

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**“ PROMINENCIA Y EXPLORACIÓN VISUAL EN
PERSONAS AFECTADAS CON ESQUIZOFRENIA ”**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
BIOMÉDICAS**

ROCÍO VERÓNICA MAYOL TRONCOSO

**Directores de Tesis: Prof. Dr. Pedro Maldonado A.
Prof. Dr. Pablo Gaspar R.**

2018

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

**INFORME DE APROBACION TESIS DE
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMEDICAS**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas presentada por la candidata

ROCÍO VERÓNICA MAYOL TRONCOSO

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **Doctor en Ciencias Biomédicas** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 24 de Enero de 2018.

Prof. Dr. Pedro Maldonado
Director de Tesis

Prof. Dr. Pablo Gaspar
Director de Tesis

COMISION INFORMANTE DE TESIS

PROF. DR. CAROLINA DELGADO

PROF. DR. EUGENIO RODRIGUEZ

PROF. DR ALEJANDRA ARMIJO

PROF. DR. PAUL DELANO
Presidente Comisión de Examen

DEDICATORIA

**A mi hermosa familia, Juan José , Rayen y el pequeño Julián que sin nacer todavía,
me ha acompañado a finalizar este viaje..**

AGRADECIMIENTOS

Primero quiero agradecer a la vida por permitirme escribir estas palabras ..

Agradezco a Juan José mi compañero de vida quien fue mi gran ayuda en los momentos difíciles, apoyo incondicional para mi y nuestra hija.

A mi maravillosa hija que me enseña todos los días cosas nuevas de mí y de la vida.

A Julián que sin nacer todavía me acompañó siempre alegre y tranquilo a finalizar este proceso.

A mis tutores Pedro Maldonado y Pablo Gaspar quienes han sido unos verdaderos mentores. Pedro gracias por el apoyo incondicional, por las sabías palabras en los momentos difíciles y por siempre confiar en mí. Pablo, trabajar contigo ha sido increíble, tu calidad humana es única, excelente amigo, jefe, persona, muchas gracias.

Agradezco a mis compañeros de laboratorio psiquislab con los que comparto día a día, gracias a ellos este quehacer se vive con alegría y está lleno de gratos momentos. En especial quiero agradecer a Belén, Sebastián, Rolando, Camila, a las dos Alicia (pucha que me hacen reír), Francisca, Diego y Paulina, por su compañía, enseñanzas y compañerismo.

A mis compañeros de Neurosistemas por su buena onda y por el grato ambiente que mantienen, en especial quiero mencionar a Marcelo Aguilar, Sergio Vicencio, Christ Devia, Enzo Brunetti, Pepe Egaña, Pablo Burgos, Gonzalo Varas, Gonzalo Rivera, Julio Torres, Rodrigo Montefusco, Roberto Verdugo, Jonathan Wimmer, Ana Campos, Claudia Acevedo, Daniel Rojas, Hachi Manzur, Samuel Madariaga, Andrea Helo, Cecilia Babul y Christian López, a todos ellos muchas gracias por darme la fuerza para continuar en este camino, por escucharme, por ayudar a sacar las piedras que se presentaron y por llenar mis días de mucho cariño y enseñanzas.

A Cecilia Carter por tu cariño, tiempo y dedicación.

A mi madre, sin ella nada de esto sería posible, gracias por impulsar cada paso que he realizado, por entenderme y por ser un gran apoyo. A su compañero Nelson quien en silencio siempre está atento y presente para ayudar y entregar cariño.

A mi hermana Katia por ser mi amiga y ser siempre incondicional.

A mi Padre quién me motiva a seguir mejorando, por creer y apoyarme en los momentos difíciles.

A mis primos Mayol y Troncoso con ellos aprendí que la mejor aula de clases está en el patio, la mejor investigación es el juego que se está creando y por ser los mejores amigos que podría tener.

A mi tía Vero por mostrarme un hermoso mundo lleno de arte y sabiduría que a veces uno olvida entre los números y datos.

A Michele por ayudar a rearmarme y rearmar mi historia.

Agradezco al Dr. Silva por darme un espacio en su equipo de trabajo y por ayudarme a crecer en el área clínica, por su calidad humana y sabiduría, a Rodrigo Nieto por su apoyo y confianza, Álvaro Langer por invitarme a ser parte de su proyecto y con eso, sin saberlo, abrir un mundo de posibilidades para mi. Al equipo infanto juvenil por su cariño y enseñanzas.

A Antígona Martínez por haberme recibido en su laboratorio y junto con ello abrir oportunidades de conocimiento tanto en ciencia como en la vida, gracias por toda tu generosidad.

Agradezco a mis amig@s, tías, tíos, a quienes no están en este momento y

estuvieron en este camino, me siento muy afortunada de estar rodeada de personas maravillosas, a quienes han aportado para que este trabajo haya podido concluir y sobre todo por los aprendizajes de vida que he logrado en este andar.

A todos muchas gracias...

Índice de contenidos

Índice de contenidos	6
Índice de Figuras	8
Índice de Tablas	9
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN	12
1. Exploración visual en pacientes afectados con esquizofrenia	14
2. Atención de arriba a abajo (Top- Down) versus atención de abajo a arriba (Bottom-Up)	19
3. Áreas prominentes	22
4. Actividad electroencefalográfica y procesamiento visual en esquizofrenia	27
HIPÓTESIS	31
OBJETIVOS GENERALES	31
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
MATERIALES Y MÉTODOS	32
Sujetos	32
Condición experimental	32
Tarea	33
Estímulos	35
Análisis de datos	38
1) Test W.A.I.S III versión abreviada:	38
2) Movimientos oculares:	38
3) Electroencefalograma (EEG):	39
fERP según la dosis de antipsicótico utilizado en las personas afectadas con esquizofrenia:	42
Análisis estadístico	44
1) Análisis estadístico de los Movimientos oculares:	44
2) Análisis estadístico de los Potenciales relacionados a evento (ERP):	45
3) Análisis estadístico de los Potenciales relacionados a la fijación (fERP):	45
4) Análisis estadístico de cartas tiempo - frecuencia:	46
Resultados	47
Movimientos Oculares:	48
a) Número total de fijaciones en cada condición:	49
b) Número de fijaciones en el área prominente:	51

c) Duración de todas las fijaciones:	53
d) Duración de las fijaciones en el área prominente:.....	54
e) Porcentaje de fijaciones donde se observó el área prominente en cada condición:	55
1) Porcentaje de fijaciones en la región cromática:	55
2) Porcentaje de fijaciones en la región de las caras:	57
3) Porcentaje de fijaciones en la región que varía la luminancia:	58
Resultados electroencefalográficos (EEG):.....	59
a) Potencial relacionado a evento (ERP):.....	60
1) ERP categoría Cromática:	60
2) ERP categoría Caras:.....	61
4) ERP categoría Sin prominencia:	61
4) ERP categoría Luminancia:.....	62
b) Potencial relacionado a la fijación (fERP):.....	63
1) fERP en la Categoría Cromática :	63
2) fERP en la categoría sin prominencia:	65
3) fERP en la categoría Caras:.....	66
4) fERP en la categoría Lumínica:	67
c) Resultados de fERP según la equivalencia de Clorpromazina.....	69
1) fERP categoría Cromática según la equivalencia de Clorpromazina utilizada:	69
2) fERP categoría Sin prominencia según la equivalencia de Clorpromazina utilizada:	71
3) fERP categoría Lumínica según la equivalencia de Clorpromazina utilizada:	73
d) Análisis de tiempo-Frecuencia:	75
1) Tiempo - frecuencia categoría cromática:	75
2) Tiempo - frecuencia categoría Sin prominencia:	77
3) Tiempo frecuencia categoría Lumínica:.....	78
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	80
PROYECCIONES	87
REFERENCIAS	88
ANEXOS	97

Índice de Figuras

Figure 1. Ejemplo de exploración visual.	15
Figure 2. Exploración visual de personas afectadas con esquizofrenia en comparación con otros trastornos y sujetos controles sanos.	16
Figure 3. Exploración visual de una persona afectada con esquizofrenia (izquierda) y un sujeto control sano (derecha).	17
Figure 5. Imagen del dispositivo de seguimiento ocular Eye-Link II que fue utilizado en el estudio.	33
Figure 6. Ejemplo de la tarea que se realizó en ambos grupos.	34
Figure 7. Diagrama esquemático para el modelo de Itti y Koch.	37
Figure 9. Número de fijaciones realizadas por ambos grupos en cada condición.	51
Figure 10. Número de fijaciones realizadas por ambos grupos en el área destacada.	52
Figure 11. Mediana de tiempo de duración de las fijaciones en cada categoría para ambos grupos.	53
Figure 12. Mediana de tiempo de duración de las fijaciones en el área destacada.	55
Figure 13. Porcentaje de fijaciones realizadas en la región de interés cromática.	56
Figure 15. Porcentaje de fijaciones realizadas en la categoría lumínica según la posición de la fijación realizada en la imagen.	59
Figure 16. ERP en la categoría Cromática.	60
Figure 17. ERP en la categoría Caras.	61
Figure 18. ERP en la categoría Sin prominencia.	62
Figure 19. ERP en la categoría Luminancia.	63
Figure 20. Potencial relacionado a la fijación (fERP) en la categoría cromática.	63
Figure 21. Correlación entre actividad previa al inicio de la fijación y la amplitud máxima posterior al inicio de la fijación en la categoría cromática.	64
Figure 22. fERP en la categoría Sin prominencia.	65
Figure 23. Correlación entre actividad previa al inicio de la fijación y la amplitud máxima posterior al inicio de la fijación en la categoría sin prominencia.	66
Figure 24. fERP en la categoría Caras.	67
Figure 25. fERP en la categoría lumínica.	68
Figure 26. Correlación entre actividad previa al inicio de la fijación y la amplitud máxima posterior al inicio de la fijación en la categoría lumínica.	69
Figure 27. fERP en la categoría cromática en el grupo de pacientes que tomaban 100-200 mg de Clorpromazina, con el grupo de 300-600 mg de Clorpromazina.	70
Figure 28. Correlación entre Clorpromazina y fERP en los tiempos donde se observaron diferencias significativas en la categoría cromática.	71
Figure 29. fERP en la categoría Sin prominencia en el grupo con equivalencia en Clorpromazina de 100- 200 mg y 300-600 mg.	72
Figure 31. fERP en la categoría lumínica según los miligramos equivalencia de Clorpromazina.	74
Figure 32. Correlación entre Clorpromazina y fERP en los tiempos donde se observaron diferencias significativas en la categoría lumínica.	75
Figure 33. Análisis tiempo - frecuencia en la categoría Cromática.	76
Figure 34. Análisis tiempo - frecuencia en la categoría sin prominencia.	77
Figure 35. Análisis tiempo - frecuencia en la categoría lumínica.	78

Índice de Tablas

Table 1.Equivalencia de antipsicóticos.	43
Table 2 Resultados Test W.A.I.S versión abreviada.	48

RESUMEN

El espectro Esquizofrenia es un trastorno mental severo y crónico que afecta alrededor de 0.7% de la población mundial y corresponde a una de las enfermedades mentales más invalidantes dado que se inicia en etapas precoces del ciclo vital. Hasta la actualidad no existe un tratamiento que logre la remisión absoluta de la enfermedad.

Se ha reportado que las personas afectadas con esquizofrenia presentan una exploración visual restringida caracterizada por un menor número de fijaciones y sacadas en comparación con las personas controles sanos, lo que se ha propuesto como un potencial biomarcador característico de la enfermedad. Sin embargo, se desconoce si ésta exploración visual restringida y atípica es generada por mecanismos de procesamiento *top-down*, como expectativas y conocimientos previos de los objetos, o si mecanismos *bottom-up*, como las características de las imágenes estarían influyendo en la exploración.

La siguiente investigación tiene como objetivo principal comprobar si las personas afectadas con esquizofrenia presentan alteraciones en los mecanismos bottom-up para observar elementos prominentes de una imagen para así comprender mejor los mecanismos neuronales de bajo nivel que se ven afectados en este grupo.

Se propone la hipótesis que la disminución de la respuesta atencional visual evocada por la prominencia de estímulos visuales en pacientes afectados con esquizofrenia contribuye a la reducción de la exploración visual en estos pacientes.

Para probar la hipótesis se estudió la conducta visual en personas que no presentaban una patología psiquiátrica o alguna patología que los imposibilitara para observar imágenes libremente y se comparó con un grupo de personas afectadas con esquizofrenia (EQZ). A ambos grupos se les presentó tres tipos de estímulos: imágenes con

un área prominente cromática, imágenes con un área prominente que cambia de luminancia y que aparece como un parpadeo, imágenes con escenas que contienen caras e imágenes sin áreas prominentes (imágenes controles). Se analizó la conducta visual de cada grupo considerando el número y duración de fijaciones y sacadas, además de la amplitud de la sacada en las regiones prominentes y en toda la imagen.

Se encontró que las personas afectadas con esquizofrenia miraban las áreas prominentes cromáticas por más tiempo y en fijaciones posteriores a la presentación del estímulo (en promedio a partir de la tercera fijación) en comparación con el grupo control (GC) que miraba por menos tiempo el área prominente y lo hacía en las primeras dos fijaciones, además se observó que en las imágenes que contenían caras el grupo EQZ miraba más tardíamente la zona de caras en comparación con el GC. Las imágenes con cambios en la luminancia no presentaron diferencias entre los grupos.

Adicionalmente se analizó la actividad cerebral, específicamente la actividad relacionada a un evento: Potenciales relacionados a evento (ERP), actividad relacionada a la fijación (fERP) y análisis tiempo frecuencia relacionado con el inicio de la fijación. Los resultados obtenidos mostraron que no hay diferencias significativas en el ERP, sin embargo, se encontró una disminución en la amplitud del fERP en el grupo de pacientes afectados con esquizofrenia en todas las categorías menos en caras, además se observaron diferencias significativas en la banda Beta entre los 50- 100 ms y 200-250 ms.

Los resultado de esta tesis sugieren que alteraciones en el procesamiento sensorial *bottom –up* se relacionan con el procesamiento *top – down* lo que contribuiría a los déficits cognitivos como en funciones ejecutivas, atención y memoria de trabajo encontrados en esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN

El espectro Esquizofrenia (EQZ) es una enfermedad severa que afecta alrededor de 0.7% de la población mundial e impacta negativamente sobre el funcionamiento personal, social y laboral de las personas que la padecen. Tiene un carácter crónico y no existe hasta ahora un tratamiento que logre la remisión absoluta de la enfermedad (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). Alrededor del 80% de los casos de pacientes afectados con esquizofrenia presentan dificultades en la vida social y laboral con disminución de la esperanza de vida de aproximadamente 20 años debido a complicaciones médicas. Además alrededor del 10% de las personas afectadas con esquizofrenia cometen suicidio (Tiihonen et al., 2009).

La literatura reciente (McDowell, Dyckman, Austin, & Clementz, 2008; McGrath et al., 2008; Newton-Howes, Tyrer, Moore, & Nur, 2007) ha procurado caracterizar la prevalencia, el grado y la naturaleza de los trastornos cognitivos o neuropsicológicos en la esquizofrenia, pero aún persisten múltiples interrogantes sobre los mecanismos neurobiológicos que subyacen en esta enfermedad y su contribución al desarrollo de problemas de adaptación psicosocial de estas personas.

En Chile la incidencia de la esquizofrenia se puede calcular en 12 casos nuevos por cada cien mil habitantes por año. Además la esquizofrenia y otras psicosis, son responsables del 1,87% del total de años de vida perdidos por muerte prematura y discapacidad en Chile. Si consideramos el indicador de los años de vida saludable (AVISA), esta enfermedad ocupa el lugar número 14 dentro de las 100 enfermedades más importantes del país (De Salud, 2017). En lo referente a enfermedades psiquiátricas, ocupa el tercer lugar de importancia después del alcoholismo y la depresión. Su máxima

incidencia se da entre los 15 y los 25 años en los hombres; y entre los 25 y los 35 años en las mujeres (De Salud, 2017).

Existen un amplio espectro sintomatológico presente en esta enfermedad, por ejemplo: a) Síntomas positivos o psicóticos como alucinaciones, delirios y desórdenes del pensamiento, b) síntomas negativos como desordenes en la interacción social, motivación, expresión de afecto, alteración para experimentar placer y para hablar espontáneamente. c) Síntomas de déficit cognitivo como alteraciones de funciones ejecutivas, atención, memoria de trabajo y funcionamiento general del intelecto, d) alteraciones en cognición social, alteraciones en reconocimiento de la expresión facial y teoría de la mente y e) síntomas motores como síntomas catatónicos, mutismo, rigidez, flexibilidad cética, estupor o agitación catatónica. Según el DSM- V existen al menos cinco síntomas que pueden estar presentes en esta enfermedad, estos son: Ideas delirantes y alucinaciones (síntomas positivos), lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado y síntomas negativos como por ejemplo aplanamiento afectivo o abulia (Tandon R, Gaebel W, Barch D, Bustillo J, Gur R, Heckers S, Malaspina D, Owen M, Schultz S, Tsuang M, Van Os J, 2013).

