultados se pueden observar en la tabla 5.

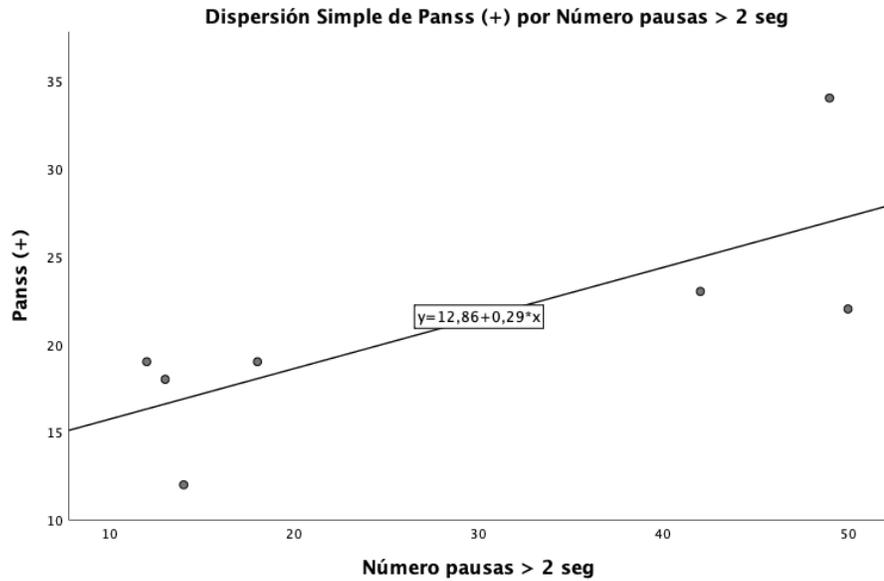
PANSS	Media
PANSS Total	93 (DE = 32,6)
PANSS Escala Síntomas Positivos (+)	21 (DE = 6,7)
PANSS Escala Síntomas Negativos (-)	27 (DE = 10,9)
PANSS Escala Psicopatología General (PG)	45 (DE = 19)

**Tabla 5.** *Media de Resultados de la Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS). DE = Desviación Estándar.*

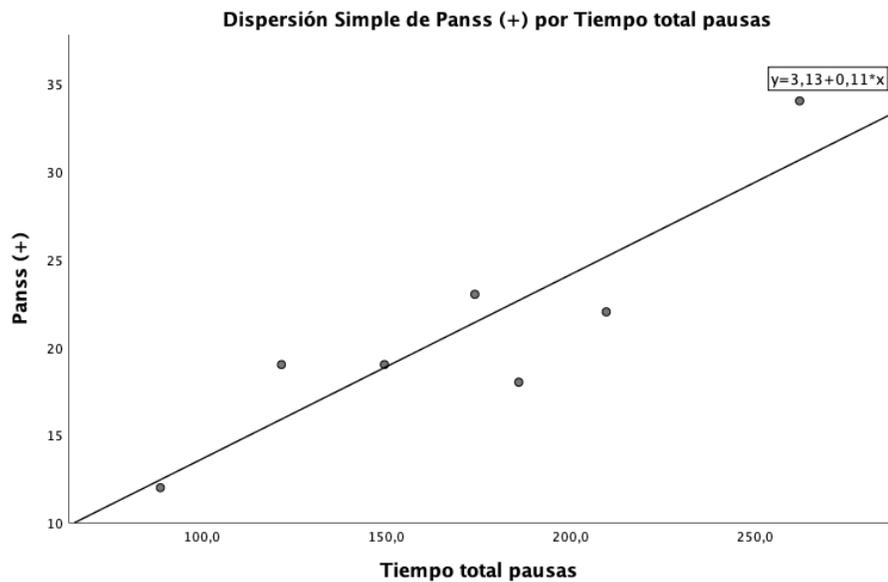
Los resultados del PANSS fueron correlacionados utilizando la prueba no paramétrica de Rho de Spearman con las variables lingüísticas encontradas en las entrevistas, tanto número como duración de las pausas no comunicativas (Tabla 6). Esta prueba arrojó resultados positivos para la correlación de la escala de síntomas positivos del PANSS con el número de pausas iguales o superiores a 2 segundos, la cual fue significativa ( $r=.760$ ;  $p=.047$ ) (Figura 4). De la misma manera, se vio una fuerte correlación entre la escala de síntomas positivos con el tiempo total de pausas ( $r=.893$ ;  $p=.007$ ) (Figura 5) y con el tiempo total de pausas silentes ( $r=0.907$ ;  $p=.005$ ) (Figura 6). Si bien la significancia entre el puntaje total del PANSS con el tiempo total de pausas no fue significativa ( $p=.084$ ) es posible observar una tendencia que apunta a cierta correlación positiva, lo mismo ocurrió con la escala positiva de síntomas y el tiempo total de pausas silentes mayores o iguales a 2 segundos ( $p=.081$ ). No se encontró correlación estadísticamente significativa entre variables lingüísticas y la subescala negativa del PANSS.

Variables	R	p
PANSS Positivo/Número de pausas $\geq 2$ segundos	.760	.047*
PANSS Positivo/Número de pausas silentes $\geq 2$ segundos	.746	.054
PANSS Positivo/Tiempo total de pausas	.893	.007**
PANSS Positivo/Tiempo total de pausas silentes	.907	.005**
PANSS Positivo/Tiempo total de pausas silentes $\geq 2$ segundos	.698	.081

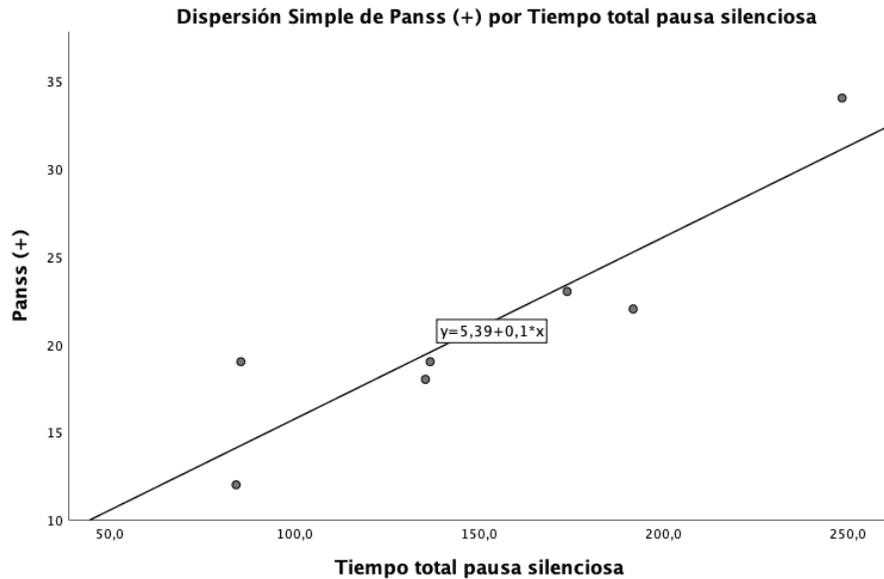
**Tabla 6.** *Correlación mediante prueba Rho de Spearman entre los Puntajes de la Subescala Positiva del PANSS y pausas no comunicativas (n=7). R= correlación; P= significancia \*(significativo nivel  $<.05$ ); \*\*\*(significativo nivel  $<.01$ ).*



**Figura 4.** Gráfico de dispersión simple que muestra la correlación entre número de pausas  $\geq 2$  segundos y puntaje de la escala de síntomas positivos del PANSS.



**Figura 5.** Gráfico de dispersión simple que muestra la correlación entre tiempo total de pausas (segundos) y puntaje de la escala de síntomas positivos del PANSS.