Una medida psicofisiológica propuesta como marcador en esquizofrenia han sido los movimientos oculares, ya que proporcionan una medida directamente observable de orientación visual y la existencia de sesgos atencionales. En observadores sanos, los patrones de los movimientos oculares no son aleatorios. Más bien, están sujetos a la influencia de una serie de variables, incluyendo las propiedades físicas y semánticas de la imagen y las demandas de la tarea visual (Beedie, Clair, & Benson, 2011). Hace más de 80 años Diefendorf y Dogde divulgaron que el seguimiento ocular estaba deteriorado en la esquizofrenia. Posteriormente esta observación se ha replicado numerosas veces

(Bestelmeyer et al., 2006; Dowiasch et al., 2016; Hong et al., 2009; Kallimani et al., 2009; Klein & Ettinger, 2008a; Kojima et al., 1992; Mitropoulou et al., 2011; Suzuki et al., 2009). Las personas afectadas con esquizofrenia muestran varias anormalidades cuando están concentrados en la acción de mirar un objeto, por ejemplo no pueden alinear bien su mirada con la velocidad del blanco (Jansen, Onat, & Konig, 2009) . También muestran intrusión de movimientos sacádicos cuando deberían realizar un seguimiento visual homogéneamente liso. Varios otros estudios han explorado ésta alteración durante los movimientos oculares sacádicos voluntarios, en este paradigma, las personas son instruidas para que realicen una sacada voluntaria hacia un objetivo (prosacadas) o a una dirección opuesta a la ubicación de destino (antisacadas) (Jaafari et al., 2011). Estos estudios concluyen que las personas afectadas con esquizofrenia tienen problemas en la ejecución de antisacadas, estos errores ocurren cuando los participantes no logran inhibir una sacada reflexiva antes de hacer la sacada correcta (Hutton, 2008). Además presentan significativamente mayor número de errores antisacádicos, mayor latencia en las respuestas y auto-correcciones (Curtis, Calkins, Grove, Feil, & Iacono, 2001; Kallimani et al., 2009; Mazhari et al., 2011).

1. Exploración visual en pacientes afectados con esquizofrenia

Durante la exploración visual se observan patrones de la trayectoria visual que están compuestas por sucesivos periodos donde la mirada se mantiene (fijación). Las fijaciones permiten localizar las áreas más destacadas (prominentes) de la escena que se concentran en la fovea, además proporciona al sistema visual información de alta agudeza, mientras que la información menos detallada se recoge por los campos de la retina parafoveales y periféricos (Beedie et al., 2011). Otro patrón de la trayectoria visual son los movimientos rápidos (sacadas) estos movimientos reflejan programación del actor motor,

capacidad para ejecutar secuencias sacádicas y control oculomotor fino. En personas, sin patologías asociadas, se ha observado que estos movimientos son voluntarios, es decir, la persona en una ventana de tiempo muy rápida selecciona el área de la imagen que observará, dicha selección está determinada por diferentes factores, entre ellos es posible mencionar: los atributos físicos de la imagen como luminancia, contraste y orientación, así como también factores atencionales y demanda de la tarea, además los movimientos oculares proveen de información directa observable de la orientación visual. Diferentes estudios (Benson, Leonards, Lothian, St Clair, & Merlo, 2007; Streit, Wölwer, & Gaebel, 1997) han demostrado que existe una exploración visual restringida en personas que padecen de esquizofrenia en comparación con las personas que no padecen la enfermedad, en términos de sacadas más pequeñas y un menor número de movimientos sacádicos (Figura 1). Sin embargo, este tipo de análisis no aportan información sobre si los pacientes e individuos sanos exploran características similares en una escena con respecto a su contenido semántico o de sus propiedades físicas (Sprenger et al., 2013)

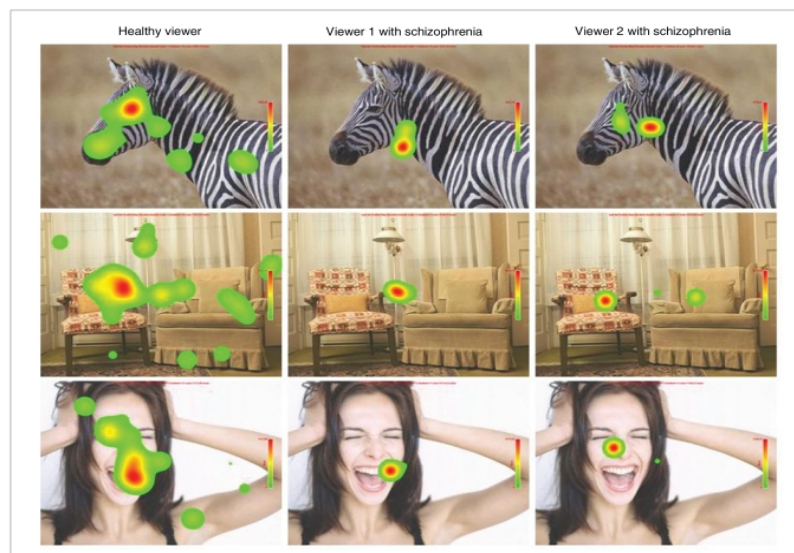


Figure 1. Ejemplo de exploración visual.

Patrón de exploración visual de dos personas que tienen el diagnóstico de esquizofrenia (columnas a la derecha) y un sujeto control sano (columna izquierda), se observa que los pacientes tienen un patrón de exploración visual concentrada principalmente en el centro de la imagen, mientras que los sujetos controles exploran diferentes partes de la imagen.

Suzuki y colaboradores (Suzuki et al., 2009) estudiaron los movimientos oculares en personas afectadas con esquizofrenia, desórdenes del ánimo, desorden neurótico y sujetos controles sanos. La tarea consistía en observar libremente una figura con forma de S (Figura 2). Este método es llamado “test de exploración de movimientos oculares” y obtuvieron como resultado que las personas afectadas con esquizofrenia presentaban una exploración visual restringida característica, donde presentaban menor número de fijaciones y sacadas más cortas, lo que les permitió discriminar entre personas afectadas con esquizofrenia, personas sin la enfermedad y personas que presentaban otras enfermedades psiquiátricas, con una sensibilidad de 73.3% y una especificidad de 79.2%.

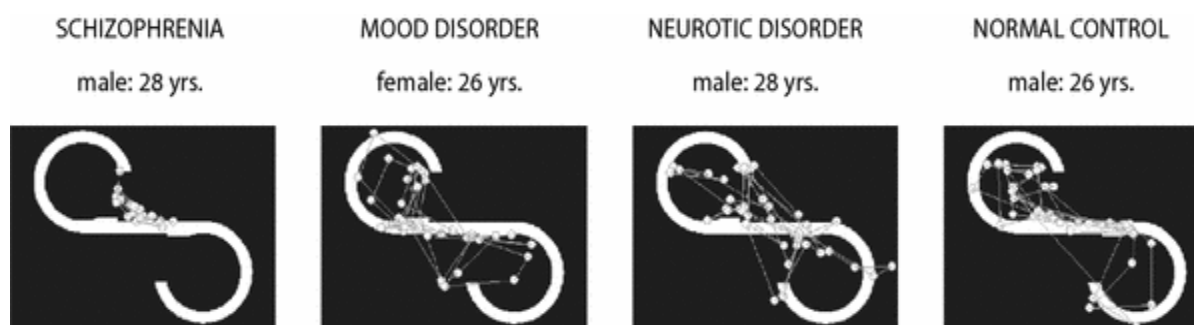


Figure 2. Exploración visual de personas afectadas con esquizofrenia en comparación con otros trastornos y sujetos controles sanos.

Las fijaciones fueron menos frecuentes y las sacadas más cortas en las personas afectadas con esquizofrenia en comparación con los otros grupos en el test de exploración de movimientos oculares.

También se han observado alteraciones en la interpretación de la expresión facial

en esquizofrenia (Butler et al., 2009). Personas afectadas con esquizofrenia presentan una disminución de la activación cerebral durante la discriminación visual en áreas frontales, temporales, parieto-occipital y áreas subcorticales asociadas con el funcionamiento ejecutivo y el procesamiento de información visual y emocional (Delerue & Boucart, 2013; Delerue, Lapr evote, Verfaillie, & Boucart, 2010) Existen anomalías en el procesamiento de descriptores faciales de una emoción que son reflejados en una reducida exploración de caras. Los sujetos controles tienden a fijar en las características más prominentes de una cara como los ojos, nariz y boca, mientras que las personas afectadas con esquizofrenia realizan un menor número de fijaciones que los sujetos controles en las características faciales prominentes, además realizan una menor exploración cuando ven caras neutrales (figura 3) y en expresiones específicas como felicidad, tristeza y enojo (Delerue et al., 2010).

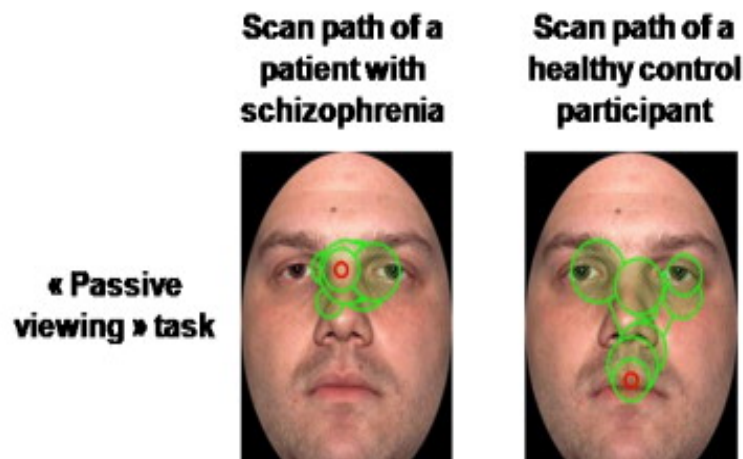


Figure 3. Exploración visual de una persona afectada con esquizofrenia (izquierda) y un sujeto control sano (derecha).

Cuando los sujetos realizan la exploración visual sin instrucción (observación pasiva) los sujetos controles observan los ojos, nariz y boca, mientras que las personas afectadas con esquizofrenia fijan la exploración en el centro de la imagen.

Algunas áreas cerebrales que participan en la exploración visual son la red fronto-

parietal, que está involucrada en las sacadas intencionales y en la realización de la exploración visual, también el campo ocular frontal (en inglés: *frontal eye field*), que recibe inputs de la corteza visual estriada y participa en la activación y mantención de la sacada, además permite la transformación de las decisiones cognitivas en señales motoras para fijar la mirada en una ubicación específica de la imagen.

La decisión y motivación para la preparación y la realización de estos movimientos sacádicos son controlados por la corteza cingulada posterior. Los campos oculares parietales participan en la atención visual y la selección de objetivos. Los campos oculares suplementarios (en inglés: *supplementary eye fields*) reciben la información de movimiento y ubicación espacial sobre características de la imagen a través de la vía visual dorsal y prepara las secuencias motoras para la realización de la sacada. La inhibición de la sacada durante la fijación y la predicción son dirigidas por la corteza prefrontal dorsolateral (Beedie et al., 2011).

Algunos estudios realizados en un ambiente más ecológico, donde los sujetos exploran imágenes naturales libremente, mostraron que las personas afectadas con esquizofrenia presentan una exploración visual atípica caracterizada por una exploración focalizada preferentemente en el centro de la imagen y por la realización de un menor número de fijaciones y sacadas, que los sujetos controles-sanos (Beedie et al., 2011).

Egaña y colaboradores (Egaña et al., 2013) reportaron que cuando se consideran el número, la duración de fijaciones y sacadas, existen diferencias entre los sujetos controles sanos y las personas afectadas con esquizofrenia, pero cuando se incluye en el análisis las microsacadas, que son movimientos de poca amplitud y que son completamente imperceptibles en condiciones normales, no existen diferencias significativas en el número y duración de fijaciones y sacadas entre sujetos controles sanos y personas afectadas con

esquizofrenia, concluyendo que las personas que padecen la enfermedad no presentan alteraciones en los movimientos oculares básicos si no que las alteraciones estarían en mecanismos neuronales de alto nivel.

Finalmente los movimientos oculares han sido utilizados como una medida de evaluación donde los observadores estaban dirigiendo su atención. Este método se basa en la teoría pre-motora de la atención (Rizzolatti, Riggio, Dascola, & Umiltá, 1987), lo que sugiere que los movimientos oculares y la atención son impulsados por los mismos mecanismos internos.

2. Atención de arriba a abajo (Top- Down) versus atención de abajo a arriba (Bottom-Up)

La atención *top-down* (En el trabajo se utilizará la sigla en inglés *top-down* para hacer referencia a los procesos de arriba a abajo) se refiere a la ubicación voluntaria de la atención en ciertas características, objetos o regiones de un espacio determinado. Los sujetos pueden decidir atender a pequeñas regiones en la esquina superior izquierda de un objeto u observar toda el área de un color determinado que posee el objeto. Por otro lado la atención no sólo es dirigida voluntariamente, las áreas prominentes de los estímulos pueden atraer la atención incluso si la persona no tiene intenciones de atender al estímulo. En el dominio visual, alguien puede estar buscando objetos rojos, pero la aparición inesperada de un objeto de otro color puede desviar la atención del tema, este tipo de atención es conocida como atención *bottom-up* (En el trabajo se utilizará la sigla en inglés *bottom-up* para hacer referencia a los procesos de abajo a arriba) (Pinto, van der Leij, Sligte, Lamme, & Scholte, 2013) . Existen importantes diferencias entre estos dos tipos de atención, la atención *top-down* está relacionada con la atención endógena o sostenida y la

atención *bottom-up* lo está con la atención exógena o transiente (Carrasco, 2011). En personas afectadas con esquizofrenia se ha encontrado que la atención *top-down* se encuentra disminuida en tareas oddball, en la cual los participantes deben responder a un estímulo infrecuente que está inserto en una secuencia de estímulos que presentan una frecuencia determinada (Cook, Barbalat, & Blakemore, 2012). Diversas teorías proponen que alteraciones de los mecanismos *top-down* estarían relacionados con dificultades en integrar nueva información. Además habría un desequilibrio entre las expectativas previas y la nueva evidencia sensorial que podría dar como resultado un procesamiento sensorial atípico.

Los estímulos visuales se pueden analizar y caracterizar mediante diversas propiedades básicas. Existe evidencia de que propiedades del estímulo visual (como luminosidad, contraste, color, bordes, movimiento), son procesadas en diferentes sectores del sistema visual y se pueden analizar o extraer de forma sistemática de las imágenes (Livingstone & Hubel, 1987). Treisman, a inicios de los 80', planteó que existirían dos sistemas para la búsqueda visual. En el primero una propiedad visual que distingue al objetivo de los distractores haciéndolo “emerger” rápidamente (“pop-up”), por lo tanto la búsqueda es más fácil, pre-atencional (no requiere distribuir recursos de procesamiento) y en paralelo. El segundo sistema, que debe diferenciar un objeto por más de una característica, requeriría recursos atencionales y se desplegaría de forma serial (Treisman, 1980). Dada la capacidad atencional y de agudeza visual limitada del sistema visual, el procesamiento pre-atencional en paralelo de propiedades básicas de los estímulos podría servir de adelanto a la selección posterior. Permitiría elegir, de forma inicial o en ausencia de una tarea específica, los sectores a donde dirigir la atención y la mirada. Este proceso es

la base del modelo de prominencia (mapa de prominencia) para el procesamiento y selección visual. Este mapa de “prominencia”, determina qué lugares destacan frente al resto y guiaría pre-atencionalmente la exploración. Esta hipótesis de prominencia data de 1985 (Koch & Ullman, 1987), la implementación computacional (Itti & Koch, 2000, 2001) y las sucesivas pruebas de diferentes variaciones se han realizado en los últimos años (Canosa, 2009; Einhä et al., n.d.; Henderson, 2003; Parkhurst, Law, & Niebur, n.d.; Tatler, Baddeley, & Gilchrist, n.d.).

Diferentes estudios han reportado que los pacientes afectados con esquizofrenia tienen disminuida la atención *bottom-up* en el procesamiento emocional de caras (Gur, 2002; Michalopoulou et al., 2008). De hecho, las personas afectadas con esquizofrenia evitan mirar las regiones más destacadas de la cara como los ojos y la boca. Este tipo de exploración visual restringida se asocia con una disminución en el reconocimiento de emociones (Loughland, Williams, & Gordon, 2002). Estos hallazgos sugieren que existe un procesamiento atípico de las características del objeto. Sin embargo, no está claro si los déficit *bottom-up* pueden ser el resultado de patrones oculomotores atípicos o por una modulación de la actividad neuronal atípica.

Existen diferentes investigaciones que proponen que las alteraciones en mecanismos *bottom-up* en personas afectadas con esquizofrenia permitirían entender las alteraciones sociales y cognitivas que presentan los pacientes (Butler et al., 2009; Butler, Silverstein, & Dakin, 2008; Javitt, 2009; Martínez et al., 2008), sin embargo, no existe evidencia de qué sucedería en este grupo de personas durante la exploración de los elementos prominentes de una imagen y cómo podría estar influyendo ésta dificultad en el desempeño de sus actividades en la vida diaria, por lo que se requieren más estudios para

investigar el procesamiento sensorial en la esquizofrenia, principalmente la trayectoria de la exploración visual, para dilucidar si la exploración atípica y la selección de los elementos relevantes en una imagen se puede considerar un déficit *bottom-up*.

3. Áreas prominentes

Existe un mecanismo primitivo que dirige al observador hacia la selección de un estímulo por sus características físicas, es decir, algunos estímulos son intrínsecamente visibles o destacados en un contexto dado. Por ejemplo, una corbata roja entre sombreros negros o una luz parpadeante en una escena que es estática, estos elementos automáticamente e involuntariamente llaman la atención (Itti & Koch, 2000, 2001; Peters, Iyer, Itti, & Koch, 2005). El área prominente es independiente de la naturaleza de la tarea en particular, opera muy rápidamente y es impulsado principalmente por elementos *bottom-up*, es decir, por las características de la imagen como luminancia, color y contraste, a pesar de que puede ser influenciado por efectos contextuales, como por ejemplo: figura-fondo. Este procesamiento es muy rápido aproximadamente entre 25 y 50 ms. La atención nos permite comprender una escena visual, ya que orienta y dirige los recursos hacia un área de la imagen. La atención se caracteriza por ser modulada tanto por los atributos del estímulo, como la experiencias previas. En personas afectadas con esquizofrenia los mecanismos *bottom-up* que contribuyen en la orientación de la mirada, se encuentran alterados en la enfermedad, manifestado en una menor exploración de los elementos prominentes de una imagen y dificultades en la localización de objetivos que permitirán la selección de un atributo en comparación con los sujetos controles sanos. Esta retroalimentación se cree que es esencial para la unión de los diferentes atributos visuales de un objeto, como el color y la forma, en una percepción unitaria (Reynolds & Desimone,

1999).

Los autores Itti y Koch (2001) proponen un diagrama de flujo (Figura 4) para la identificación de los elementos prominentes de una imagen. Este diagrama se basa en la hipótesis de Koch y Ullman (1985) donde el mapa de prominencia de dos dimensiones puede proporcionar una estrategia de control eficiente para el despliegue de la atención sobre las características de la imagen. La imagen de entrada se descompone a través de varios mecanismos de detección (sensibles al color, intensidad y así sucesivamente), que operan en paralelo sobre toda la escena visual. Las neuronas en los mapas con diferentes características codifican para el contraste espacial. Además, las neuronas en cada mapa de prominencia compiten por relevancia, a través de conexiones de largo alcance que se extienden mucho más allá del alcance espacial del campo receptivo clásico de cada neurona (en la figura 4 se muestra un ejemplo para un canal, los otros son similares). Después de la competencia, los mapas de características se combinan en un mapa de prominencia único, que codifica para la topografía, por lo que lo más prominente, independiente del canal aparece como destacado. El mapa de prominencia es explorado secuencialmente por la atención a través de una red que detecta el punto de mayor prominencia en el mapa de prominencia, además la inhibición suprime los aspectos no relevantes y la atención, por lo tanto, se centrará en la siguiente ubicación más sobreprominente.

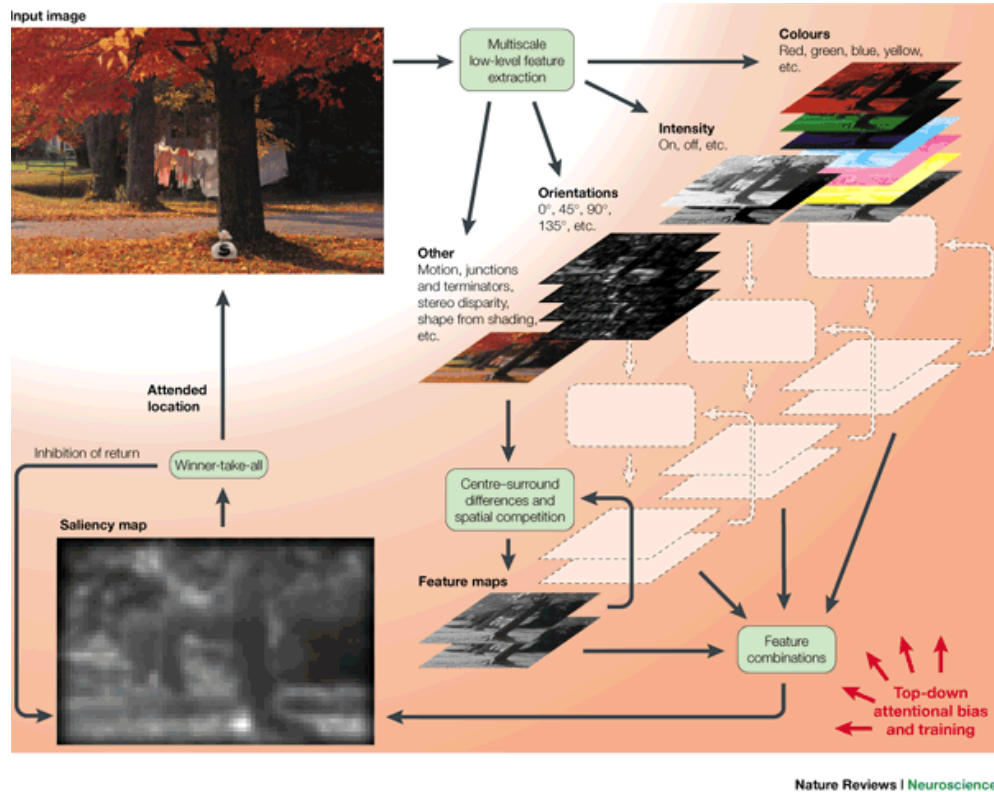


Figure 4. Descomposición de una imagen.

Se extraen las características como color intensidad, orientación, etc, para luego combinar las características de la imagen y confeccionar un mapa de prominencia.

Las primeras etapas del procesamiento visual descomponen la información visual entrante a través de un conjunto de procesos de filtro de las características de la imagen con efectos modulatorios del contexto.

Datos fisiológicos y anatómicos (Cadenhead, Dobkins, McGovern, & Shafer, 2013; Livingstone & Hubel, 1987) han documentado la existencia de dos vías subcorticales que se originan en la retina y se proyectan a la corteza visual primaria, estas vías son: Magnocelular (M) y Parvocelular (P). La vía magnocelular (vía M) es sensible a frecuencias espaciales bajas, frecuencias temporales altas y a cambios transitorios de un estímulo. En contraste, la vía parvocelular (vía P) es sensible a patrones de frecuencia

espacial altos, frecuencias temporales bajas y responde a estímulos sostenidos en el tiempo (Cadenhead et al., 2013). Además la vía M presenta una alta sensibilidad al contraste de luminancia (claro / oscuro), y baja sensibilidad al contraste de patrones cromáticos (rojo/verde); por el contrario, la vía P muestra una alta sensibilidad al contraste de patrones cromáticos (verde / rojo) y baja sensibilidad al contraste de los patrones de luminancia (luz / oscuridad) (Dobkins, Bosworth, & McCleery, 2009).

La esquizofrenia está asociada con importantes déficit en el funcionamiento diario, esto en gran parte, es resultado de déficit en el funcionamiento cognitivo (Green, Kern, & Heaton, 2004) que podría estar reflejando las dificultades en la selección de información relevante que aportan diferentes fuentes de información del entorno.

Kéri y colaboradores (2002) (Keri, 2002) encontraron que personas afectadas con esquizofrenia presentan una baja sensibilidad al contraste visual en frecuencias medias y altas en estímulos estacionarios y esto era mayor para los estímulos que tenían una mayor frecuencia espacial en una condición de movimiento. Chen y colaboradores (Chen, Nakayama, Levy, Matthyse, & Holzman, 1999) no encontraron déficit en la sensibilidad al contraste visual en personas afectadas con esquizofrenia en pruebas de baja frecuencia espacial incluso si se variaban las frecuencias temporales, pero reportaron que las personas no medicadas (n=6) presentaban una mayor sensibilidad al contraste visual que los sujetos controles sanos. Cadenhead y colaboradores (Cadenhead et al., 2013) mostraron que el grupo de personas afectadas con esquizofrenia presentaban una reducida sensibilidad al contraste visual tanto en luminancia, como en condiciones cromáticas en comparación con los sujetos sanos. La sensibilidad relativa a la luminancia en comparación con los estímulos cromáticos no difirieron entre los grupos. Estos resultados replican los hallazgos reportados previamente acerca de los déficit en el procesamiento de información visual en

personas afectadas con esquizofrenia, los resultados no sugieren que hay anomalías en las vías M y P, sin embargo, se plantea que hay un déficit en el procesamiento visual más general en las personas diagnosticadas con la enfermedad de esquizofrenia.

Martínez y colaboradores (Martínez et al., 2008), encontraron que utilizando estímulos que eran selectivos para la actividad parcial de cualquiera de los sistemas magnocelular o parvocelular, las personas afectadas con esquizofrenia presentaban más dificultades para responder a los estímulos diseñados para la vía magnocelular que para los estímulos que eran selectivos para la vía parvocelular.

Finalmente los estímulos que son sobreprominentes en una escena tienden a producir un aumento fásico de la dopamina en los circuitos implícitos en el aprendizaje asociativo vinculando el evento a su contexto actual, estableciendo vínculos causales y facilitando la predicción (Wolfram Schultz, P. Dayan, 1990). Kapur 2003 planteó la hipótesis de que la psicosis surge de una "prominencia aberrante" en la que el exceso de actividad de la dopamina conduce a la atribución de prominencia injustificada a estímulos que ordinariamente no se considerarían significativos, lo que lleva a un sentido anatomopatológico de la importancia de las ocurrencias cotidianas, generando distorsiones en la percepción (Kapur, 2003; Liddle et al., 2016).

En resumen, no está claro si el déficit en el procesamiento de la información visual en pacientes con esquizofrenia son específicos de la vía visual M o P o si los mecanismos neurales alterados son *bottom-up* o *top-down*. Además no existe evidencia acerca de qué tipo de información visual podría estar afectando en la exploración visual en pacientes afectados con esquizofrenia.

4. Actividad electroencefalográfica y procesamiento visual en esquizofrenia

Los déficits del procesamiento de la información visual representan una de las alteraciones neurofisiológicas informadas con más frecuencia en EQZ (González-Hernández et al., 2015). Estos déficits están asociados a: sensibilidad al contraste, organización perceptiva, reconocimiento de emociones faciales y procesamiento de movimiento (Silverstein et al., 2015). Hasta la fecha, se ha trabajado poco en el procesamiento del color, pero los informes clínicos indican descripciones frecuentes de una mayor intensidad o cambio de colores, además de cambios en el contraste del brillo. De relevancia etiológica, las distorsiones visuales (que ocurren en 60% de los pacientes) tienen mayor sensibilidad para la conversión a un trastorno psicótico entre todos los síntomas básicos (Klosterkötter, Hellmich, Steinmeyer, & Schultze-Lutter, 2001). Además, las deficiencias visuales en los hijos de padres con esquizofrenia predicen un desarrollo posterior del trastorno (Schiffman et al., 2015) y las anomalías visuales en los niños de la población general están más fuertemente asociadas con el posterior desarrollo de esquizofrenia que cualquier otra forma de deterioro sensorial (Schubert, Henriksson, & McNeil, 2005). Finalmente, las deficiencias visuales aparentemente sutiles contribuyen a un funcionamiento del mundo real más pobre (Silverstein et al., 2015).

Los déficits de procesamiento visual temprano en EQZ están relacionados con hallazgos encontrados en la actividad electroencefalográfica principalmente en el componente P1 en respuesta a diferentes tipos de estímulos y ha sido considerado por algunos autores como un posible candidato para el papel de un biomarcador de esquizofrenia (Foxye, Doniger, & Javitt, 2001; Martínez et al., 2012; Martínez et al., 2008; Yeap et al., 2006). Existen evidencias de que el procesamiento de información visual per se, representa un factor de susceptibilidad (condición necesaria) para EQZ, esto se debería

al deterioro del procesamiento visual en regiones visuales inferiores que involucran mecanismos *bottom-up*, que impiden el funcionamiento normal para ordenar procesos de integración multisensorial (González-Hernández, Pita-Alcorta, Cedeño, Días-Comas, & Figueredo-Rodríguez, 2003). Estos hechos respaldan la idea de que los déficits básicos del procesamiento de la información visual están siempre presentes en personas afectadas con EQZ.

Al explorar una escena, movemos sistemáticamente nuestros ojos para producir una secuencia discreta de fijaciones, esto nos permite recopilar información en cada momento de la secuencia. Dos metodologías no invasivas (potenciales relacionados a eventos (ERP) y el seguimiento ocular) han contribuido en gran medida a la comprensión del procesamiento visual (Kamienkowski, Ison, Quiroga, & Sigman, 2012). En la gran mayoría de los experimentos de ERP se presentan estímulos visuales mientras los sujetos se fijan en el centro de la pantalla. Uno de los paradigmas más ampliamente estudiados implica la detección de un estímulo objetivo integrado en una secuencia de distractores. La detección del objetivo provoca una respuesta consistente que aparece alrededor de 300 ms después del inicio del estímulo (Polich, 2007). A pesar del conocimiento adquirido en décadas de uso de este tipo de paradigmas (Steven J. Luck, 2000), pocos estudios han investigado las respuestas fisiológicas en la selección de objetivos en escenarios más ecológicos. Algunos estudios han investigado específicamente los potenciales evocados relacionados a las fijaciones (fERP) o movimientos sacádicos bajo diferentes escenarios, usando electrofisiología no invasiva (Ossandón, Helo, Montefusco-Siegmund, & Maldonado, 2010). El componente más destacado de los fERP ha sido llamada respuesta lambda. La respuesta lambda es registrada en los sitios occipitales y corresponde es un componente positivo, que ocurre alrededor de 80 ms desde el desplazamiento de la sacada

(Rämä & Baccino, 2010). La respuesta lambda cambia cuando hay estimulación visual y una mayor carga de información visual. Se ha sugerido que la respuesta lambda y el componente P1 tienen un generador neuronal común en la corteza visual (Kazai & Yagi, 2003).

En EQZ no existe evidencia acerca de este potencial en tareas de exploración libre, lo que podría contribuir al entendimiento de los mecanismos electrofisiológicos asociados a las dificultades presentadas por este grupo cuando exploran una imagen y a las alteraciones que presentan en la vida cotidiana.

Se ha observado además que en tareas donde existen estímulos relevantes e irrelevantes, la amplitud en la banda Beta disminuye, esto ha sido conocido como una desincronización relacionada a evento (en inglés ERD), seguida de un aumento en la sincronización relacionada a un evento (en inglés ERS) en la misma banda de frecuencia, estos efectos han sido significativamente mayor cuando el evento es relevante comparado con el irrelevante. Observaciones utilizando resonancia magnética funcional (fMRI) han mostrado que el efecto antes descrito se observa de manera más pronunciada con los estímulos relevantes en la red insular. Una posible explicación para esta respuesta bifásica ERD-ERS en la banda Beta refleja disminución de la actividad excitatoria y aumento de la actividad excitatoria – inhibitoria entre neuronas piramidales excitatorias, esto produciría un aumento de las conexiones locales recíprocas inhibitorias de la excitación entre las interneuronas inhibitorias piramidales y de excitación rápida, lo que da como resultado una transición de oscilaciones beta a gamma, y una reducción en la amplitud beta (Liddle et al., 2016).

Donner y Siegel (2011) proponen que tales modulaciones transitorias de frecuencia de Beta a Gamma después de un estímulo, reflejan los procesos locales de banda Gamma

implicados en la codificación de características de estímulo o respuestas motoras. Además, sugieren que los procesos integradores de largo alcance sobre grandes redes están asociados con una mayor amplitud oscilatoria en un rango oscilatorio más diverso, incluidas las frecuencias en el rango Beta (Donner & Siegel, 2011). Interesantemente se han observados anomalías en diferentes bandas de frecuencias en EQZ, la evidencia en la banda Beta está relacionada con integración perceptual, Uhlhaas et al. (2006) observó déficits en la percepción de estímulos de la Gestalt en EQZ, específicamente encontró reducción en sincronía de fase a larga escala en banda Beta (Uhlhaas et al., 2006). Sun et al., 2013 usando una tarea perceptual similar mostró una correlación reducida entre las oscilaciones Beta y Gama alto en primer episodio de esquizofrenia comparado con el grupo control (Sun et al., 2013).

La banda de frecuencia Beta se ha encontrada alterada en varias tareas de percepción visual, en la actualidad no hay evidencia de lo que estaría sucediendo en esta banda de frecuencia u otras en exploración libre de imágenes naturales, lo que resulta relevante en este proyecto para dilucidar los mecanismos neurofisiológicos asociados a la detección de áreas prominentes de una imagen.

Considerando estos antecedentes es que el estudio de los movimientos oculares podría colaborar en la precisión diagnóstica de esta enfermedad (Suzuki et al., 2009). Sin embargo, se desconoce si ésta exploración visual restringida y atípica es generada por alteraciones en los mecanismos de procesamiento *top-down*, como expectativas y conocimientos previos de los objetos, o si mecanismos *bottom-up* estarían afectados, como las características de las imágenes (color, forma, luminancia, etc) estarían influyendo en la exploración.