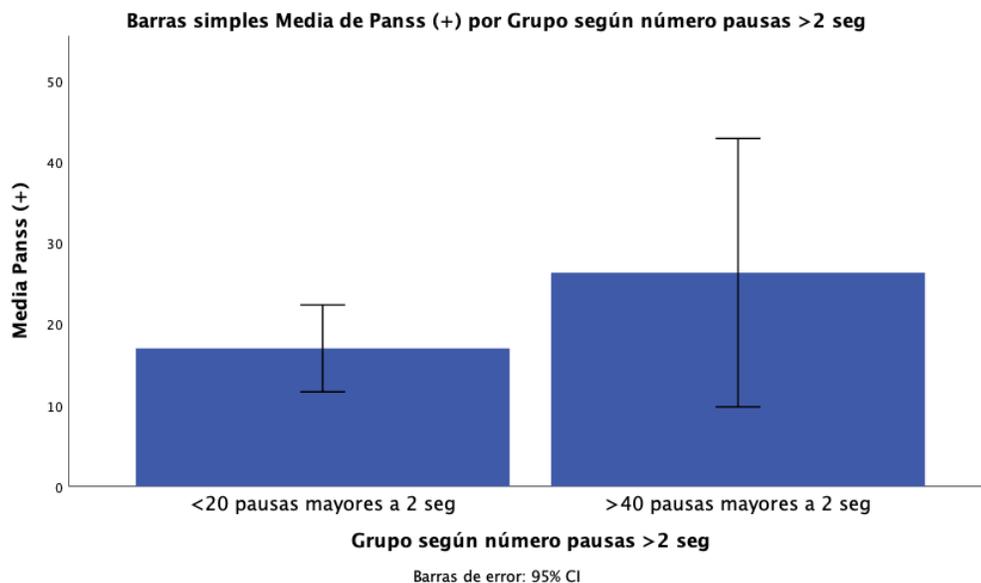


**Figura 6.** Gráfico de dispersión simple que muestra la correlación entre tiempo total de pausas silentes (segundos) y puntaje de la escala de síntomas positivos del PANSS.

Finalmente, se buscó la correlación entre los subgrupos de participantes que produjeron menos de 20 pausas y los que generaron más de 40 durante la entrevista, con los respectivos puntajes de la escala de síntomas positivos del PANSS utilizando la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes (Tabla 7). Si bien el resultado no fue significativo ( $p=.057$ ), es posible observar una tendencia que sugiere que a mayor número de pausas no comunicativas iguales o superiores a 2 segundos, mayor es la cantidad de síntomas positivos (Figura 7).

Tipo Significancia	Resultado
Significancia asintónica	.032
Significancia exacta	.057

**Tabla 7.** Resultados prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes que compara los subgrupos según número de pausas no comunicativas  $\geq 2$  segundos ( $>40$  o  $<20$ ) y el puntaje en la escala de síntomas positivos del PANSS ( $n=7$ ). (Nivel de significancia = .050).



**Figura 7.** Gráfico de barras simples que muestra los dos subgrupos según el número de pausas  $\geq 2$  segundos (>40 o <20) y el puntaje en la escala de síntomas positivos del PANSS ( $n=7$ ).

### 7.3 Relación análisis lingüístico y evaluación neurocognitiva

A todos los participantes se les aplicó el test MoCA (Tabla 8), en el que se obtuvo como media un puntaje de 24 ( $\pm 3$ ). Cuatro de los siete participantes obtuvieron menos de 26 puntos. Al realizar el análisis por subprueba, solo un participante obtuvo el puntaje completo en la tarea de memoria (5 puntos) y dos en la tarea de lenguaje (3 puntos).

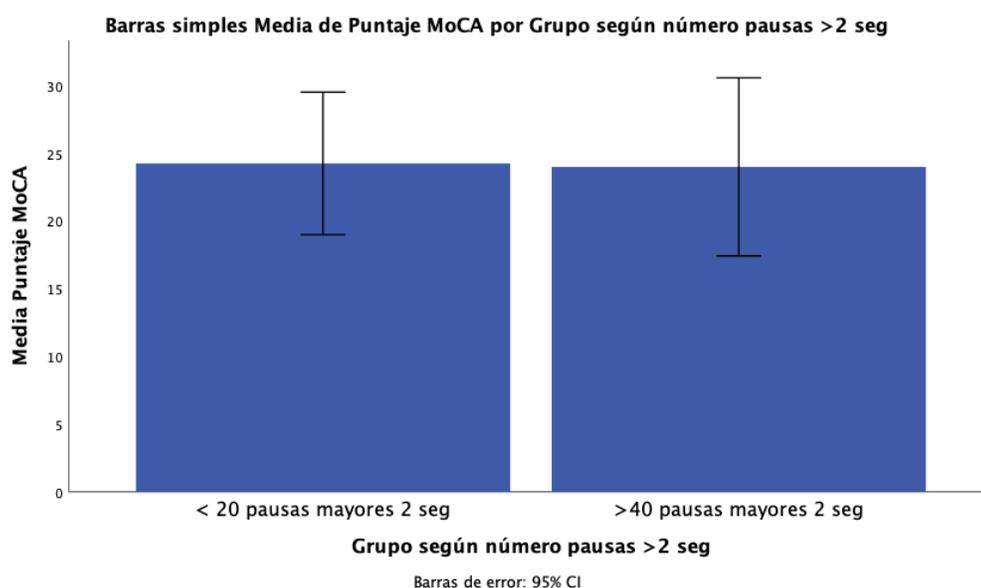
Test MoCA	Media
Puntaje total	24,1 (DE= 2,8)
Subprueba Visuoespacial/ejecutiva	2,9 (DE= 1,9)
Subprueba Identificación	2,9 (DE= 0,4)
Subprueba Memoria/Recuerdo diferido	2,9 (DE= 1,9)
Subprueba Atención	4,9 (DE= 1,3)
Subprueba Lenguaje	1,9 (DE= 1)
Subprueba Abstracción	1,9 (DE= 0,4)
Subprueba Orientación	5,4 (DE= 0,8)

**Tabla 8.** Media puntaje test MoCA total y por subprueba. Puntaje total test MoCA = 30 puntos; total subprueba visuoespacial/ejecutiva = 5 puntos; total subprueba identificación = 3 puntos; total subprueba memoria = 5 puntos; total subprueba atención = 6 puntos; total subprueba lenguaje = 3 puntos; total subprueba abstracción = 2 puntos; total subprueba orientación = 6 puntos. DE= Desviación Estándar.

En primer lugar, se buscó la correlación entre los subgrupos de participantes que generaron menos de 20 pausas  $\geq 2$  segundos y quienes produjeron más de 40 pausas  $\geq 2$  segundos con sus respectivos puntajes en el test MoCA, utilizando la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes (Tabla 9), la cual no arrojó resultados estadísticamente significativos para señalar que existiría relación entre menor número de pausas con mayor puntaje en la prueba de screening neurocognitivo (Figura 8).

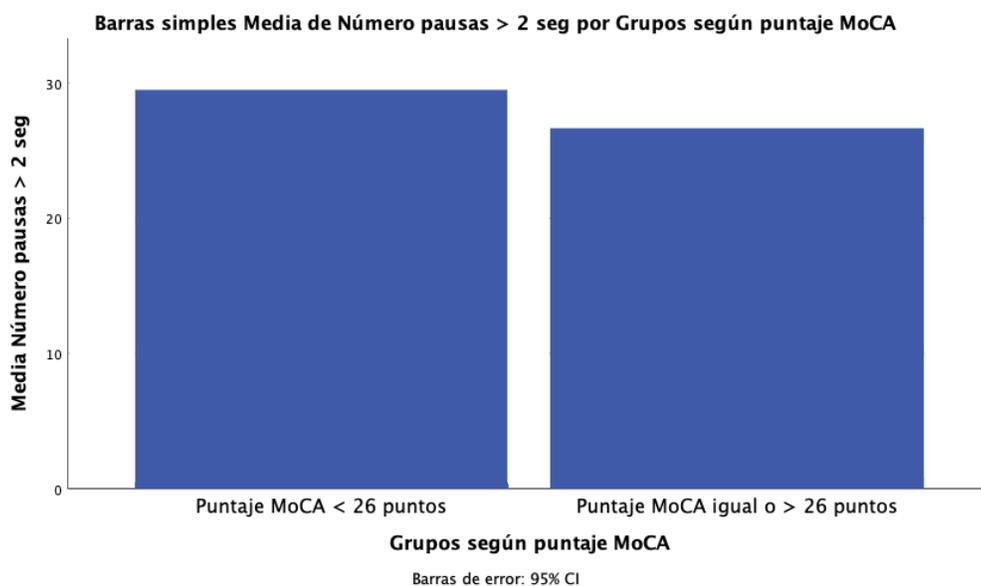
Tipo Significancia	Resultado
Significancia asintónica	.719
Significancia exacta	.857

**Tabla 9.** Resultados prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes que compara los subgrupos según número de pausas no comunicativas  $\geq 2$  segundos ( $>40$  o  $<20$ ) y el puntaje total del test MoCA ( $n=7$ ). (Nivel de significancia = .050).



**Figura 8.** Gráfico de barras simples que muestra los dos subgrupos según el número de pausas  $> 2$  segundos ( $>40$  o  $<20$ ) y la media del puntaje total del test MoCA.

Se realizó la misma prueba para buscar la correlación entre los subgrupos de participantes que tuvieron 26 puntos o más en el test MoCA y quienes tuvieron menos de 26 puntos con la media del número de pausas iguales o superiores a 2 segundos (Figura 9). En esta oportunidad los resultados tampoco fueron significativos, sin embargo, nuevamente es posible observar una leve tendencia a que quienes tuvieron menor puntaje en el test MoCA, produjeron menos pausas no comunicativas iguales o superiores a 2 segundos.