HIPÓTESIS

La disminución de la respuesta atencional visual evocada por la prominencia de estímulos visuales en pacientes afectados con esquizofrenia contribuye a la reducción de la exploración visual en estos pacientes.

OBJETIVOS GENERALES

1. Demostrar que las personas afectadas con esquizofrenia presentan dificultades para observar los elementos prominentes de una imagen.
2. Mostrar como la dificultad para identificar la prominencia se correlaciona con un comportamiento visual restrictivo.
3. Demostrar que alteraciones en los mecanismos de prominencia visual contribuyen a la orientación de la mirada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Diseñar una tarea ecológica para estudiar el efecto de la prominencia en una imagen en la exploración visual.
2. Evaluar estadísticamente el efecto de la prominencia en la exploración visual.
3. Caracterizar la conducta visual (movimientos oculares) al realizar una tarea de exploración visual.
4. Comparar la conducta visual ante estímulos con prominencia cromática, cambios en la luminancia (imagen con un parpadeo) y con prominencia cognitiva (caras) para establecer si existen diferencias en la exploración visual según el estímulo presentado y la vía visual involucrada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Para esta investigación se reclutaron 14 personas con diagnóstico de esquizofrenia de edad entre 18 - 35 años y una escolaridad superior a 12 años o enseñanza media completa. Los criterios de exclusión del grupo de pacientes incluyó: Dependencia activa a drogas, trastornos de personalidad, síntomas psicóticos descompensados, analfabetismo, existencia de déficits visuales como vicios de refracción, diagnóstico de síndrome confusional, demencia, amnesia u otros trastornos cognitivos, retraso mental, consumo de sustancias psicotrópicas y evidencias de problemas neurológicos. Además, se incluyó un grupo control con los siguientes criterios de inclusión: a) sin esquizofrenia ni enfermedades psicóticas relacionadas, b) 15 personas con la edad, años de escolaridad y género correspondiente, los criterios de exclusión fueron los mismos que los utilizados en el grupo de pacientes.

A todos los sujetos se les aplicó el Test W.A.I.S III versión abreviada (Donnell, Pliskin, Holdnack, Axelrod, & Randolph, 2007) para descartar diferencias en el coeficiente intelectual. Además todos los sujetos firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética en Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (ANEXOS).

Condición experimental

Los participantes del estudio realizaron el experimento sentados frente a un monitor LED de 32" (Samsung SyncMaster 1100P Plus) a una frecuencia de actualización de 85 Hz y resolución de 1920 x 1080 píxeles. Los movimientos oculares fueron registrados por un

dispositivo de seguimiento ocular (Eye tracker) video-oculógrafo EyeLink II (SR Systems), con una tasa de muestreo de 500 Hz (Figura 5).



Figure 5. Imagen del dispositivo de seguimiento ocular Eye-Link II que fue utilizado en el estudio.

Este sistema permite obtener imágenes cada 2 milisegundos (ms) lo que permite obtener información acerca de la posición del ojo, la velocidad de desplazamiento, diámetro y área pupilar, entre otros.

Tarea

Un conjunto de 320 imágenes fotográficas fueron presentadas en colores en un monitor LED de 32" (Samsung SyncMaster 1100P Plus) a una frecuencia de actualización de 85 Hz y resolución de 1920 x 1080 píxeles. Las imágenes fueron divididas en las siguientes condiciones: 1) Imágenes con un área cromática destacada, es decir, un elemento de la imagen sobresalió por su color, 2) imágenes con cambios en la luminancia en un objeto o área de la imagen, generando un parpadeo en una zona de la imagen que será más luminosa, 3) un set de imágenes donde se mostrará una cara en un contexto determinado, por ejemplo una persona pintando o comiendo, por último, se presentaron imágenes sin un área sobreprominente en particular, éstas fueron consideradas imágenes control. Cada imagen se presentó durante 2,160 segundos. Un punto de fijación central apareció cada 4 imágenes (Figura 6), donde se realizó una corrección de las cámaras. Luego los sujetos tuvieron que pulsar un botón para dar continuación a la siguiente imagen. La distancia entre los sujetos y del monitor fue de 72 cm, donde 1 grado

visual a 1,2632 cm de pantalla.

La tarea fue diseñada utilizando el programa Experiment Builder v1.4 (SR Research Ltd.).

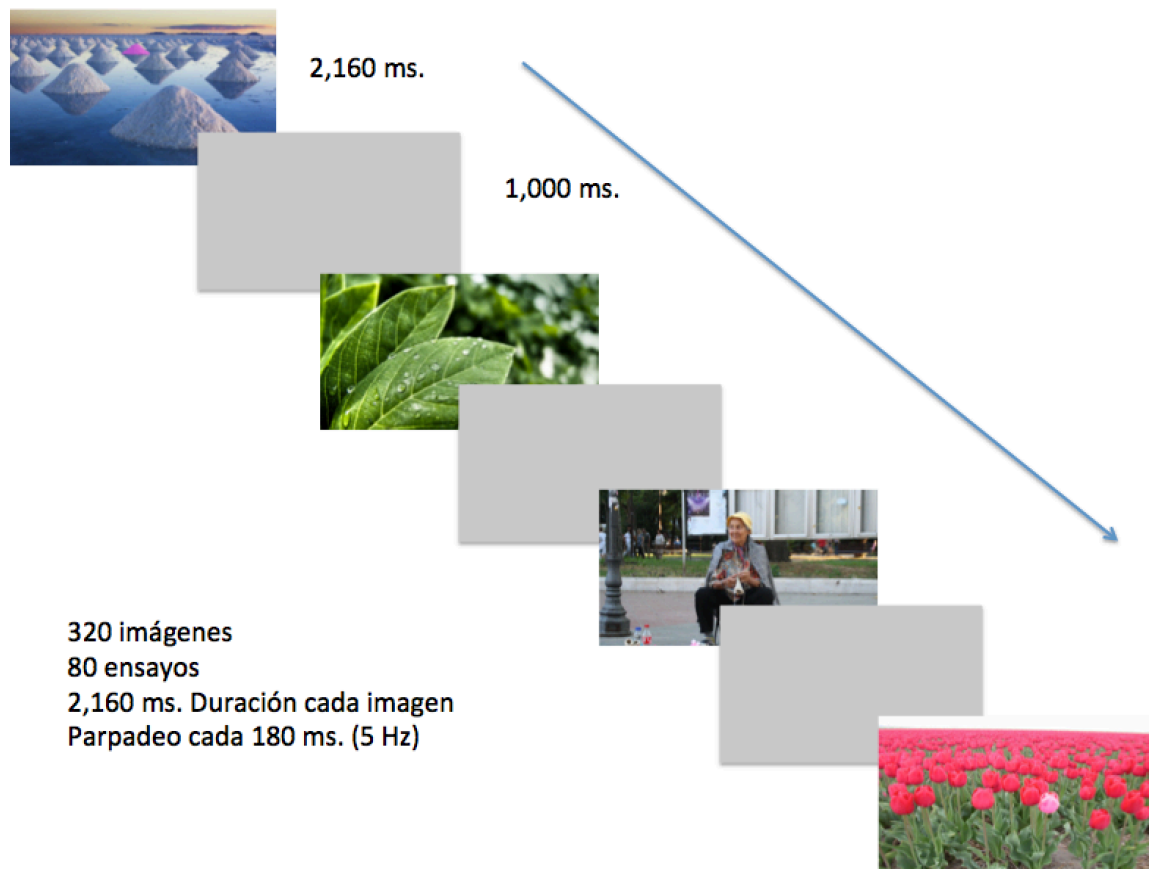


Figure 6. Ejemplo de la tarea que se realizó en ambos grupos.

Cada imagen fue presentada por 2,160 ms, luego se presentaba una imagen gris con una duración de 1000 ms y luego la siguiente imagen. En la condición lumínica una parte de la imagen parpadeaba, esto se logró cambiando la imagen con una frecuencia de 5 Hz e intercalando entre una imagen sin modificación y una con cambios en la luminancia. Se realizaron 80 repeticiones de cada imagen, cada 4 imágenes se realizaba una corrección de las cámaras y cada 20 imágenes una calibración.

Estímulos

Los estímulos fueron imágenes obtenidas de internet e imágenes capturadas para el propósito de esta tesis. Se modificó un área del estímulo, es decir, se seleccionó una región cercana a los 10 grados visuales del sujeto y otro a los 20 grados visuales y se agregó un área prominente que consistía en un área que destacaba por un color llamativo en la escena, a ésta condición se le llamó categoría cromática, ésta fue un área similar de prominencia entre las imágenes, estos estímulos tuvieron como objetivo estimular la vía parvocelular e identificar si las dificultades en el reconocimiento de las prominencias cromáticas se deben a alteraciones en esta vía, es importante mencionar que la luminancia en este tipo de imágenes no fue modificada. Luego se consideró otro conjunto de imágenes en la que se modificó la luminancia de los estímulos en las mismas regiones señaladas anteriormente (10 grados visuales y 20 grados visuales). Se realizaron cambios entre la imagen original (que no tiene variación en la luminancia) y la imagen modificada, generando un pestañeo en la imagen y el efecto de prominencia lumínica que se desea generar, este grupo de estímulos tiene como objetivo estimular la vía magnocelular y así poder establecer comparaciones en el reconocimiento de la prominencia cuando ésta vía es estimulada. Este procedimiento fue realizado con el programa photoshop CS6.

Para cuantificar la prominencia cromática y lumínica de las imágenes se utilizó el algoritmo de Itti y Koch para identificar las áreas prominentes de una imagen (Itti & Koch, 2000), este algoritmo identifica las áreas más luminosas y con mayor contraste en una imagen, de esta manera se puede cuantificar la región prominente de la imagen. En la figura 7 se muestra un diagrama esquemático para el modelo utilizado en este estudio. Se basa en una implementación completa de todas las etapas de procesamiento. Las características visuales se calculan utilizando un filtrado lineal en ocho escalas espaciales,

seguido de diferencias alrededor del centro, que calculan contraste espacial local en cada dimensión característica para un total de 42 mapas. Las diferentes escalas espaciales son creados usando pirámides gaussianas (Burt & Adelson, 1983) que consisten en un filtrado paso bajo y sub-muestreo de la imagen de entrada. Luego se realiza una comparación de las características más predominantes en la imagen, éstas compiten por relevancia dentro de cada mapa de características. Después de la competencia, los mapas de características se combinan en una sola "hoja de visibilidad" para cada característica. Los tres mapas de visibilidad se resumen en un mapa topográfico único.

El modelo también identifica la orientación de los elementos que componen la imagen, sin embargo, en este estudio ese parámetro no será considerado, ya que la orientación de los elementos prominentes fueron manipulados previamente.

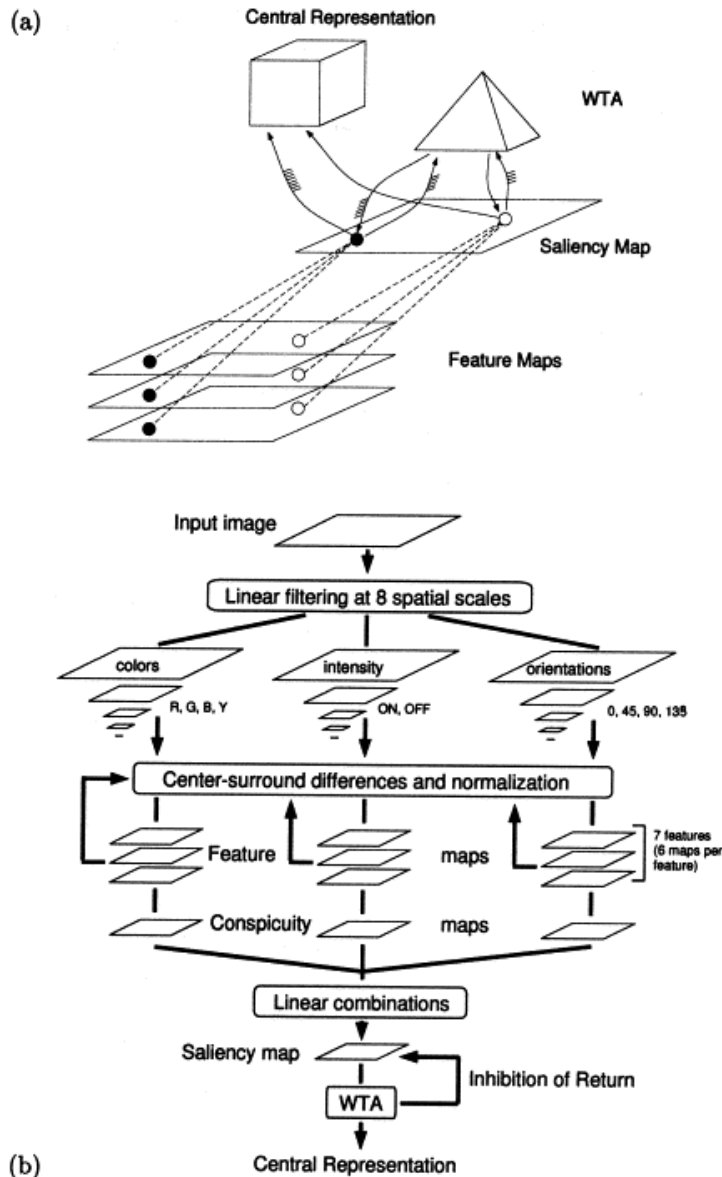


Figure 7. Diagrama esquemático para el modelo de Itti y Koch.

En esta figura se grafica las etapas de procesamiento de la imagen para obtener el mapa de prominencia final que permitirá conocer las áreas más prominentes de la imagen. En a) está el modelo original de la atención visual basado en la prominencia, adaptado de Koch y Ullman (1985). Este modelo considera las características visuales tempranas tales como el color, la intensidad o la orientación, estos parámetros se calculan en forma paralela. En b) se proporciona una implementación completa de todas las etapas de procesamiento de la imagen donde se considera luminancia, color y orientación (este último parámetro no fue considerado en este estudio) para así obtener el mapa de prominencia de una imagen.

Finalmente se presentaron imágenes con prominencia cognitiva, es decir, fueron imágenes que contenían caras, ya que para detectar una cara tanto mecanismos *bottom-up* como *top-down* guían la atención selectiva hacia la región de la cara en una parte de la escena, lo que lo hace un estímulo de mayor complejidad (Ban, Lee, & Yang, 2004) y fue utilizado para poder comparar la exploración visual cuando están presentes estímulos de mayor complejidad que guían la mirada.

Análisis de datos

1) Test W.A.I.S III versión abreviada:

Se aplicó el Test W.A.I.S. versión abreviada (Donnell, Pliskin, Holdnack, Axelrod, & Randolph, 2007) a los 15 sujetos controles y a 12 personas afectadas con Esquizofrenia, dos de los pacientes no pudieron ser evaluados por limitaciones de tiempo y luego no fue posible contactarlos para que asistieran nuevamente.

Se consideraron las siguientes subescalas del W.A.I.S III: Similitudes, Completación de figuras, Aritmética y Símbolos. Es importante señalar que para el grupo control fue necesario ajustar la suma total de las escalas restando 2 puntos (Donnell, Pliskin, Holdnack, Axelrod, & Randolph, 2007). La suma total de los puntajes obtenidos fueron convertidos según la tabla de conversión de puntajes estimada para esta versión abreviada (Donnell, Pliskin, Holdnack, Axelrod, & Randolph, 2007).

2) Movimientos oculares:

Para detectar las fijaciones y sacadas realizadas durante la exploración libre de imágenes se utilizó la información contenida en los archivos de resultados de SR-Research

(en lo sucesivo denominado algoritmo SR). El algoritmo SR estableció sacadas basadas en un umbral de velocidad de $30\text{ }^\circ/\text{s}$ y un umbral de aceleración de $8000\text{ }^\circ/\text{s}^2$. Con estos parámetros se identificaron principalmente sacadas mayores de 0.5° .

Las fijaciones fueron seleccionadas según el algoritmo SR considerando que el cálculo del ángulo entre la fijación anterior / siguiente y la fijación actual es direccional, es decir, la dirección de la fijación anterior / siguiente respecto a la fijación actual se determina como "IZQUIERDA" si el ángulo es superior a 135° o inferior a -135° , "ARRIBA" si el ángulo está entre 45° y 135° , "DERECHA" si el ángulo está entre -45° y 45° , y "ABAJO" si el ángulo está entre -135° y -45° (Figura 8).

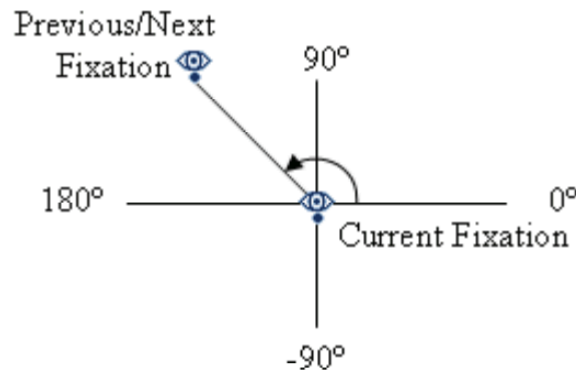


Figure 8. Ejemplifica la ubicación de las fijaciones seleccionadas en el algoritmo SR.