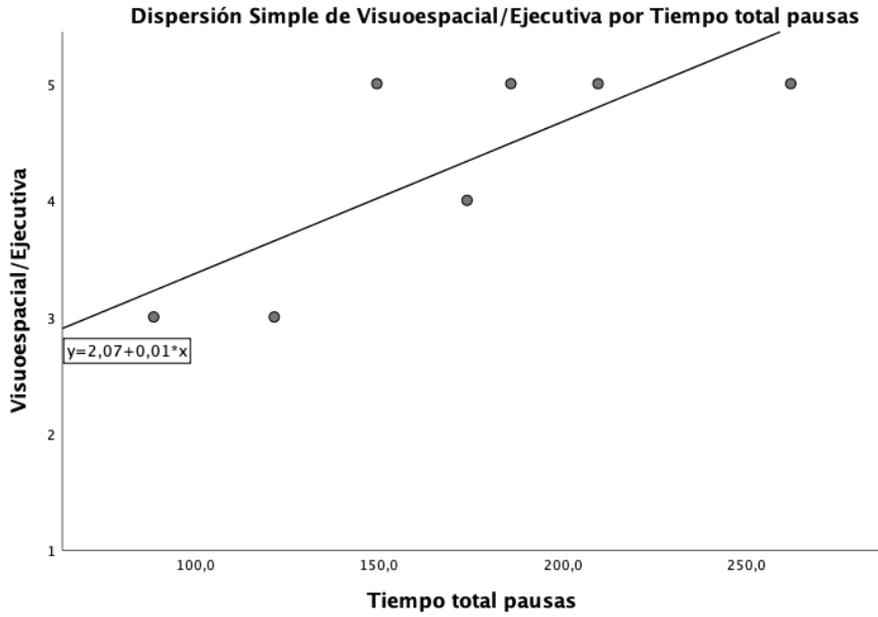
**Figura 9.** Gráfico de barras simples que muestra los dos subgrupos según el puntaje total del test MoCA (<26 o  $\geq$ 26 puntos) y la media del número de pausas iguales o superiores a 2 segundos.

Además, se realizó una correlación de variables no paramétricas a través de la prueba Rho de Spearman entre el puntaje total del test MoCA y los puntajes en cada subprueba con los datos de las pausas encontradas en las muestras de lenguaje (Tabla 10). Si bien no existe correlación entre el puntaje total del test con el número de pausas  $\geq$  2 segundos ( $r=.109$ ), se encontró una

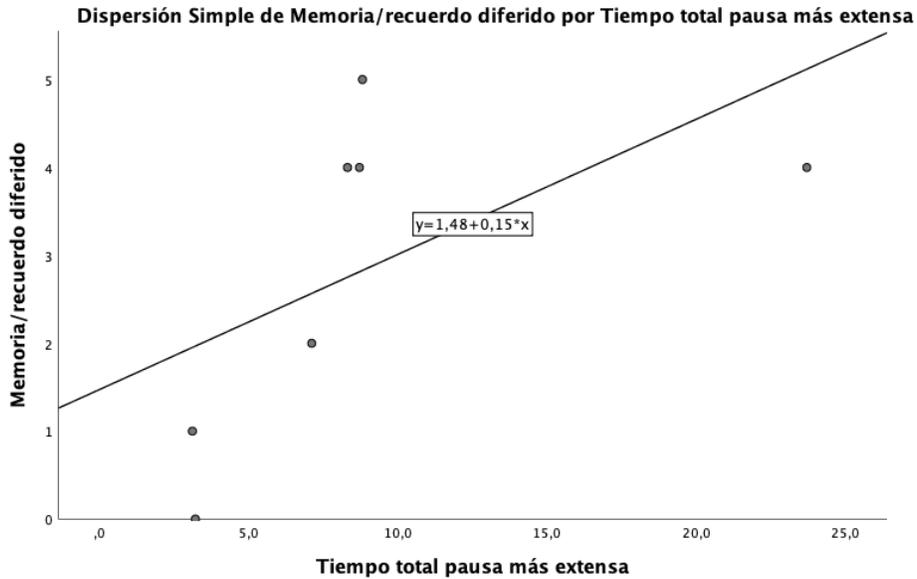
correlación positiva ( $r=.797$ ) entre la subprueba visuoespacial-ejecutiva del MoCA y el tiempo total de pausas, la cual fue significativa ( $p=.032$ ) (Figura 10). Al mismo tiempo, se encontró una fuerte correlación positiva ( $r=.852$ ) entre la subprueba de memoria-recuerdo diferido con el tiempo total de la pausa más extensa, la que también fue significativa ( $p= 0,015$ ) (Figura 11). La correlación entre la subprueba de atención del MoCA con el promedio de longitud de las pausas silentes fue negativa ( $r=-.794$ ) y estadísticamente significativa ( $p= .033$ ) (Figura 12). No se obtuvieron correlaciones significativas entre las subpruebas de lenguaje, identificación, abstracción y orientación con los datos de las pausas que produjeron los sujetos durante las entrevistas.

Variables	R	p
Puntaje MoCA total/Número de pausas $\geq 2$ segundos	.109	.816
Prueba visuoespacial-ejecutiva/Tiempo total de pausas	.797	.032*
Prueba memoria-recuerdo diferido/Tiempo total pausa más extensa	.852	.015*
Prueba atención/Promedio longitud de pausas silentes	-.794	.033*

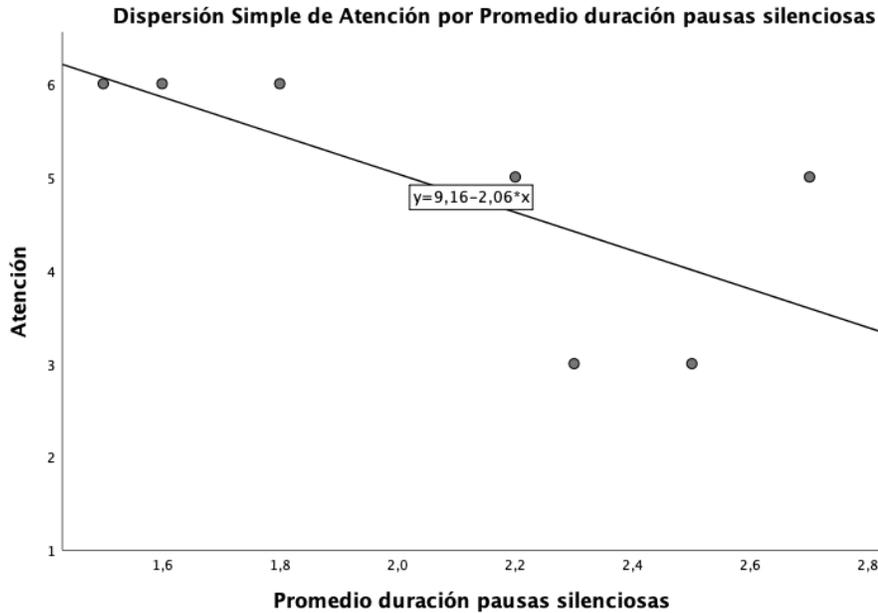
**Tabla 10.** Correlación mediante prueba Rho de Spearman entre puntajes del test MoCA y pausas no comunicativas ( $n=7$ ). R= correlación; P= significancia \*(significativo  $<.05$ ).



**Figura 10.** Gráfico de dispersión simple que muestra la correlación entre Tiempo total de pausas (en segundos) y Subprueba Visuoespacial/ejecutiva del test MoCA.



**Figura 11.** Gráfico de dispersión simple que muestra la correlación entre Tiempo total de la pausa más extensa (en segundos) y Subprueba Memoria/Recuerdo diferido del test MoCA.



**Figura 12.** Gráfico de dispersión simple que muestra la correlación entre promedio de duración de pausas silenciosas (segundos) y Subprueba Atención del test MoCA.

#### 7.4 Análisis lingüístico y funcionamiento

Para cuantificar el funcionamiento global de cada participante, a todos se les aplicó la Global Assessment Functioning Scale (GAF). Los puntajes de esta escala van de 0 a 100, donde a mayor puntaje, mejor funcionamiento global. La media del puntaje para la muestra fue de 33,43 (DE=10,89), siendo 20 el puntaje mínimo y 51 el máximo, es decir, quien tuvo el mejor puntaje refleja un compromiso moderado en el funcionamiento global.

Los puntajes de esta escala se correlacionaron con las variables lingüísticas a utilizando la prueba no paramétrica de Rho de Spearman. Si bien no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos (Tabla 11), destaca la correlación entre el puntaje total del GAF y el tiempo total de pausas silentes en el corpus ( $r= -.748$ ), la cual estuvo cerca de ser

significativa ( $p = .053$ ), lo cual podría sugerir que existiría una tendencia que apunta a que a menor puntaje en la escala de funcionamiento global, mayor sería el tiempo de pausas en el corpus de los participantes.

<b>Variables</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
GAF/Número de pausas $\geq 2$ segundos	-.502	.251
GAF/Número de pausas silentes $\geq 2$ segundos	-.491	.264
GAF/Tiempo total de pausas	-.396	.379
GAF/Tiempo total de pausas silentes	-.539	.212
GAF/Tiempo de pausas silentes en el corpus	-.748	.053
GAF/Promedio de duración de pausas silentes	-.082	.862

**Tabla 11.** Correlación mediante prueba Rho de Spearman entre los Puntajes de la Global Assessment Functioning Scale (GAF) y pausas no comunicativas ( $n=7$ ). R= correlación; P= significancia \*(significativo nivel  $<.05$ )

### 7.5 Análisis lingüístico y BDNF

A todos los participantes se les extrajo una muestra de sangre durante la misma semana de la entrevista. Para evitar las variaciones de BDNF a lo largo del día, las muestras fueron extraídas aproximadamente a la misma hora del día. De acuerdo a lo planificado, estas muestras fueron centrifugadas a 1500 G por 10 minutos para obtener alícuotas de plasma, las que se encuentran almacenadas a  $-80^{\circ}$  C en espera de realizar ELISA para medición de niveles de BDNF.

Debido a que aún no se ha alcanzado el número total de participantes, no se ha podido llevar a cabo esta medición de BDNF, por lo que aún no es posible obtener los resultados de ese análisis para hacer la correlación con los datos lingüísticos.

Si bien esto no alcanzó a formar parte de la tesis, seguirá vigente como objetivo dentro de la línea de investigación.

## 8. Discusión

Los resultados obtenidos corresponden al análisis lingüístico de entrevistas psiquiátricas de 30 minutos de duración a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y a los resultados de evaluaciones neurocognitivas, de severidad de síntomas clínicos y de funcionamiento, junto con datos sociodemográficos y clínicos.

Si bien algunos de los resultados obtenidos eran esperables, como que todos los sujetos produjeron pausas no comunicativas mayores a 2 segundos durante la entrevista, algunos hallazgos llaman la atención por ser contrarios a lo esperado. A continuación se hará un análisis detallado de estos resultados para discutir en torno a lo que podrían significar.

### *8.1 Análisis lingüístico*

Luego del análisis de los datos lingüísticos, fue posible observar que en estos sujetos el promedio de duración de las pausas en el discurso (1,5 a 2,7 segundos) supera ampliamente al promedio descrito como normal en la literatura (0,5 a 0,7 segundos). Al mismo tiempo, todos los participantes produjeron pausas mayores o iguales a 2 segundos, tanto al inicio como en el curso de su turno de habla. Esto podría sugerir una alteración en la fluidez verbal, pues los sujetos no logran expresarse de manera fluida, sino que van generando pausas silentes y/o sonoras que provocan cortes en sus enunciados. Al comparar el tiempo total de habla de los entrevistados con el tiempo que generaron pausas, se observó que en promedio, el 17% del tiempo fue de pausas, llegando incluso a superar el 20% en tres participantes, lo que comprueba que sus discursos estuvieron altamente interrumpidos.

Lo anterior cobra especial relevancia en la percepción social, pues supone un esfuerzo extra para el interlocutor, quien tiene que mantenerse atento por más tiempo para comprender el mensaje que está siendo entregado de manera intermitente e interrumpida, por lo que el receptor se ve más exigido.

A la vez, existe una relación directa entre la velocidad y eficiencia del procesamiento cognitivo y la disminución de la fluidez verbal, lo cual ha sido justificado profusamente por la investigación en personas con diagnóstico de esquizofrenia. Las pausas de latencia al inicio de turno mayores a 2 segundos encontradas podrían ser evidencia de este fenómeno. En relación a esto, la disminución en la fluidez verbal debido a la presencia de pausas no comunicativas genera interrogantes sobre la naturaleza de los procesos cognitivos que se encuentran a la base de los comportamientos comunicativos y/o sobre la representación de esos comportamientos en el sistema cognitivo. Si bien en la correlación entre las pausas no comunicativas y los resultados obtenidos en el test MoCA solo reflejan que la atención como proceso cognitivo podría estar afectando la producción de pausas, es posible que esta herramienta de medición no sea la más adecuada para realizar este análisis, pues al ser una prueba de tamizaje, no indaga en cada dominio cognitivo, pudiendo quedar fuera alteraciones menos evidentes. Al mismo tiempo, el reducido tamaño muestral podría afectar la significancia de los análisis estadísticos.

Por otra parte, al dividir la entrevista de 30 minutos en tercios y analizar la cantidad de pausas que los sujetos produjeron en cada uno de ellos, la mayoría (71%) generó mayor cantidad de pausas  $\geq 2$  segundos en los últimos 10 minutos de entrevista. Este fenómeno podría estar relacionado con el esfuerzo cognitivo que requiere una entrevista, a pesar de no ser

estructurada, por lo que a medida que va pasando el tiempo, disminuyen las capacidades de los procesos cognitivos como la atención, lo cual podría relacionarse con el aumento de las pausas no comunicativas. Estos resultados podrían ser prometedores para considerar las pausas no comunicativas como posible insumo en la evaluación neurocognitiva inicial de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, teniendo en consideración que en general la entrevista psiquiátrica es extensa, superando los 30 minutos. Así, teniendo en cuenta que los sujetos demuestran cansancio cognitivo en este corto periodo de tiempo, podría ser pertinente sugerir el uso de las pausas no comunicativas como parte de la evaluación neurocognitiva. Sin embargo, para confirmar esta sugerencia, sería prudente extender el estudio incorporando una muestra mayor de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en distintas etapas del cuadro, con el fin de reflejar de mejor manera las pausas que generan en el discurso y en qué lugar de la entrevista aumenta su ocurrencia.

### *8.2 Síntomas clínicos en esquizofrenia y pausas no comunicativas*

El cuadro clínico de la esquizofrenia se compone tanto de sintomatología positiva como negativa. Esta última se ha relacionado con un discurso poco productivo y pacientes con alogia han demostrado un aumento en las pausas junto con dificultades para encontrar palabras (Alpert, Pouget, Welkowitz, & Cohen, 1993). Por su parte, los síntomas positivos se han relacionado al desorden formal del pensamiento. De esta manera, sería esperable que un aumento en la sintomatología negativa se correlacionara con un mayor número de pausas no comunicativas o la mayor longitud de éstas. Sin embargo, los resultados obtenidos en el presente estudio apuntan a que este componente prosódico se podría asociar a los síntomas

positivos. De hecho, se observó una fuerte correlación entre la escala positiva de síntomas tanto con el número de pausas mayores o iguales a 2 segundos ( $p=.47$ ) como con el tiempo total de pausas ( $p=.007$ ) y el tiempo total de pausas silentes ( $p=.005$ ). A la vez, si bien el resultado no fue significativo, este mismo apartado del PANSS pareciera relacionarse con el tiempo total de pausas silentes mayores o iguales a 2 segundos ( $p=.081$ ). A pesar de que las pausas no comunicativas en el discurso podrían asociarse a falta de lenguaje y, por esta razón, a síntomas negativos, la tendencia observada en este trabajo podría indicar que en realidad son parte del desorden del lenguaje. Así, podría ser que quienes generan más pausas no comunicativas o pasan mayor tiempo en pausa durante sus turnos de habla, presenten un discurso más desorganizado debido a la mayor cantidad de síntomas positivos. En este sentido, Jung et al. (2019), encontraron que las anomalías en las regiones cerebrales que participan en el procesamiento del lenguaje podrían jugar un rol importante en las dificultades de la comunicación oral y el desarrollo de síntomas positivos en pacientes con esquizofrenia (Jung, Lee, Bang, & Lee, 2019). De esta manera, quienes presenten más síntomas positivos pueden tener mayores dificultades en la producción del lenguaje oral, lo que a su vez, podría incluir la producción de una mayor cantidad y extensión de pausas no comunicativas, por ejemplo, como estrategia para cambiar constantemente de tema o intentar mantener el mismo durante su turno de habla.

A pesar de que los resultados mostraron ser significativos, es prudente ser cautelosos, pues esta tendencia observada podría ser el resultado de una muestra muy limitada de pacientes. En este caso, es necesario destacar que si bien en PANSS no es una herramienta diagnóstica,

sí indaga en todos los dominios sintomáticos del paciente con esquizofrenia, por lo que es una herramienta adecuada para entender la severidad de la sintomatología del sujeto.