Se considera el lado izquierdo cuando el ángulo es superior a 135° o inferior a -135° , arriba si el ángulo está entre 45° y 135° , derecha si el ángulo está entre -45° y 45° , y abajo si el ángulo está entre -135° y -45° .

3) Electroencefalograma (EEG):

Los datos de EEG se registraron en un montaje estándar de 64 canales de 10-20 utilizando un sistema Biosemi Active-Two (Biosemi, Amsterdam, Holanda) a 2048 Hz.

Los datos fueron importados en MATLAB con la caja de herramientas Fieldtrip (Oostenveld, Fries, Maris, & Schoffelen, 2011), se utilizó el promedio de todos los electrodos como referencia. Los datos para el ERP y fERP fueron filtrados entre 0,1-40 Hz.

En potencial ERP se analizó considerando el tiempo de presentación de cada imagen, donde el tiempo cero es el comienzo de la imagen en cada categoría, luego se separó según las categorías antes descritas. Se realizó el preprocesamiento de los datos con el toolbox Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011), con el que se realizaron los siguientes procedimientos: 1) una vez obtenido los eventos que se quieren analizar, se rechazaron artefactos oculares, como pestañeos y sacadas, además se rechazaron artefactos relacionados con saltos en la señal generados por artefactos electrónicos u espigas que pudieran estar presentes 2) Se promedió la señal por cada sujeto, 3) se filtró la señal utilizando un filtro pasa bajo de 40 Hz y se corrigió la señal utilizando una línea de base entre -250 ms y 0 ms 4) Finalmente, se promediaron todos los sujetos realizando un gran promedio, considerando una ventana de - 250 ms. a 1000 ms. Se consideró una región de interés que consideró los siguientes electrodos: O1, Oz, O2, PO3,POz, PO4.

Para analizar el potencial fERP se identificó el inicio de todas las fijaciones realizadas en toda la imagen en cada una de las cuatro categorías, las fijaciones elegidas tuvieron una duración entre 100 y 600 milisegundos. Luego se identificó el tiempo en el que se realizaron las fijaciones en cada categoría y se alineó con el inicio de la presentación de cada imagen, luego se cambió la tasa de muestreo de los movimientos oculares de 500Hz a 2048 Hz, misma tasa que la señal obtenida en el electroencefalograma. Finalmente se alinearon los tiempos de las fijaciones con el electroencefalograma para luego realizar el preprocesamiento de los datos con el toolbox fieldtrip (Oostenveld, Fries, Maris, Schoffelen, 2011), con el que se realizaron los

siguientes procedimientos: 1) una vez obtenido los eventos que se quieren analizar, se rechazaron artefactos oculares, como pestañeos y sacadas, además se rechazaron artefactos relacionados con saltos en la señal generados por artefactos electrónicos u espigas que pudieran estar presentes. 2) Se cambió la tasa de muestreo a 500 Hz y se realizó un análisis de componentes independientes (en inglés ICA), con los que se eliminaron artefactos oculares que podrían estar presentes posterior al rechazo de artefactos anteriormente mencionado. 3) Se promedió la señal por cada sujeto y se filtró la señal utilizando un filtro pasa bajo de 40 Hz y se corrigió la señal utilizando una línea de base entre -200 ms y -100 ms, ya que existía una negatividad 100 ms antes del tiempo cero que podría afectar a la corrección. 4) Finalmente, se promediaron todos los sujetos realizando un gran promedio, considerando una ventana de -1000 a 1000 ms, para luego considerar la ventana de análisis entre -100 y 300 ms, el cual es el tiempo de interés para analizar los efectos de la fijación (Rama & Baccino, 2010). La actividad analizada fue sobre el electrodo Oz.

Para complementar el análisis se realizó una correlación de Pearson entre la mínima amplitud antes del inicio de la fijación entre -50 ms y el tiempo 0 y la máxima amplitud posterior al inicio de la fijación entre 50 y 100 ms intrasujetos.

Para el análisis tiempo – frecuencia se utilizó las funciones de Gabor (también llamadas Morlet wavelets), las funciones de Gabor no requieren que la señal transformada sea estacionaria. (Eugenio Rodriguez, Jean-Philippe Lachaux, & Bernard Renault & Francisco J. Varela, 1999; Lachaux et al., 2002; Lachaux JP, Rodríguez E, Le Van Quyen M, Lutz A, Martinerie J, 2000; Varela, Lachaux, Rodriguez, & Martinerie, 2001). Esta función crea una onda sinusoidal, crea una gaussiana y multiplica punto por punto. La onda sinusoidal y la onda gaussiana deben tener el mismo número de puntos de tiempo y la misma frecuencia de muestreo (esto también debe ser la misma velocidad de muestreo que

los datos del EEG). La frecuencia del wavelet es la frecuencia de la onda sinusoidal (Cohen, 2014).

Antes de implementar el wavelet, los datos fueron preprocesados con el toolbox de análisis fieldtrip (Oostenveld, Fries, Maris, Schoffelen, 2011), primero se rechazaron artefactos oculares, como pestañeos y sacadas, además se rechazaron artefactos relacionados con saltos en la señal generados por artefactos electrónicos u espigas que pudieran estar presentes. Luego se realizó un análisis de componentes independientes (en inglés ICA), con los que se eliminaron artefactos oculares que podrían estar presentes posterior al rechazo de artefactos anteriormente mencionado. Se alineó la actividad cerebral con el inicio de las fijaciones. Se realizó el análisis tiempo frecuencia por cada sujeto utilizando un wavelet de 7 ciclos y se filtró la señal utilizando un filtro pasa bajo de 80 Hz y un filtro pasa alto de 0.1, la línea de base utilizada fue el poder relativo en la cual se divide el poder en cada frecuencia por el poder total, en una ventana de tiempo entre 0 y 1000 ms. (el tiempo 0 indica el inicio de la fijación) . Finalmente, se promediaron todos los sujetos realizando un gran promedio, considerando una ventana de -1000 a 1000 ms, para luego considerar la ventana de análisis entre 0 y 300 ms, el cual es el tiempo de interés para analizar los efectos en tiempo - frecuencia de la fijación (P. Rämä & Baccino, 2010). El electrodo analizado fue el Oz.

fERP según la dosis de antipsicótico utilizado en las personas afectadas con esquizofrenia:

Con el objetivo de controlar el efecto de los antipsicóticos en la exploración visual, se convirtió la dosis de antipsicóticos a miligramos de Clorpromazina, esto con el objetivo

de seleccionar dosis comparable de antipsicóticos entre los sujetos que componen el grupo de pacientes. Esta es una medida cuantitativa de comparar los efectos de los antipsicóticos en una población (Andreasen, Pressler, Nopoulos, Miller, & Ho, 2013).

De los 14 pacientes que participaron en el estudio se obtuvo información de los medicamentos que usaban de sólo 11 personas, este grupo fue dividido en dos grupos, donde el primer grupo tenía una dosis equivalente de Clorpromazina entre 100 y 200 mg (n = 5) y el segundo grupo tenía una dosis equivalente de Clorpromazina entre 300 y 600 mg (n = 6) (Tabla 1), para luego analizar el fERP de los pacientes en las categorías donde hubieron diferencias significativas entre los grupos.

Participantes	Equivalencia en Clorpromazina (mg)
1	602
2	421
3	156
4	431
5	378
6	78
7	372
8	278
9	78
10	78
11	392

Table 1. Equivalencia de antipsicóticos.

Se utilizó una tabla de conversión de gramos de antipsicóticos utilizados en las personas afectadas de esquizofrenia que participaron en el estudio a miligramos de Clorpromazina.

Análisis estadístico

1) Análisis estadístico de los Movimientos oculares:

Primero se sumaron todas las fijaciones realizadas por cada sujeto, dentro de la pantalla y que fueron realizadas desde el comienzo de la presentación de la imagen hasta su desaparición en las diferentes condiciones. Se realizó un test Anova de medidas repetidas en las 4 condiciones y se compararon ambos grupos.

Luego se cuantificaron el número de fijaciones realizadas en las áreas prominentes de la imagen, en cada condición. Para obtener esta información se definió un área de 150 x 150 píxeles sobre el área definida como de interés y donde se realizaron las modificaciones, ya sea de color de la imagen o cambio de luminancia, para la categoría caras se eligieron imágenes donde el área de la cara tuviera las medidas antes mencionadas o aproximadas, en este caso también se consideró un área fija de 150 x 150 píxeles. Luego se sumaron todas las fijaciones realizadas por cada sujeto en el área prominente y se compararon las tres condiciones entre ambos grupos. Se realizó un test Anova de medidas repetidas en las 3 condiciones.

Se analizó el tiempo total de fijaciones en cada condición, en toda la imagen y en ambos grupos, para esto se utilizó la mediana de tiempo de cada sujeto y se analizó utilizando un test no paramétrico (test de wilcoxon) utilizando el programa Prism (GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com).

También se analizó el tiempo de duración de las fijaciones en las regiones prominentes de cada condición, para este análisis se consideró la mediana de tiempo de cada sujeto y se analizó utilizando un test no paramétrico (test de wilcoxon).

Finalmente se cuantificó el número de fijaciones que se realizaron en la región de

interés de la imagen (área destacada según color, cara o cambios en la luminancia) ordenándolas según el momento en que se realizó, considerando la primera fijación que se realizó en la región de interés, luego la segunda, tercera hasta la quinta fijación y se calculó el porcentaje de veces que visitaban ésta área en el orden antes mencionado. Para calcular el 100% se consideró el número total de primeras, segundas, terceras, etc fijaciones realizadas en las 80 imágenes de cada sujeto y luego con ese valor se calculó el porcentaje. Se realizó un test Anova de medidas repetidas para la posición de la fijación, en cada categoría y se compararon ambos grupos.

2) Análisis estadístico de los Potenciales relacionados a evento (ERP):

El análisis estadístico del ERP se realizó en la ventana de tiempo entre -100 ms y 300 ms. Para evaluar potenciales sensoriales asociados a cada imagen. Los electrodos considerados para formar una región de interés (ROI) occipital, fueron O1, Oz, O2, PO3, POz, PO4.

Para realizar las comparaciones entre los grupos se utilizó el test paramétrico prueba T para muestras independientes implementado en Matlab R2014b. Se utilizó el promedio de la señal en un intervalo de tiempo en ventanas de 50 ms. a partir del tiempo 0 hasta el tiempo 300 y se realizó la comparación entre los grupos en esos periodos de tiempo. Se consideró un valor de p de 0,05 para la significación estadística.

3) Análisis estadístico de los Potenciales relacionados a la fijación (fERP):

Para realizar las comparaciones entre los grupos se utilizó el test paramétrico prueba T para muestras independientes. Se utilizó el promedio de la señal en un intervalo

de tiempo de 50 ms a partir del tiempo -150 hasta el tiempo 300 y se realizó la comparación entre los grupos en esos periodos, luego se desplazó el intervalo de tiempo en 50 ms y se realizó nuevamente la comparación de los promedios entre los grupos. Se consideró un valor de p de 0,05 para la significación estadística. Además se estableci

4) Análisis estadístico de cartas tiempo - frecuencia:

En el análisis estadístico de los datos de EEG es importante tratar con el problema de comparaciones múltiples (MCP). Este problema se origina en el hecho de que los datos de EEG son multidimensionales, es decir, tienen una estructura espacio-temporal: la señal se muestrea en múltiples canales y múltiples puntos de tiempo (según lo determinado por la frecuencia de muestreo). El MCP surge del hecho de que el efecto de interés (es decir, una diferencia entre las condiciones experimentales) se evalúa en un número extremadamente grande de pares (electrodo, tiempo) . Este número suele ser del orden de varios miles, por lo que no es posible controlar la tasa de error por familia, este error consiste en la máxima probabilidad de que un procedimiento que se componga de más de una comparación concluya de manera incorrecta que al menos una de las diferencias observadas es significativamente diferente de la hipótesis nula, esto se debe a la gran cantidad de comparaciones estadísticas. Para solucionar esto es que se utilizó estadística no paramétrica, realizándose de la siguiente manera (E Maris; R Oostenveld, 2007):

- (1) Se recogieron los ensayos de las dos condiciones experimentales en un solo conjunto.
- (2) Se asignó aleatoriamente tantos ensayos de este conjunto de datos combinados como ensayos en la condición 1 y colocarlos en el subconjunto 1. Luego se ubicaron los ensayos restantes en el subconjunto 2. El resultado de este procedimiento se denomina partición aleatoria.

- (3) Se calculó la prueba estadística en esta partición aleatoria.
- (4) Se repitieron los pasos 2 y 3 un gran número de veces y se construyó un histograma de las pruebas estadísticas.
- (5) A partir de las pruebas estadísticas que se observaron realmente y el histograma en el paso 4, se calcula la proporción de particiones aleatorias que dieron como resultado una estadística de prueba más grande que la observada. Esta proporción se llama el valor p .
- (6) Si el valor p es menor que el nivel alfa crítico (típicamente, 0.05), entonces se concluye que los datos en las dos condiciones experimentales son significativamente diferentes.

Cuando se basa en un número infinito de particiones aleatorias, el histograma construido en el paso 4 se denomina distribución de permutación. El valor de p correspondiente a menudo se denomina valor de p de permutación y la prueba estadística asociada se denomina prueba de permutación.

Este método se realizó por cada condición, en ambos grupos y se seleccionó un rango de frecuencia (15 a 20 Hz), en un período de tiempo, para realizar la estadística.

Resultados.

Test W.A.I.S

Se realizó una prueba T para muestras independientes y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el puntaje total de coeficiente intelectual (C.I) ($p = 0.66$).

Los resultados obtenidos por ambos grupos se muestran a continuación en la tabla

1:

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 15)
	96	102
	98	104
	106	110
	104	132
	119	96
	120	110
	104	93
	93	100
	96	94
	80	88
	112	135
	96	94
		110
		98
		96
Promedio	102	104,13
Desv. Estándar	11,38	13,66

Table 2 Resultados Test W.A.I.S versión abreviada.

En la tabla se muestra el resultado de los 12 pacientes que pudieron ser evaluados con el Test W.A.I.S versión abreviada en comparación con el grupo de 15 sujetos controles sanos. No se observan diferencias significativas entre los grupos.

Movimientos Oculares:

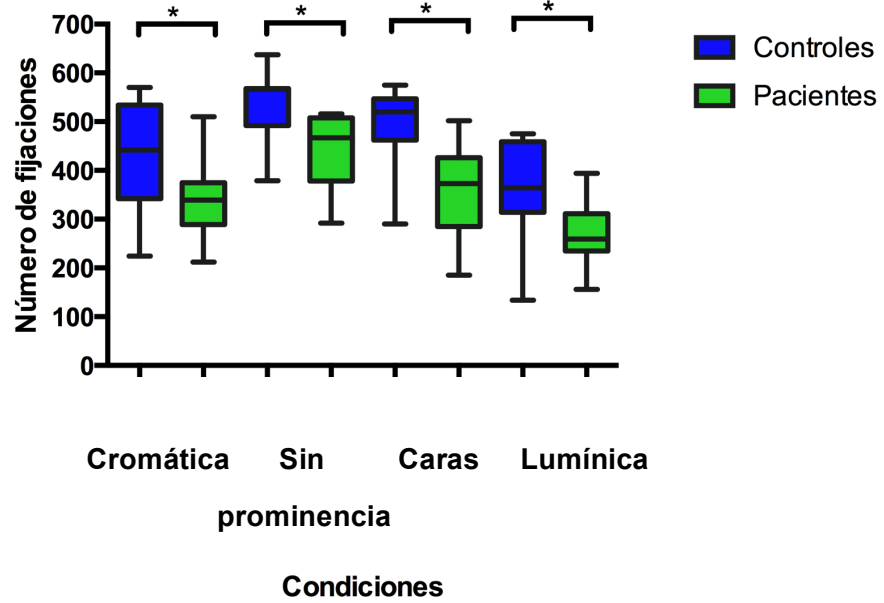
Se registraron 14 personas afectadas con esquizofrenia (en total fueron 15 pero se excluyó a una paciente por superar el rango de edad) y 20 sujetos controles (de los cuales se consideró 15 para el análisis de los resultados, ya que ese fue el número de sujetos que cumplió con los datos de inclusión), los datos obtenidos muestran lo siguiente:

a) Número total de fijaciones en cada condición:

Inicialmente, examinamos la distribución de fijaciones visuales en todos los tipos de imágenes para verificar si existe una diferencia entre los pacientes y los controles. Encontramos que los pacientes realizaban menos fijaciones que el grupo control (Figura 8). Se observaron diferencias significativas entre los grupos en las todas las categorías cuando se realiza un T-test para muestras independientes ($p = 0,0170, 0,0084, 0,0015, 0,0080$). Para evitar múltiples comparaciones se realizó un test Anova para medidas repetidas y se encontró que existen diferencias significativas en las categorías Cromática, Sin prominencia y lumínica ($p < 0,05$) utilizando el test de comparaciones múltiples Sidak (Figura 8 B). En la categoría Caras no se observaron diferencias significativas.