### *8.3 Correlación entre variables cognitivas y lingüísticas*

Tres de los siete participantes obtuvieron 26 puntos o más en el test MoCA, el cual es una prueba de screening para detectar deterioro cognitivo. Si bien se esperaba encontrar una correlación negativa entre los puntajes generales de la prueba con las distintas variables de lenguaje, es decir, que a menor puntaje en el MoCA mayor cantidad de pausas no comunicativas o mayor duración de éstas, no se obtuvieron resultados significativos. Esto podría deberse a que el MoCa es un test que ha demostrado ser sensible al deterioro cognitivo leve en adultos mayores, mientras que la muestra de este estudio estuvo compuesta por pacientes con diagnóstico de esquizofrenia menores de 50 años. Por otra parte, al ser un test de screening, no profundiza en la evaluación de los distintos dominios cognitivos. De esta manera, se esperaría que al someter a estos pacientes a una prueba neurocognitiva más detallada y completa, se genere una correlación negativa entre sus resultados con la cantidad y longitud de pausas no comunicativas.

Al hacer el mismo análisis por subprueba del MoCA, fue posible observar algunas correlaciones significativas entre los subtest visuoespacial/ejecutivo, memoria/recuerdo diferido y atención con las pausas no comunicativas. Cabe destacar que las dos primeras correlaciones fueron positivas, al contrario de lo que se esperaba encontrar, es decir, los resultados mostraron que a mejor rendimiento en la prueba visuoespacial/ejecutiva, mayor fue el tiempo total de pausas de los sujetos; a su vez, a mejor puntaje en la prueba de memoria/recuerdo diferido, mayor

fue el tiempo total de la pausa más extensa. Por el contrario, la correlación entre atención y el promedio de longitud de las pausas silentes fue negativa. A continuación se discutirán cada uno de estos resultados.

Respecto a las habilidades visuoespaciales en esquizofrenia, éstas se han dividido clásicamente en aloécnicas y egocéntricas, refiriéndose las primeras a las centradas en objetos o el ambiente y las segundas a las referencias de sí mismo o del propio cuerpo (Agarwal et al., 2015). Thakkar & Park (2010) encontraron que un rendimiento más preciso en una tarea visuoespacial en sujetos con esquizofrenia se asocia a mayores dificultades cognitivo-perceptivas (Thakkar & Park, 2010). Tomando en cuenta estos resultados, se podría sugerir que la correlación encontrada entre la tarea visuoespacial/ejecutiva del test MoCA con el tiempo total de pausas estaría relacionada con que los participantes que rindieron mejor en la tarea, presentaban mayor sintomatología psiquiátrica. En relación a lo anterior, se observó una correlación positiva entre los resultados de la prueba visuoespacial con los síntomas clínicos reportados en el Panss, que fue estadísticamente significativa ( $p = .042$ ). Otra variable que podría influir en la obtención de estos resultados es el uso de medicamentos antipsicóticos. Keedy y colaboradores (2015) encontraron que el uso de antipsicóticos mejoraba significativamente la activación de la red neocortical de atención visual en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Keedy, Reilly, Bishop, Weiden, & Sweeney, 2015). Así, quienes presentan mayor tiempo total de pausas durante la entrevista y, a la vez, mayor cantidad de síntomas clínicos, podrían estar sometidos a dosis más altas de medicamentos, lo cual explicaría el mejor rendimiento en las tareas visuoespaciales del test MoCA. Si bien en este

estudio no se consideraron las dosis de medicamentos utilizadas por los participantes, sería interesante incorporar esta variable a un futuro estudio para ver si este dominio cognitivo se ve afectado por el tiempo y las dosis de medicinas.

A pesar de que los resultados son prometedores, nuevamente es necesario tomar en consideración el reducido tamaño de la muestra y el hecho de que el test MoCA es un screening, por lo que el subtest visoespacial/ejecutivo no considera las habilidades visuoespaciales egocéntricas e indaga superficialmente en las allocéntricas. De esta manera, sería necesario considerar una muestra mayor e incorporar un test visuoespacial más completo para comprobar si la tendencia observada se mantiene.

Al mismo tiempo, considerando estos resultados, se esperaría ver que quienes presenten más síntomas negativos generen pausas durante más tiempo en una conversación. Sin embargo, estadísticamente estos resultados no fueron significativos, lo que también podría asociarse al reducido tamaño de la muestra ( $n= 7$ ).

Respecto a la correlación positiva encontrada entre el subtest de memoria/recuerdo diferido con el tiempo total de la pausa más extensa, estos resultados sugieren que a mejor rendimiento en la prueba de memoria, mayor es el tiempo de la pausa no comunicativa más extensa producida por los sujetos durante la entrevista. Si bien se esperaba que la correlación fuera negativa, es decir, que quienes generaron una pausa de mayor longitud hubieran mostrado peores resultados en la prueba de memoria, este hallazgo podría sugerir que quienes presentan esta función cognitiva más conservada, se toman más tiempo en buscar una respuesta acertada al momento comunicativo, mientras que los que presentan mayores

dificultades de memoria, no se toman el tiempo necesario para lograr responder a una situación comunicativa compleja, que demande mayor esfuerzo cognitivo. Tomando en cuenta que la extensión de la pausa más larga llegó incluso a 23 segundos, si esta hipótesis es acertada, se podría estar frente a un déficit en el fenómeno de cognición social. Es decir, a pesar de tener la capacidad de recuerdo diferido mejor conservada, estos sujetos prefieren acceder a la respuesta adecuada en desmedro de la situación comunicativa, afectando el componente pragmático del lenguaje. Teniendo en consideración que la comunicación es un proceso interpersonal, se ha estudiado anteriormente que personas con esquizofrenia que tienen desorden en el discurso, parecen tener dificultades en interpretar lo que el interlocutor necesita en la situación comunicativa (Docherty et al., 2013). Este fenómeno podría dar cuenta de la dificultad pragmática que subyace a las pausas no comunicativas de gran extensión. A la vez, sería interesante realizar el análisis del contenido del discurso que rodea a la pausa más extensa, para corroborar que quienes generaron pausas más largas efectivamente respondieron bien a una tarea que requería mayor esfuerzo cognitivo, lo cual podría ser una propuesta para futuras investigaciones.

Por otra parte, es necesario tener en consideración que la prueba de memoria del MoCA contempla solamente el recuerdo diferido, por lo que es esta función cognitiva específica la que se relacionaría con el tiempo total de la pausa más extensa producida por cada sujeto. De esta manera, dificultades en tareas de memoria inmediata o de trabajo podrían correlacionarse negativamente con el tiempo de las pausas. En relación a esto, se ha postulado que alteraciones en la memoria de trabajo se relacionan con alteraciones en la fluidez verbal (Melinder & Barch, 2003). Teniendo esto en consideración, no sería preciso afirmar que la

memoria como función cognitiva se relaciona positivamente con el tiempo total de la pausa más extensa, sino que es necesario acotar que es la tarea de recuerdo diferido la que se correlaciona de esta manera.

Estos hallazgos también deben tomarse con cautela, pues podrían sugerir una tendencia, pero a pesar de ser significativos, debido al bajo número de participantes del estudio no se pueden considerar como categóricos. Así, se esperaría que al aumentar la muestra la correlación siga existiendo de manera significativa. Al mismo tiempo, sería interesante enriquecer la variable de memoria con nuevas pruebas que ahonden más en este dominio cognitivo.

Tal como se esperaba, se encontró una correlación negativa entre la tarea de atención y el promedio de longitud de las pausas silentes. Esto podría tener dos explicaciones posibles, por un lado, los mecanismos de atención podrían permitir retomar con mayor rapidez la idea segmentada por la pausa, lo que disminuiría el tiempo que el sujeto se mantiene en silencio o generando algún tipo de prolongación no comunicativa. Esto apoyaría la idea de que el discurso en el paciente con esquizofrenia se ve significativamente afectado por déficits relativamente leves en procesos organizacionales y de atención (Docherty, 2005). Por otra parte, una de las tareas del ítem de atención en el test MoCA es la repetición de dígitos de manera inversa, lo que implica mecanismos de memoria de trabajo. Como se comentó anteriormente, éstos afectan directamente al lenguaje en esquizofrenia, por lo que un déficit en esta función cognitiva también podría explicar el aumento observado en el promedio de la longitud de las pausas.

Estos resultados también deben ser analizados con mesura, teniendo en cuenta el tamaño muestral y lo limitado del test de screening cognitivo utilizado. Sin embargo, es preciso señalar que la tendencia observada en este caso es bastante prometedora, por lo que sería interesante indagar más al respecto en una futura investigación que considere un mayor número de sujetos y una batería neurocognitiva más completa, como podría ser el la MCCB (Batería Cognitiva de Consenso MATRICS).

#### *8.4 Síntomas clínicos, cognitivos, lenguaje y funcionamiento*

El nivel de funcionamiento global indica cómo la persona se desenvuelve en las tareas de la vida diaria y si los síntomas que padece está interfiriendo en ellas. La escala de funcionamiento global (GAF) permite a los clínicos ubicar a cada paciente en un nivel de 0 a 100 según cuán comprometido se encuentra su funcionamiento. De esta manera, es posible observar que todos los participantes de este estudio mostraban algún grado de compromiso, pues el puntaje mayor en esta escala fue de 51 puntos.

En relación a estos resultados, Rocca et al. (2014) encontraron que algunos síntomas negativos, tales como anhedonia, falta de motivación y de sociabilidad se relacionan con la funcionalidad de los pacientes con esquizofrenia. A la vez, en otro estudio se reporta que los síntomas negativos y no los positivos son los que impactan mayormente en el funcionamiento en esquizofrenia (Rabinowitz et al., 2012; Rocca et al., 2014). Al observar que las pausas no comunicativas en el discurso se correlacionaron mayoritariamente con los síntomas positivos y que la literatura reporta que estos últimos no son los que explican en mayor medida la varianza en el funcionamiento global, es probable que este recurso lingüístico tampoco tenga

un impacto en el funcionamiento en esta población. De esta manera, es necesario tener en consideración que las pausas en el discurso corresponden a un elemento fino en el análisis lingüístico y en ningún caso deben considerarse el único componente afectado en el lenguaje de personas con diagnóstico de esquizofrenia. Por lo tanto, otros déficits lingüísticos sí podrían estar afectando el funcionamiento de los participantes de este estudio. A la vez, si bien no se explican las dificultades en el funcionamiento global debido a las pausas no comunicativas, podría ser que sí impacten en otras dimensiones, como en el funcionamiento social, pues al generarse interrupciones constantes en el acto comunicativo éste se vería afectado. Sería interesante abordar esta idea en una futura investigación, teniendo en consideración cuánto afectan realmente las pausas no comunicativas a la percepción del interlocutor.

En este análisis también se debe considerar el tamaño muestral, pues podría ser que al ampliar la muestra estos datos sigan siendo poco significativos o no exista relación entre las variables mencionadas.

#### *8.5 BDNF y pausas no comunicativas*

La pregunta de si los niveles de BDNF, que impactan directamente en la plasticidad cerebral, se correlacionan con el componente pragmático de las pausas en el discurso permanece abierta y se espera lograr un acercamiento a la respuesta una vez que se logre realizar el ELISA de las muestras de los participantes y se pueda reclutar al total de la muestra esperada. Sin embargo, en base a la literatura, es posible discutir una ciertos resultados esperables.

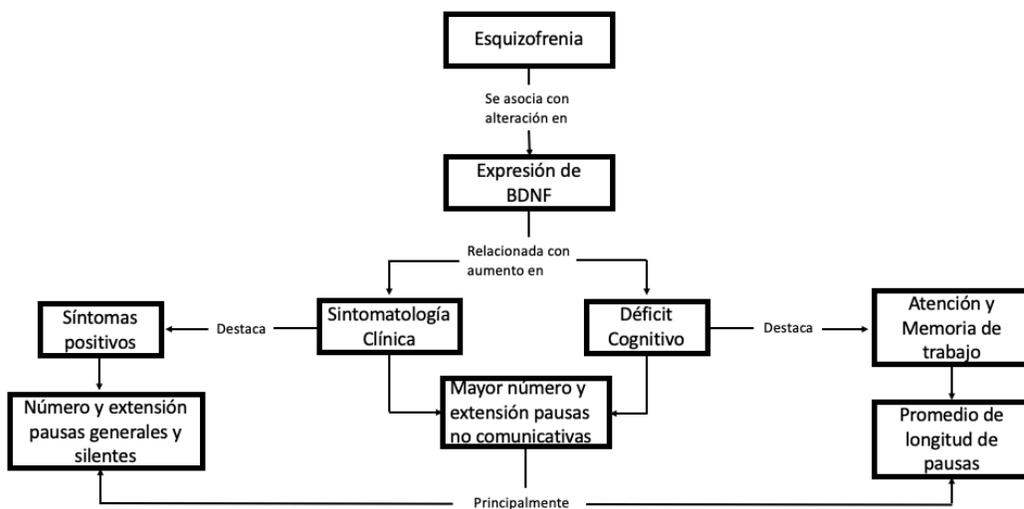
Teniendo en cuenta que el BDNF es una neurotrofina que regula la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal, no llama la atención que sea el blanco de múltiples investigaciones en

esquizofrenia, pues se ha postulado como un factor que podría estar implicado en la patogenia de este trastorno psiquiátrico (Man et al., 2018; Zhang et al., 2012). De la misma manera, el objetivo primario de esta investigación era ver si podría existir una relación entre BDNF y la producción de pausas no comunicativas en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Si bien no fue posible dar respuesta a esta interrogante, Rizos et al. (2008), encontraron que existiría una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de BDNF y los síntomas positivos y negativos reportados en las subescalas del PANSS, siendo la correlación más significativa entre BDNF y síntomas positivos ( $r=-.679$ ;  $p=.008$ ) (Rizos et al., 2008). En relación a ese resultado, es posible inferir que los pacientes con esquizofrenia que presenten una menor concentración de BDNF plasmático serán quienes demuestren mayores síntomas clínicos, tanto negativos como positivos. De esta manera, al extrapolar esos resultados al presente estudio, se esperaría encontrar que los participantes que mostraron un puntaje más alto en la escala de síntomas positivos presenten una menor concentración de BDNF plasmático. Teniendo en cuenta que estos sujetos fueron, además, quienes produjeron mayor número y longitud de pausas no comunicativas, menores niveles de BDNF podrían explicar, en parte, las dificultades en la fluidez verbal observadas en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

Sin embargo, los hallazgos que relacionan BDNF con alteraciones cognitivas no han sido consistentes. En ese sentido, se han visto reportes que muestran que un menor nivel de BDNF se relaciona con un peor rendimiento neurocognitivo en todas las funciones menos la habilidad visuoespacial, mientras que otros no encontraron relación entre las concentraciones de esta neurotrofina y las habilidades cognitivas (Carrasco et al., 2018). De esta manera, las relaciones entre las pausas no comunicativas observadas, tanto en número como tiempo, con el mejor

rendimiento en tareas de memoria diferida o visuoespaciales, no necesariamente se explicarían debido a un menor nivel en la concentración de BDNF, solo la correlación negativa encontrada entre la tarea de atención en el test MoCA con el promedio de duración de las pausas no comunicativas podría explicarse en base a las concentraciones de la neurotrofina estudiada. Para este análisis nuevamente es necesario tomar en consideración las limitaciones que presenta el MoCA como test neurocognitivo, pues al ser utilizado como herramienta de tamizaje, no logra entregar información recabada sobre el rendimiento cognitivo de cada dominio cognitivo.

Teniendo en consideración que la literatura reporta correlaciones negativas tanto entre BDNF y síntomas clínicos, como con alteraciones cognitivas principalmente de tipo atencionales y de memoria de trabajo; según los resultados obtenidos en este trabajo, quienes presenten menores niveles de BDNF se esperaría que hubieran presentado: mayor número de pausas  $\geq 2$  segundos, mayor promedio de duración de pausas y mayor longitud de pausas no comunicativas generales y silentes. Lo anterior se resume en un esquema propuesto para comprender de mejor manera estos resultados (Figura 13).



**Figura 13.** *esquema que representa la relación entre Esquizofrenia, BDNF, síntomas clínicos, cognitivos y pausas en el discurso.*

Cabe destacar que se ha estudiado que las concentraciones plásmáticas de BDNF varían a lo largo del día, siendo mayores durante la mañana y disminuyendo en la noche (Begliumini, Casarosa, Pluchino, Lenzi, Centofanti, Freschi, Pieri, A. Genazzani, Luisi, 2007). Por su parte, Molenjdijk y colaboradores (2012) postulan que existe variabilidad en la concentración plasmática de BDNF según la estación del año, aumentando significativamente en primavera-verano (Molendijk et al., 2012). El ciclo menstrual también produce estos cambios, observándose un aumento de BDNF en la fase preovulatoria (días 12-14 del ciclo) y en medio de la fase lútea (días 20-24 del ciclo), por lo que esta neurotrofina sería susceptible a variaciones de las hormonas sexuales (Begliumini et al., 2007). Para disminuir las posibilidades de varianza de la concentración de BDNF dada por factores como el ciclo circadiano, las muestras de sangre se tomaron relativamente a la misma hora del día para todos los participantes.