Luego se comparó las diferencias en el número de fijaciones totales intra-grupo entre la categoría control (Sin un área prominente específica) y las categorías con áreas prominentes utilizando el test de comparaciones múltiples Sidak y se encontró que en el grupo control sólo existen diferencias significativas entre las categorías Sin prominencia y la categoría lumínica (Figura 8 C) en cambio en el grupo de pacientes se observan diferencias significativas entre la categoría Sin prominencia y las categorías Caras y Lumínica (Figura 8 C).

A)



B)

Test de comparaciones múltiples Sidak	Promedio Diff,	95% IC de diff,	Significativo?	Resumen
Controles - Pacientes				
Cromática	96,00	15,08 to 176,9	Si	*
Caras	79,33	-1,587 to 160,3	No	ns
Sin prominencia	131,6	50,68 to 212,5	Si	***
Luminancia	93,27	12,35 to 174,2	Si	*

C)

Test de comparaciones múltiples Sidak	Promedio Diff,	95% IC de diff,	Significativo?	Resumen
Controles				
Sin prominencia vs. Cromática	56,60	-19,10 to 132,3	No	ns
Sin prominencia vs. Caras	-35,53	-111,2 to	No	ns

		40,16		
Sin prominencia vs. Lumínica	126,7	51,04 to 202,4	Si	***
Pacientes				
Sin prominencia vs. Cromática	21,00	-54,70 to 96,70	No	ns
Sin prominencia vs. Caras	-87,80	-163,5 to -12,10	Si	*
Sin prominencia vs. Lumínica	88,40	12,70 to 164,1	Si	*

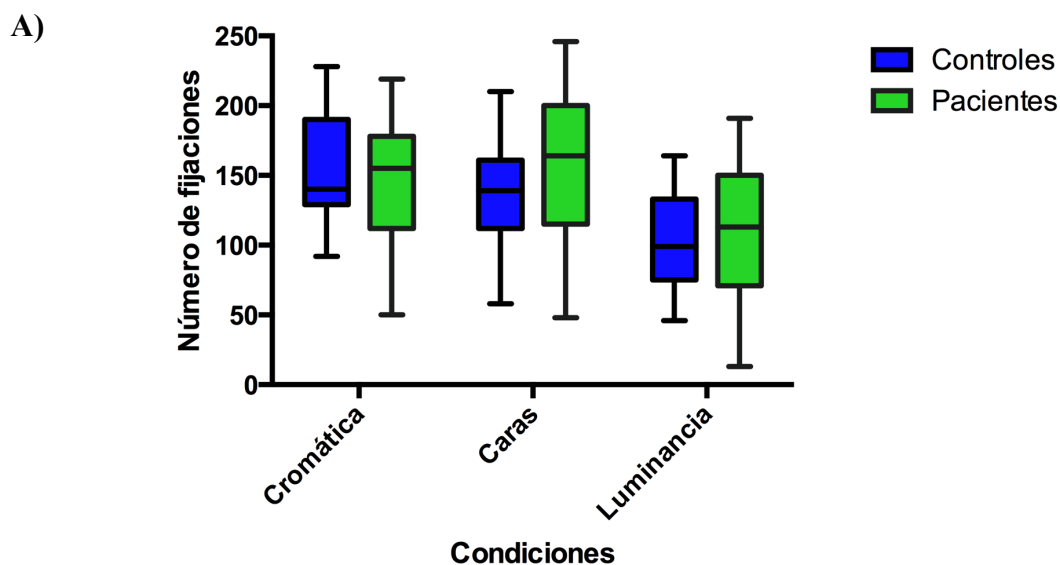
Figure 9. Número de fijaciones realizadas por ambos grupos en cada condición.

A) Se comparó al grupo de sujetos controles (n=15), con el grupo de pacientes (n=14) en las diferentes categorías. En azul se presentan los datos del grupo control y en verde los datos obtenidos del grupo de pacientes. Se observan diferencias significativas (* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$) en todas las condiciones cuando se realiza el T test para comparar entre las condiciones, luego en B) se realizó el test Sidak de comparaciones múltiples lo que mostró diferencias significativas entre los grupos en todas las condiciones excepto en la categoría caras (* $p < 0,05$). C) Comparaciones intragrupos entre la categoría control (Sin prominencia) y las categorías con áreas prominentes (Cromática, Caras y lumínica)

Estos resultados son coherentes con los reportados en la literatura donde se observa menor número de fijaciones en los pacientes afectados con esquizofrenia en comparación con el grupo control (Beedie et al., 2011). Cuando se realiza el test Anova para medidas repetidas, se observa un menor número de fijaciones en las categorías Cromática, Luminancia y Sin prominencia en el grupo de pacientes. En el caso de las imágenes con caras no se observan diferencias entre los grupos.

b) Número de fijaciones en el área prominente:

Se analizó el número de fijaciones realizadas en el área prominente de cada condición y no se encontraron diferencias significativas cuando se realizó el test anova para medidas repetidas (Figura 10).



Anova comparaciones múltiples n.s

B)

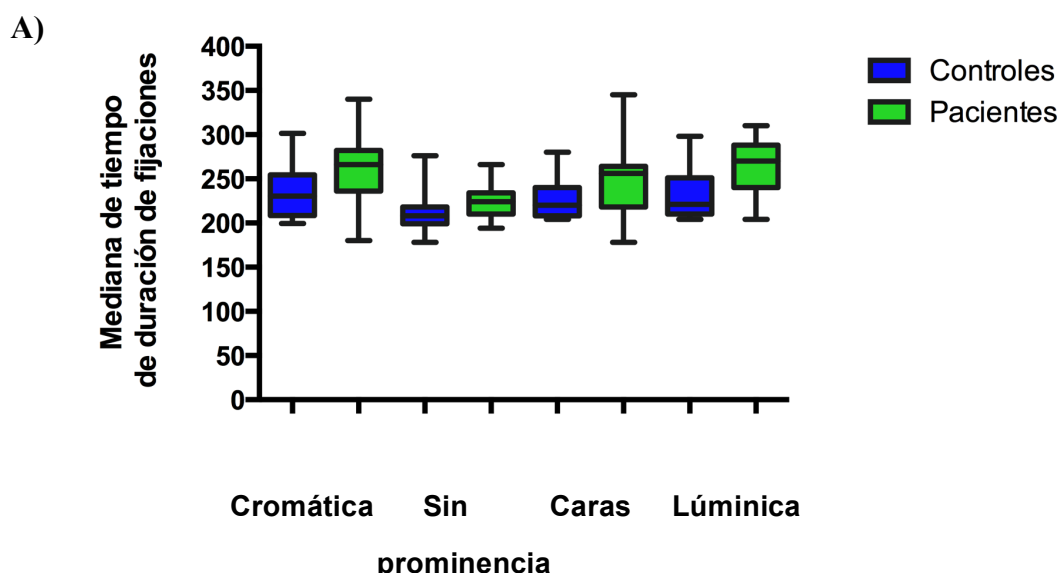
Test de comparaciones múltiples Sidak	Promedio Diff,	95% IC of diff,	Significativo?	Resumen
Controles - Pacientes				
Cromática	12,40	-28,02 to 52,82	No	ns
Caras	-18,13	-58,55 to 22,29	No	ns
Luminancia	-2,667	-43,09 to 37,75	No	ns

Figure 10. Número de fijaciones realizadas por ambos grupos en el área destacada.

Suma de todas las fijaciones que estaban dentro de un área de interés, en azul se muestran el número de fijaciones realizadas por los sujetos controles y en verde el número de fijaciones realizadas por el grupo de pacientes. En **A)** se muestran las comparaciones entre las categorías realizando un test Anova de comparaciones múltiples. No se observan diferencias significativas entre las condiciones. En **B)** se muestra el resultado del test de múltiples comparaciones Sidak donde no hubieron diferencias significativas entre los grupos en cada categoría.

c) Duración de todas las fijaciones:

Se analizó el tiempo total de fijaciones en cada condición y no se observaron diferencias significativas en duración de la fijación en toda la imagen y por cada categoría. En este análisis se utilizó la mediana de tiempo de cada sujeto y se analizó utilizando un test no paramétrico (test Kruskal Wallis) (Figura 11).



Anova comparaciones múltiples n.s

B)

Test de comparaciones múltiples Dunn	Promedio rank diff,	Significativo?	Resumen
Crom Cont vs. Crom Pat	-28,97	No	ns
Sin Prom Cont vs. Sin Prom Pat	-18,70	No	ns
Caras Controles vs. Caras Pat	-27,10	No	ns
Lum Controles vs. Lum Pat	-29,10	No	ns

Figure 11. Mediana de tiempo de duración de las fijaciones en cada categoría para ambos grupos.

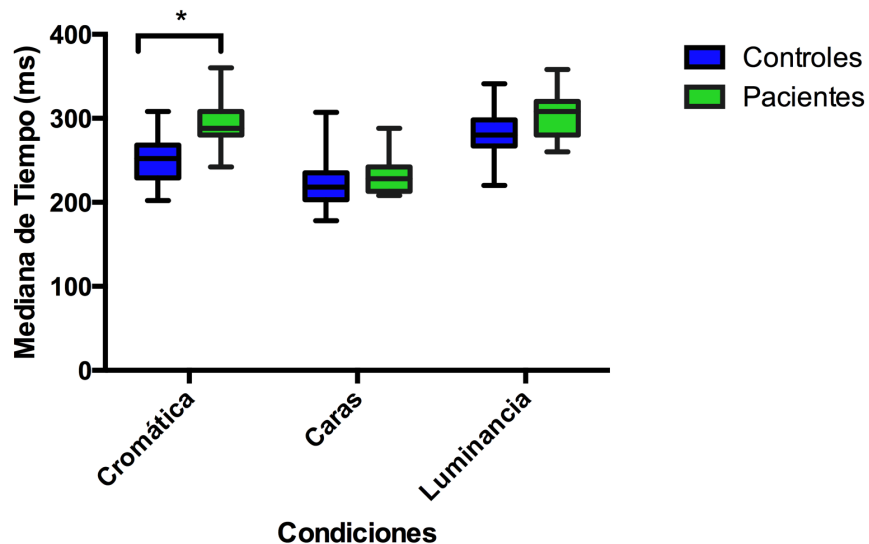
En A) se muestra la mediana de tiempo de las fijaciones realizadas por el grupo de

pacientes (en verde) y controles (en azul). En **B)** se muestra el resultado del test de comparaciones múltiples Dunn, donde se muestra que no existen diferencias significativas entre los grupos en las diferentes categorías.

d) Duración de las fijaciones en el área prominente:

Luego se analizó el tiempo de fijaciones en las regiones de interés de cada condición y se observaron diferencias significativas en la condición cromática. En este análisis se utilizó la mediana de tiempo de cada sujeto y se analizó utilizando un test no paramétrico (test Kruskal Wallis), donde se obtuvo que en la categoría cromática existen diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,0001$). Lo que muestra que los pacientes pasan más tiempo mirando ésta categoría (Figura 12).

A)



B)

Test de comparaciones múltiples Dunn	Promedio rank diff,	Significativo?	Resumen
Cromática Cont vs. Cromática Pac	-25,53	Yes	*
Caras Cont vs. Caras Pac	-4,667	No	ns
Luminancia Cont vs. Luminancia Pac	-13,53	No	ns

Figure 12. Mediana de tiempo de duración de las fijaciones en el área destacada.

En **A)** se muestra la mediana de tiempo de duración de las fijaciones realizadas en el área prominente en cada grupo y en cada categoría, se observan diferencias significativas entre los grupos en la categoría cromática ($p < 0,05^*$), en azul se muestra los datos obtenidos por el grupo control y en verde los datos obtenidos por el grupo de pacientes, en **B)** se muestra el resultado del test de comparaciones múltiples Dunn, donde se puede apreciar las diferencias significativas en la categoría cromática.

e) Porcentaje de fijaciones donde se observó el área prominente en cada condición:

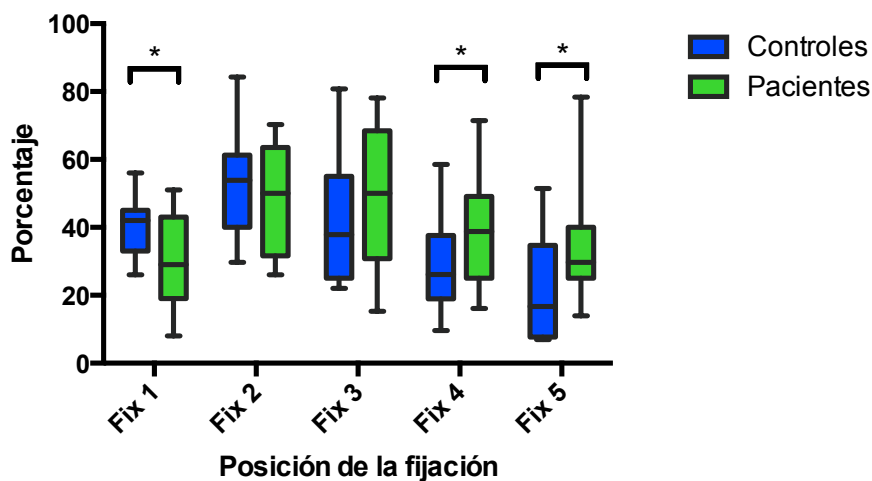
Se cuantificó el número de fijaciones que se realizaron en la región de interés de la imagen (área destacada según color, cara o cambios en la luminancia) ordenándolas según el momento en que se realizó, considerando la primera fijación que se realizó en la región de interés, luego la segunda, tercera hasta la quinta fijación y se calculó el porcentaje de veces que visitaban ésta área en el orden antes mencionado. A continuación se muestran los resultados obtenidos en cada categoría:

1) Porcentaje de fijaciones en la región cromática:

En esta condición se observan diferencias significativas entre los grupos en la primera fijación y en la cuarta y quinta fijación. Los pacientes miran menos que los sujetos controles en la primera fijación y al contrario, observan más veces el área destacada en las fijaciones cuatro y cinco.

Para analizar las diferencias entre los grupos y en la posición de la fijación se realizó un test Anova para medidas repetidas ($p < 0,05$) y se utilizó en test de comparaciones múltiples Sidak (Figura 13).

A)



B)

Test comparaciones múltiples Sidak	Promedio Diff,	95% IC of diff,	Significativo?	Resumen
Controles - Pacientes				
Fix 1	10,38	1,288 to 19,48	Si	*
Fix 2	4,423	-4,671 to 13,52	No	ns
Fix 3	-6,053	-15,15 to 3,040	No	ns
Fix 4	-11,22	-20,31 to -2,124	Si	**
Fix 5	-11,51	-20,60 to -2,416	Si	**

Figure 13. Porcentaje de fijaciones realizadas en la región de interés cromática.

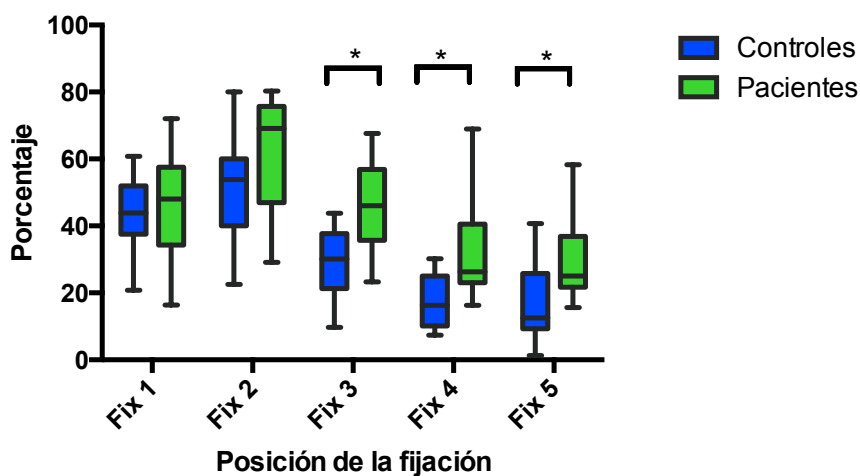
En **A)** se muestran el porcentaje de fijaciones realizadas según el momento en el que se miró el área destacada (primera, segunda, tercera hasta la quinta fijación), en azul se muestran el porcentaje de fijaciones realizadas por los sujetos controles y en verde el porcentaje de fijaciones realizadas por el grupo de pacientes, se observan diferencias significativas en la primera, cuarta y quinta fijación realizada en el área prominente ($p < 0,05^*$). En **B)** se muestra la tabla con los resultados de las múltiples comparaciones utilizando el test Sidak, se muestran las diferencias significativas (* y **) en las fijaciones reportadas en el primer gráfico.

2) Porcentaje de fijaciones en la región de las caras:

En esta categoría se observaron diferencias significativas entre los grupos en la tercera, cuarta y quinta fijación.

Para analizar las diferencias entre los grupos y en la posición de la fijación se realizó un test Anova para medidas repetidas ($p < 0,05$) y se utilizó en test de comparaciones múltiples Sidak (Figura 14).