Si bien no fue posible el análisis de estas muestras para esta tesis, las muestras de plasma permanecen refrigeradas a la espera de poder ser analizadas.

### *8.6 Consideraciones finales*

El presente estudio tenía como finalidad responder a la pregunta de si existe relación entre las alteraciones prosódicas encontradas en el discurso de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (específicamente las pausas no comunicativas) con los niveles de BDNF plasmático de estos sujetos. Si bien aún no se puede dar respuesta debido a que por factores externos no fue posible realizar el ELISA de las muestras de plasma sanguíneo ni reclutar a la totalidad de pacientes, los resultados encontrados son alentadores en términos lingüísticos.

En ese sentido, todos los pacientes mostraron discurso altamente interrumpidos por pausas no comunicativas. A pesar de que la muestra consideró solo 7 participantes, el hecho de que la totalidad de la muestra produjera estas pausas podría sugerir que las alteraciones en la fluidez verbal serían un buen insumo en la evaluación neurocognitiva, tomando en cuenta además, que todos los pacientes deben exponerse a entrevistas psiquiátricas durante la fase diagnóstica. A la vez, se lograron establecer correlaciones significativas entre componentes cognitivos y síntomas clínicos con las pausas no comunicativas. Por supuesto que es necesario ser cautos en relación a los resultados, teniendo en cuenta la cantidad de sujetos, por lo que pueden tomarse como una tendencia.

De esta manera, en futuras investigaciones podría incorporarse una muestra más grande de participantes y ampliar la evaluación neurocognitiva para establecer si esta tendencia se

mantiene, manteniendo la utilización del PANSS como escala de medición de síntomas clínicos. De ser así, las pausas podrían ser un insumo económico y eficaz en la evaluación inicial de esquizofrenia, teniendo en cuenta que afectan el acto comunicativo. A la vez, esta investigación podría ampliarse a personas con riesgo de desarrollar esquizofrenia, a modo de medir si las pausas no comunicativas en el discurso pueden ser un factor predictor de esquizofrenia.

Al mismo tiempo, es necesario recordar que el lenguaje oral permite no solo responder a las necesidades básicas de cada individuo, sino que es la base de la interacción social. De esta manera, las alteraciones en el discurso impactan negativamente en la calidad de vida de las personas con esquizofrenia (Tan et al., 2014). Por lo tanto, así como se pueden proponer las pausas en el discurso como insumo diagnóstico, también se podría postular que este componente del lenguaje oral podría ser un blanco terapéutico, a modo de mejorar la comunicación y, a la vez, la calidad de vida en quienes presentan esquizofrenia.

## **9. Conclusiones**

La presente investigación tuvo como limitación principal que no fue posible alcanzar la meta para la muestra ni medir los niveles plasmáticos de BDNF de los pacientes que participaron. Sin embargo, a pesar ello fue posible encontrar resultados prometedores en relación a las pausas no comunicativas que generan los pacientes con esquizofrenia. En ese sentido, el discurso de los participantes mostró grandes dificultades en la fluidez verbal, las cuales se relacionaron a factores neurocognitivos y sintomáticos del cuadro. De esta manera, si bien los resultados deben ser tomados como tendencias por lo reducido de la muestra, pueden sugerir que las pausas serían un insumo adecuado para tener en consideración en la evaluación psiquiátrica.

Si bien aún queda abierta la interrogante en relación al BDNF, se esperaría encontrar que quienes generaron mayor cantidad y duración de pausas no comunicativas en el discurso, presenten menores niveles de BDNF, teniendo en cuenta que la literatura apunta a que la reducción en la concentración de esta neurotrofina se asocia a mayor sintomatología psiquiátrica, lo cual se encontró en estos pacientes.

## 10. Referencias

- Agarwal, S. M., Danivas, V., Amaresha, A. C., Shivakumar, V., Kalmady, S. V., Bose, A., ... Venkatasubramanian, G. (2015). Cognitive mapping deficits in schizophrenia: Evidence from clinical correlates of visuospatial transformations. *Psychiatry Research*, *228*(3), 304–311. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.096>
- Alpert, M., Kotsaftis, A., & Pouget, E. R. (1997). At Issue: Speech Fluency and Schizophrenic Negative Signs Downloaded from. *Schizophrenia Bulletin*, *23*, 171–177. Retrieved from <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/>
- Alpert, M., Pouget, E. R., Welkowitz, J., & Cohen, J. (1993). Mapping schizophrenic negative symptoms onto measures of the patient's speech: Set correlational analysis. *Psychiatry Research*, *48*(3), 181–190. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(93\)90070-W](https://doi.org/10.1016/0165-1781(93)90070-W)
- Angelucci, F., Brenè, S., & Mathé, A. A. (2005). BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular Psychiatry*, *10*(4), 345–352. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001637>
- Barker, P. A. (2009). Whither proBDNF? *Nature Neuroscience*, *12*, 105. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/nn0209-105>
- Begliomini, S., Casarosa, E., Pluchino, N., Lenzi, E., Centofanti, M., Freschi, L., Pieri, M., Genazzani, A., Luisi, S., Genazzani, A. (2007). Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Human Reproduction*, *22*(4), 995–1002.
- Bergman, H. F., Preisler, G., & Werbart, A. (2006). Communicating with patients with schizophrenia: Characteristics of well functioning and poorly functioning

communication. *Qualitative Research in Psychology*, 3(2), 121–146.

<https://doi.org/10.1191/1478088706qp047oa>

Bowie, C. R., Gupta, M., & Holshausen, K. (2011). Disconnected and underproductive speech in schizophrenia: Unique relationships across multiple indicators of social functioning.

*Schizophrenia Research*, 131(1–3), 152–156.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.014>

Carrasco, A., Nieto, R., Castillo, R., Corral, S., Bustamante, L., & Silva, H. (2018). Revisión actualizada de la relación BDNF, cognición y esquizofrenia/psicosis. *Revista de Psiquiatría Clínica* 56,(1-2), 15-27.

Cestero Mancera, A. M. (2015). Comunicación no verbal y comunicación eficaz. *ELUA*.

*Estudios de Lingüística Universidad de Alicante*, (28), 125–150.

<https://doi.org/10.14198/elua2014.28.05>

Delgado, C., Araneda, A., & Bahrens, M. I. (2019). Validación del instrumento Montreal

Cognitive Assesment en español en adultos mayores de 60 años. *Neurología*, 34(6), 376–385. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.013>

DeLisi, L. E. (2001). Speech disorder in schizophrenia: Review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language. *Schizophrenia Bulletin*,

27(3), 481–496. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006889>

Deo, A. J., Girgis, R., Brucato, G., & Kimhy, D. (2018). 6.1 Pro Brain-Derived Neurotrophic

Factor (BDNF) and Cognition in Individuals at Clinical High-Risk for Psychosis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57(10), S250.

<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.09.365>

- D'Introno, F., Del Teso, F., & Weston, R. (1995) Fonética y fonología actual del español. Cátedra, Madrid.
- Docherty, N. M. (2005). Cognitive impairments and disordered speech in schizophrenia: Thought disorder, disorganization, and communication failure perspectives. *Journal of Abnormal Psychology, 114*(2), 269–278. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.2.269>
- Docherty, N. M., McCleery, A., Divilbiss, M., Schumann, E. B., Moe, A., & Shakeel, M. K. (2013). Effects of social cognitive impairment on speech disorder in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 39*(3), 608–616. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs039>
- Durán, E., & Figueroa, A. (2009). Sobre el déficit pragmático en la utilización de pares adyacentes, por pacientes esquizofrénicos crónicos, y de primer brote. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria, 47*(4), 259–270.
- Epstein-Lubow, G., Hochstadt, J., Lieberman, P., & Kaplan, G. B. (2006). Speech production in schizophrenia: Preliminary data regarding voice onset time [2]. *Schizophrenia Research, 82*(2–3), 267–269. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.11.005>
- Favalli, G., Li, J., Belmonte-de-Abreu, P., Wong, A. H. C., & Daskalakis, Z. J. (2012). The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research, 46*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.09.022>
- Figueroa, A., & Martínez, C. (2019). Las pausas en personas con diagnóstico de esquizofrenia de primer episodio. *Pragmalinguística, (26)*, 88–108. <https://doi.org/10.25267/pragmalinguistica.2018.i26.05>
- Figueroa, A., Mendizábal, N., & Jimeno, N. (2019). *El deterioro de la fluidez verbal como marcador de déficit comunicativo primario en el primer episodio de Esquizofrenia.*

52(101), 780–803. <https://doi.org/10.4067/S0718-09342019000300780>

Gil, J. M. (2001). *Introducción a las teorías lingüísticas del siglo XX*. Ril Editores, Buenos Aires, Segunda Edición.