A)



B)

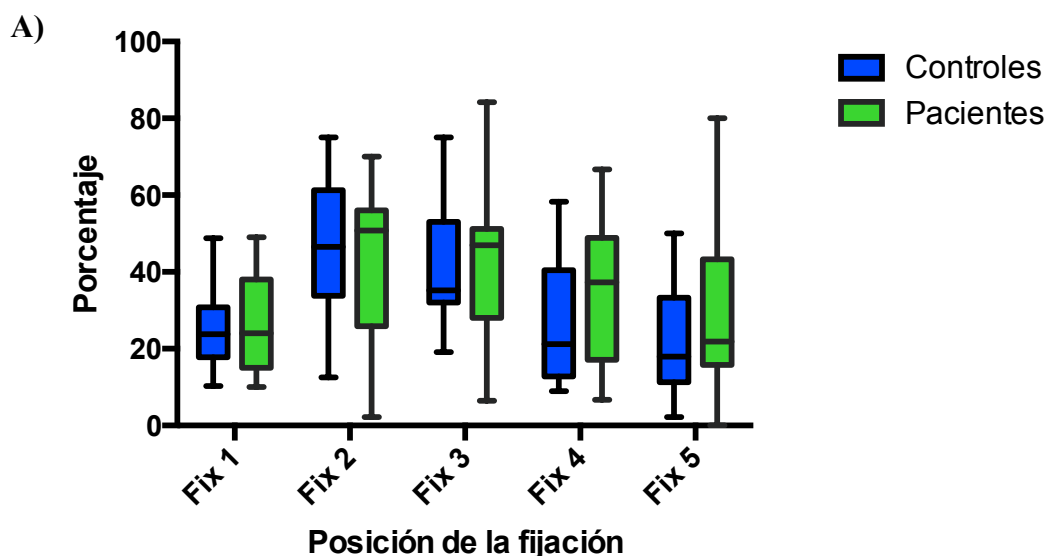
Test comparaciones múltiples Sidak	Promedio Diff,	95% IC of diff,	Significativo?	Resumen
Controles - Pacientes				
Fix 1	-2,074	-13,67 to 9,524	No	ns
Fix 2	-9,889	-21,49 to 1,709	No	ns
Fix 3	-17,09	-28,68 to -5,490	Yes	**
Fix 4	-14,89	-26,48 to -3,290	Yes	**
Fix 5	-12,44	-24,04 to -0,8439	Yes	*

Figure 14. Porcentaje de fijaciones en la categoría caras según posición de la fijación realizada en la imagen.

En A) se muestran el porcentaje de fijaciones realizadas según el momento en el que se miró el área prominente, en azul se muestra el porcentaje de fijaciones realizadas por los sujetos controles y en verde el porcentaje de fijaciones realizadas por el grupo de pacientes se utilizó el test Anova para medidas repetidas para establecer las diferencias ($p < 0,05^*$). En B) se muestra la tabla con los resultados de las múltiples comparaciones utilizando el test Sidak, se observan diferencias significativas (** y *) en la tercera, cuarta y quinta fijación.

3) Porcentaje de fijaciones en la región que varía la luminancia:

En esta categoría no se observaron diferencias significativas entre los grupos según el momento en que se realizó la fijación (Figura 15).



B)

Test comparaciones múltiples Sidak	Promedio Diff,	95% IC of diff,	Significativo?	Resumen
Controles - Pacientes				
Fix 1	-0,7413	-16,54 to 15,06	No	ns
Fix 2	2,751	-13,05 to 18,55	No	ns
Fix 3	-5,229	-21,03 to 10,57	No	ns
Fix 4	-6,889	-22,69 to 8,914	No	ns
Fix 5	-7,528	-23,33 to 8,275	No	ns

Figure 15. Porcentaje de fijaciones realizadas en la categoría lumínica según la posición de la fijación realizada en la imagen.

En A) se muestran el porcentaje de fijaciones realizadas según el momento en el que se miró el área destacada, en azul se muestra el porcentaje de fijaciones realizadas por los sujetos controles y en verde el porcentaje de fijaciones realizadas por el grupo de pacientes se utilizó el test Anova para medidas repetidas para establecer las diferencias ($p < 0,05^*$). En B) se muestra el resultado del test de comparaciones múltiples Sidak. No se observan diferencias significativas entre los grupos.

Con esta información es posible decir que sólo existe diferencias significativas en las primeras fijaciones entre el grupo control (GC) y las personas afectadas con esquizofrenia (PAE) en la condición cromática y en la categoría caras donde se observan diferencias significativas en las fijaciones más tardías por ejemplo desde la tercera fijación, esto podría mostrar que la detección del área prominente cuando corresponde a un color o una cara, ocurre de manera tardía, además el grupo PAE observa por mayor tiempo éstas áreas, lo que podría indicar que requieren de mayor tiempo para adquirir información y para identificar las regiones con contenido destacado, lo que podría explicar la exploración restringida que presentan los pacientes. En el caso de la categoría lumínica, no se observan diferencias, ésta categoría se caracteriza por activar mecanismos pre atencionales donde la búsqueda es más fácil y en paralelo. Mientras que la categoría cromática y caras debe diferenciar un objeto por más de una característica, requiere recursos atencionales y se desplegaría de forma serial (Treisman & Gelade 1980).

Resultados electroencefalográficos (EEG):

Los déficits de procesamiento visual temprano en EQZ están relacionados con hallazgos encontrados en la actividad electroencefalográfica principalmente en el componente P1 en respuesta a diferentes tipos de estímulos. Se estudió el ERP y fERP en las diferentes categorías con el objetivo de entender los mecanismos electrofisiológicos

asociados al procesamiento visual en regiones visuales inferiores que involucran mecanismos *bottom-up*.

A continuación se presentan los resultados obtenidos de los ERP en cada categoría y luego se presentan los resultados obtenidos de los fERP en cada categoría.

a) Potencial relacionado a evento (ERP):

Para analizar este potencial se consideró el inicio de la imagen (80 imágenes por categoría, total 320 imágenes) y se dividió por cada condición, se consideró el tiempo entre -100 ms y 350 ms para realizar el análisis estadístico. Los resultados fueron los siguientes:

1) ERP categoría Cromática:

En esta categoría no se observan diferencias significativas entre los grupos, utilizando una prueba T para muestras independientes (Figura 16).

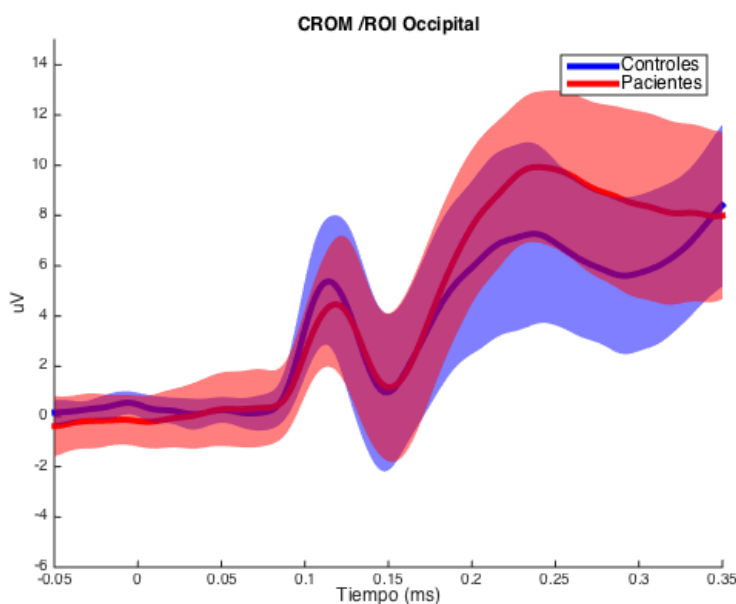


Figure 16. ERP en la categoría Cromática.

En azul se muestra la actividad electroencefalográfica de los sujetos controles y en rojo la actividad de los pacientes. El área sombrada corresponde al intervalo de confianza (95%). No se observan diferencias significativas entre los grupos.

2) ERP categoría Caras:

En esta categoría no se observan diferencias significativas utilizando una prueba T para muestras independientes (Figura 17).

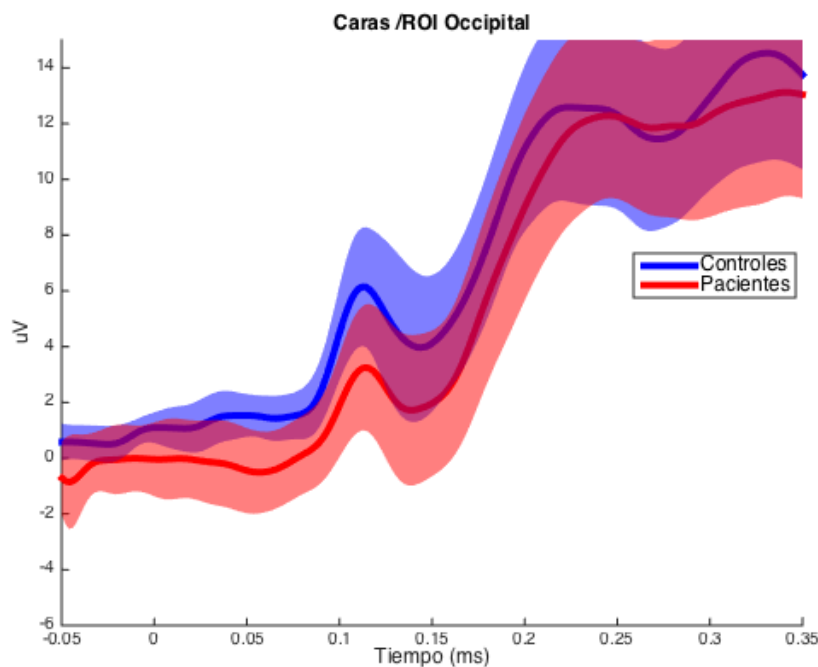


Figure 17. ERP en la categoría Caras.

En azul se muestra la actividad electroencefalográfica de los sujetos controles y en rojo la actividad de los pacientes. El área sombrada corresponde al intervalo de confianza (95%). No se observan diferencias significativas cuando se realiza la comparación de ERP entre los grupos.

4) ERP categoría Sin prominencia:

En esta categoría no se observan diferencias significativas utilizando una prueba T para muestras independientes (Figura 18).

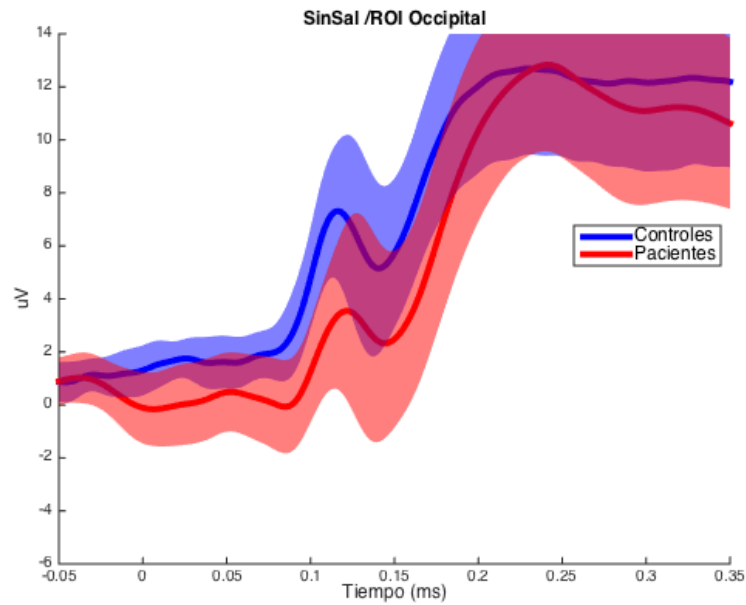


Figure 18. ERP en la categoría Sin prominencia.

En esta imagen se muestran el ERP de ambos grupos. En azul es el ERP del grupo control y en rojo se muestra el ERP del grupo de pacientes. El área sombreada corresponde al intervalo de confianza (95%). No se observan diferencias significativas.

4) ERP categoría Luminancia:

En esta categoría no se observan diferencias significativas utilizando una prueba T para muestras independientes (Figura 19).

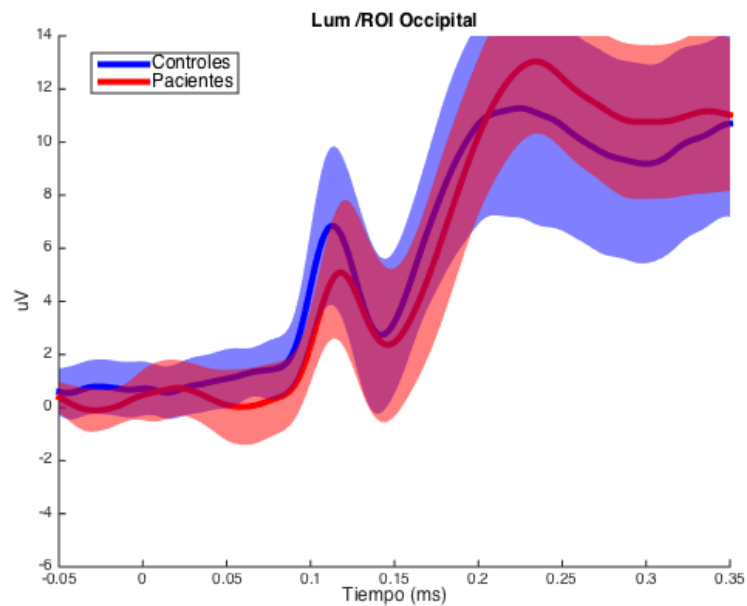


Figure 19. ERP en la categoría Luminancia.

En esta imagen se muestran el ERP de ambos grupos. En azul es el ERP del grupo control y en rojo se muestra el ERP del grupo de pacientes. El área sombreada corresponde al intervalo de confianza (95%). No se observan diferencias significativas.

b) Potencial relacionado a la fijación (fERP):

Este potencial se calculó considerando todas las fijaciones que se realizaron en cada categoría con una duración entre 100 y 600 ms en el electrodo Oz. Los resultados obtenidos por cada categoría fueron los siguientes:

1) fERP en la Categoría Cromática :

En esta categoría se promediaron las fijaciones de cada sujeto correlacionada con la actividad cerebral y luego se realizó un gran promedio entre -1000 y 1000 ms, para el análisis se consideró sólo la ventana de tiempo entre -150 ms y 300 ms (Figura 20).

Utilizando una prueba T para muestras independientes se observan diferencias significativas entre los tiempos -100 ms y 0 ms ($p = 0.0053$) y entre 50 ms y 100 ms. ($p = 0.019$). El área sombreada es el intervalo de confianza de 95%.

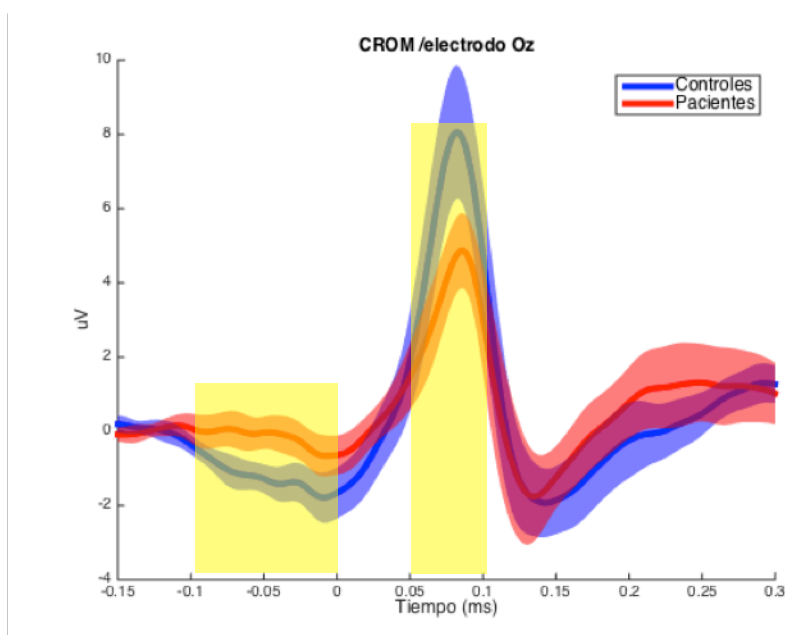
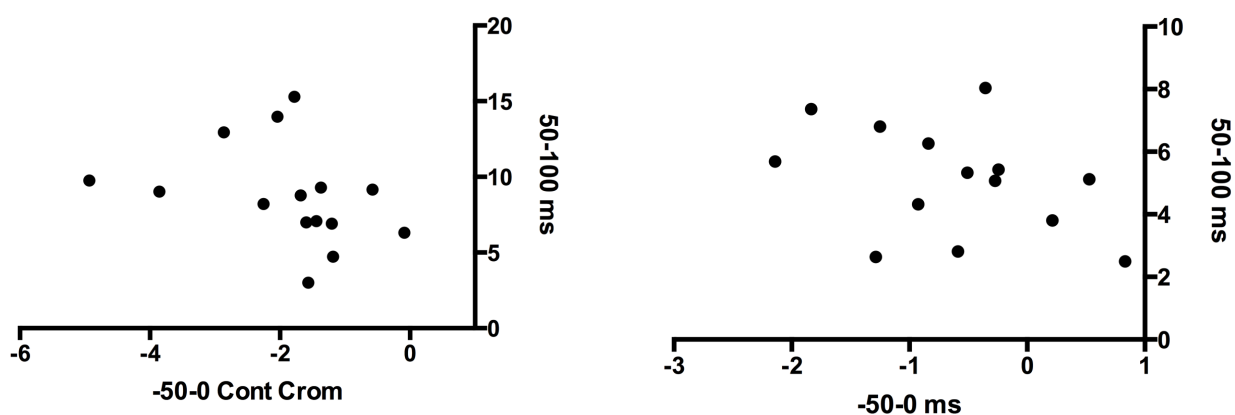


Figure 20. Potencial relacionado a la fijación (fERP) en la categoría cromática.