Green, M. J., Matheson, S. L., Shepherd, A., Weickert, C. S., & Carr, V. J. (2011). Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: A systematic review with meta-analysis.

*Molecular Psychiatry*, 16(9), 960–972. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.88>

Grice, P. (1975) "Lógica y Conversación". *La búsqueda del significado*, comp. Luis M. Valdés Villanueva, Madrid: Tecnos. 511-530.

Han, M., & Deng, C. (2018). BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neuroscience Letters*, (June), 0–1.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.10.015>

Hao, R., Qi, Y., Hou, D.-N., Ji, Y.-Y., Zheng, C.-Y., Li, C.-Y., ... Huang, Y. (2017). Corrigendum:

BDNF val66met Polymorphism Impairs Hippocampal Long-Term Depression by Down-Regulation of 5-HT<sub>3</sub> Receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11(October), 1–10.

<https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00351>

Ho, B. C., Andreasen, N. C., Dawson, J. D., & Wassink, T. H. (2007). Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1890–1899.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.05111903>

Jung, S., Lee, A., Bang, M., & Lee, S. H. (2019). Gray matter abnormalities in language processing areas and their associations with verbal ability and positive symptoms in first-episode patients with schizophrenia spectrum psychosis. *NeuroImage: Clinical*,

24(October), 102022. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102022>

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261–276.

<https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>

Keedy, S. K., Reilly, J. L., Bishop, J. R., Weiden, P. J., & Sweeney, J. A. (2015). Impact of Antipsychotic Treatment on Attention and Motor Learning Systems in First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(2), 355–365.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu071>

Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia Research*, *106*(2–3), 89–107. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.020>

Lewis, D. A., & Lieberman, J. A. (2000). Catching Up on Schizophrenia. *Neuron*, *28*(2), 325–334. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00111-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00111-2)

Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., & Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry*, *50*(11), 884–897.

[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01303-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01303-8)

Llisterri, J. (s. a.) Joaquim Llisterri, Materials docents, recerca i publicacions. Recuperado de: <http://liceu.uab.cat/~joaquim/>

Machuca, M. J., Listerri, J., & Ríos, A. (2015). *Las Pausas Sonoras y Los Alargamientos En Español: Un Estudio Preliminar*. *5*, 81–96.

<https://doi.org/https://doi.org/10.7203/Normas.5.6823>

- Man, L., Lv, X., Du, X. D., Yin, G., Zhu, X., Zhang, Y., ... Zhang, X. Y. (2018). Cognitive impairments and low BDNF serum levels in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *263*(November 2017), 1–6.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.034>
- Martínez Celdrán, E. (2003): El sonido en la comunicación humana. Introducción a la fonética, Octaedro, Barcelona, segunda edición revisada.
- McAllister, A. K. (2001). Neurotrophins and neuronal differentiation in the central nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *58*(8), 1054–1060.  
<https://doi.org/10.1007/PL00000920>
- Melinder, M. R. D., & Barch, D. M. (2003). The Influence of a Working Memory Load Manipulation on Language Production in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *29*(3), 473–485. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007020>
- Mitchelmore, C., & Gede, L. (2014). Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Research*, *1586*, 162–172.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.06.037>
- Molendijk, M. L., Haffmans, J. P. M., Bus, B. A. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W. J. H., Prickaerts, J., ... Elzinga, B. M. (2012). Serum BDNF Concentrations Show Strong Seasonal Variation and Correlations with the Amount of Ambient Sunlight. *PLoS ONE*, *7*(11), 1–7.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048046>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695–

699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

Nieto, R., Kukuljan, M., & Silva, H. (2013). BDNF and schizophrenia: From neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Frontiers in Psychiatry, 4*(JUN), 1–11.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00045>

Notaras, M., Hill, R., van den Busse, M. (2016). Dissecting a Genomic Role of BDNF in Schizophrenia and Psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry, 77*(February), e1039–e1041.

<https://doi.org/10.4088/JCP.15com10536>

Owen, M., Sawa, A., Mortensen, P. (2016). Schizophrenia. *Lancet, 388*, 86–97.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)

Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology, 37*(12),

1553–1561. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00141-5)

Piepmeier, A. T., & Etnier, J. L. (2014). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential mechanism of the effects of acute exercise on cognitive performance. *Journal of Sport and Health Science, 4*(1), 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2014.11.001>

Pillai, A., Kale, A., Joshi, S., Naphade, N., Raju, M. S. V. K., Nasrallah, H., & Mahadik, S. P.

(2010). Decreased BDNF levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: Correlation with plasma BDNF and psychopathology. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 13*(4), 535–539.

<https://doi.org/10.1017/S1461145709991015>

Pruunsild, P., Kazantseval, A., Aid, T., Palm, K., & Timmusk, T. (2007). Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters.

*Genomics*, 90(3), 397–406. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.004>

Rabinowitz, J., Levine, S. Z., Garibaldi, G., Bugarski-Kirola, D., Berardo, C. G., & Kapur, S.

(2012). Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of CATIE data. *Schizophrenia Research*, 137(1–3), 147–150.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.015>

Rebollo, L. (1997). Pausas y ritmo en la lengua oral. Didáctica de la pronunciación. *El Español*

*Como Lengua Extranjera: Del Pasado Al Futuro. Actas Del VIII Congreso Internacional de La Asociación Para La Enseñanza Del Español Como Lengua Extranjera. Alcalá de*

*Henares, 17-20 de Septiembre de 1997, (1997), 667–676. Retrieved from*

[http://cvc.cervantes.es/ensenanza/biblioteca\\_ele/asele/pdf/08/08\\_0665.pdf](http://cvc.cervantes.es/ensenanza/biblioteca_ele/asele/pdf/08/08_0665.pdf)

Rizos, E. N., Rontos, I., Laskos, E., Arsenis, G., Michalopoulou, P. G., Vasilopoulos, D., ...

Lykouras, L. (2008). Investigation of serum BDNF levels in drug-naive patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(5),

1308–1311. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.04.007>

Rocca, P., Montemagni, C., Zappia, S., Piterà, R., Sigaudò, M., & Bogetto, F. (2014). Negative

symptoms and everyday functioning in schizophrenia: A cross-sectional study in a real world-setting. *Psychiatry Research*, 218(3), 284–289.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.018>

Ross, C., Margolis, R., Reading, S., Pletnikov, M., & Coyle, J. (2006). Neurobiology of

Schizophrenia. *Neuron*, 52(1), 139-153.

Slachevsky Ch., A., Pérez J., C., Silva C., J., Orellana, G., Prenafeta, M. L., Alegria, P., & Peña G.,

M. (2005). Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y

- métodos de evaluación. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria*, 43(2), 109–121.
- Tan, E. J., Thomas, N., & Rossell, S. L. (2014). Speech disturbances and quality of life in schizophrenia: Differential impacts on functioning and life satisfaction. *Comprehensive Psychiatry*, 55(3), 693–698. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.10.016>
- Thakkar, K. N., & Park, S. (2010). Empathy, schizotypy, and visuospatial transformations. *Cognitive Neuropsychiatry*, 15(5), 477–500. <https://doi.org/10.1080/13546801003711350>
- Ubilla, H. M., & Munita, M. G. (2012). Análisis pragmático de las máximas Griceanas en textos orales y escritos. *Literatura y Linguística*, (26), 229–246. <https://doi.org/10.29344/0717621x.26.46>
- Vicario-Abejón, C., Owens, D., McKay, R., & Segal, M. (2002). Role of neurotrophins in central synapse formation and stabilization. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(12), 965–974. <https://doi.org/10.1038/nrn988>
- Zellner, B. (1994). Pauses and the Temporal Structure of Speech. *Fundamentals of Speech Synthesis and Speech Recognition*, 41–62.
- Zhang, X. Y., Chen, D. C., Tan, Y. L., Tan, S. ping, Luo, X., Zuo, L., & Soares, J. C. (2016). BDNF polymorphisms are associated with schizophrenia onset and positive symptoms. *Schizophrenia Research*, 170(1), 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.009>
- Zhang, X. Y., Liang, J., Chen, D. C., Xiu, M. H., De Yang, F., Kosten, T. A., & Kosten, T. R. (2012). Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 222(2), 277–284. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2643-y>

Zweifel, L. S., Kuruvilla, R., & Ginty, D. D. (2005). Functions and mechanisms of retrograde neurotrophin signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(8), 615–625.

<https://doi.org/10.1038/nrn1727>