En azul se muestra el fERP de los sujetos controles y en rojo el fERP del grupo de pacientes. Se realizó una prueba T para muestras independientes para comparar a ambos grupos en la categoría cromática, se observan diferencias significativas (cuadro en amarillo) previo al inicio de la fijación, entre -100 ms y 0 ms y posterior al inicio de la fijación entre 50 y 100 ms ($p < 0,05^*$).

Luego se correlacionó la menor amplitud entre - 100 ms y 0 ms con la mayor amplitud encontrada posterior al inicio de la fijación entre 50 y 100 ms intrasujetos (Figura 21). Estos resultados no mostraron una correlación significativa entre la menor amplitud previa al inicio de la fijación y la amplitud máxima encontrada posterior a la fijación.



	-50-0 Cont Crom vs. 50-100 cont Crom
Pearson r	
r	-0.3248
95% confidence interval	-0.7177 to 0.2249
R squared	0.1055
P value	
P (two-tailed)	0.2375
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

	-50-0 Pat Crom vs. 50-100 Pat Crom
Pearson r	
r	-0.3738
95% confidence interval	-0.7547 to 0.1956
R squared	0.1397
P value	
P (two-tailed)	0.1880
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

Figure 21 Correlación entre actividad previa al inicio de la fijación y la amplitud máxima posterior al inicio de la fijación en la categoría cromática. Controles se muestran a la izquierda y pacientes a la derecha.

2) fERP en la categoría sin prominencia:

En esta categoría al igual que en la anterior se promediaron las fijaciones de cada sujeto correlacionada con la actividad cerebral y luego se realizó un gran promedio entre -1000 y 1000 ms, para el análisis se consideró sólo la ventana de tiempo entre -150 ms y 300 ms. Utilizando una prueba T para muestras independientes se observan diferencias significativas entre los tiempos -100 ms y 0 ms ($p = 0.028$) y entre 50 ms y los 100 ms ($p = 0,054$) (Figura 22).

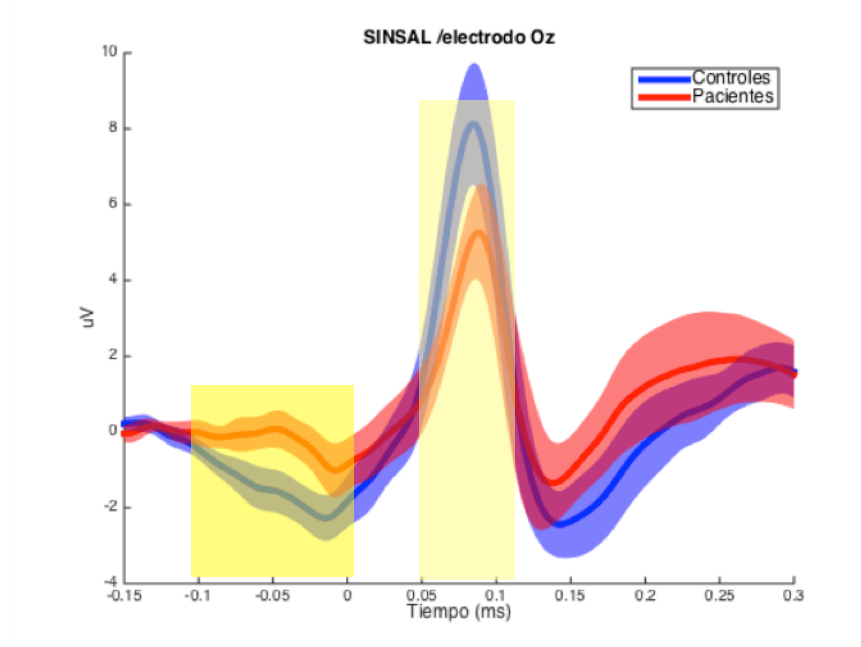
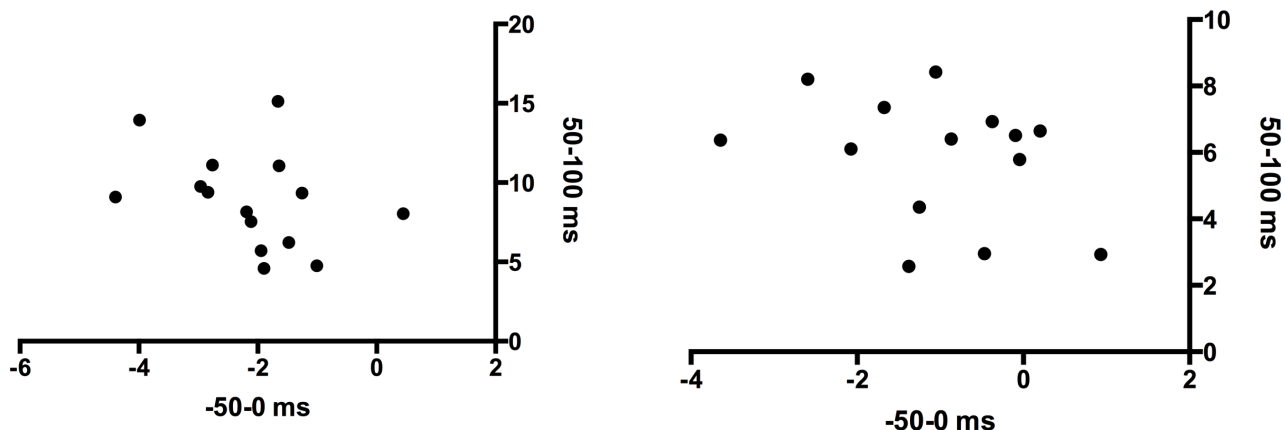


Figure 22. fERP en la categoría Sin prominencia.

En azul se muestra el fERP de los sujetos controles y en rojo el fERP del grupo de pacientes. Se realizó una prueba T para muestras independientes para comparar a ambos grupos en la categoría sin prominencia, se observan diferencias significativas (cuadro en amarillo) previo al inicio de la fijación, entre -100 ms y 0 ms y posterior al inicio de la fijación entre 50 y 100 ms ($p < 0,05^*$).

Se realizó una correlación entre la menor amplitud entre - 100 ms y 0 ms con la

mayor amplitud encontrada posterior al inicio de la fijación entre 50 y 100 ms intrasujetos (Figura 23). Estos resultados no mostraron una correlación significativa entre la menor amplitud previa al inicio de la fijación y la amplitud máxima encontrada posterior a la fijación.



	-50-0 cont SinSal vs. 50-100 cont SinSal
Pearson r	
r	-0.3549
95% confidence interval	-0.7337 to 0.1924
R squared	0.1259
P value	
P (two-tailed)	0.1943
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

	-50-0 pat SinSal vs. 50-100 pat SinSal
Pearson r	
r	-0.3311
95% confidence interval	-0.7329 to 0.2420
R squared	0.1096
P value	
P (two-tailed)	0.2476
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

Figure 23 Correlación entre actividad previa al inicio de la fijación y la amplitud máxima posterior al inicio de la fijación en la categoría sin prominencia. Controles se muestran a la izquierda y pacientes a la derecha.

3) fERP en la categoría Caras:

En esta categoría se realizó el mismo procedimiento descrito en las categorías anteriores. En la figura 24 se grafica el fERP de ambos grupos, en esta categoría no se observan diferencias significativas y se observa una disminución del fERP en ambos

grupos en comparación con las otras categorías.

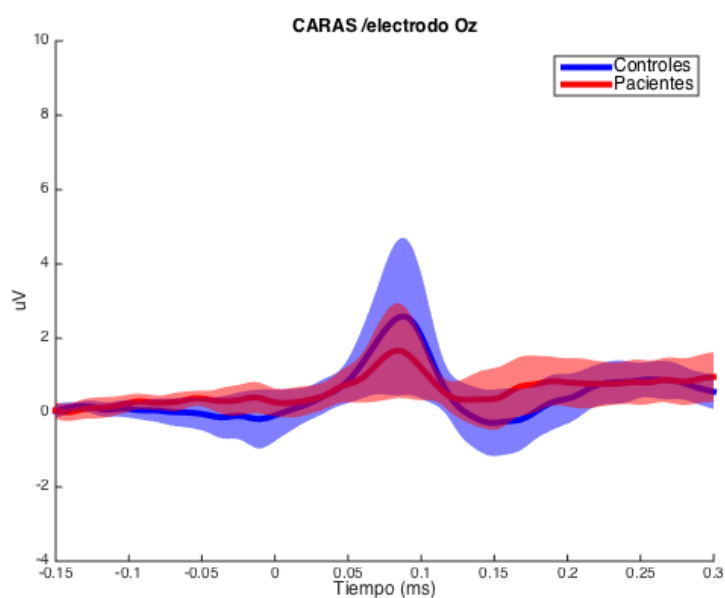


Figure 24 fERP en la categoría Caras.

En azul se muestra el fERP de los sujetos controles y en rojo el fERP del grupo de pacientes. Se realizó una prueba T para muestras independientes, no se observan diferencias significativas entre los grupos en la categoría caras.

4) fERP en la categoría Lumínica:

En esta categoría se realizó un gran promedio entre -1000 y 1000 ms, para el análisis se consideró sólo la ventana de tiempo entre -150 ms y 300 ms. Utilizando una prueba T para muestras independientes se observan diferencias significativas entre los tiempos -50 ms y -20 ms ($p=0.02$) y entre 80 ms y los 100 ms ($p = 0.03$) (Figura 25).

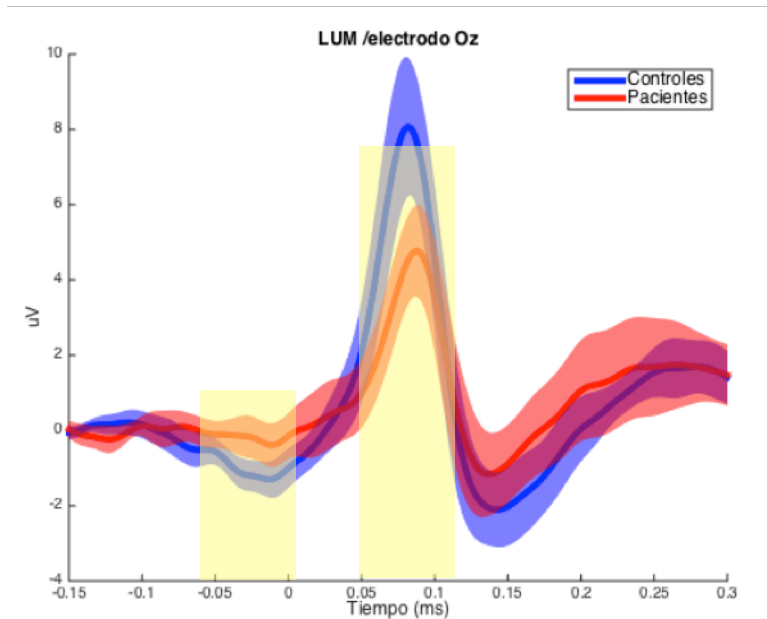
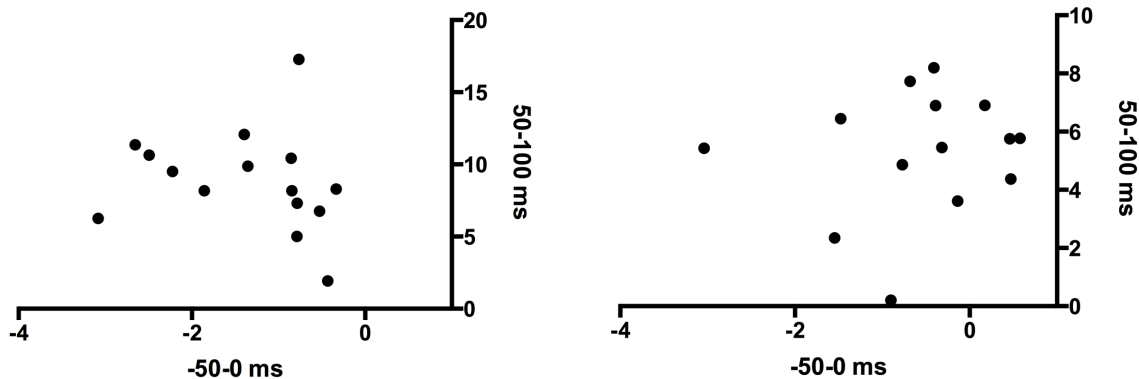


Figure 25. fERP en la categoría lumínica.

En azul se muestra el fERP de los sujetos controles y en rojo el fERP del grupo de pacientes. Se realizó una prueba T para muestras independientes, se observan diferencias significativas (cuadro en amarillo) previo al inicio de la fijación, entre - 50 ms y -20 ms y posterior al inicio de la fijación entre 50 y 100 ms ($p < 0,05^*$).

Luego se realizó el mismo procedimiento descrito anteriormente, se correlacionó la menor amplitud entre - 100 ms y 0 ms con la mayor amplitud encontrada posterior al inicio de la fijación entre 50 y 100 ms intrasujetos (Figura 26). Estos resultados no mostraron una correlación significativa entre la menor amplitud previa al inicio de la fijación y la amplitud máxima encontrada posterior a la fijación.



	-50-0 Cont Lum vs. 50-100 cont Crom
Pearson r	
r	-0.1714
95% confidence interval	-0.6285 to 0.3737
R squared	0.02937
P value	
P (two-tailed)	0.5414
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

	-50-0 Pat Lum vs. 50-100 Pat Lum
Pearson r	
r	0.1592
95% confidence interval	-0.4057 to 0.6360
R squared	0.02533
P value	
P (two-tailed)	0.5868
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

Figure 26 Correlación entre actividad previa al inicio de la fijación y la amplitud máxima posterior al inicio de la fijación en la categoría lumínica. Controles se muestran a la izquierda y pacientes a la derecha.

c) Resultados de fERP según la equivalencia de Clorpromazina

1) fERP categoría Cromática según la equivalencia de Clorpromazina utilizada:

A continuación se muestran los resultados de los dos grupos de pacientes antes descrito y se comparó el potencial fERP en la categoría cromática, donde no se observaron diferencias significativas entre los grupos (Figura 27) utilizando la prueba T para muestras independientes ($p > 0,05$).

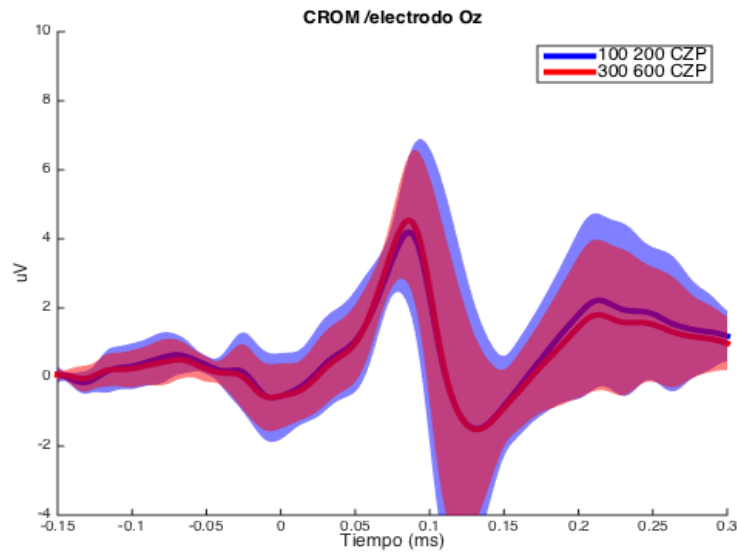
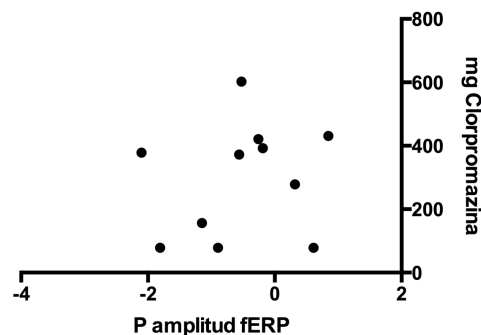


Figure 27. fERP en la categoría cromática en el grupo de pacientes que tomaban 100-200 mg de Clorpromazina, con el grupo de 300-600 mg de Clorpromazina.

En azul se muestra el fERP del grupo que tomaba una dosis entre 100 y 200 mg de Clorpromazina y en rojo el grupo que tomaba una dosis entre 300 y 600 mg de Clorpromazina. Se realizó una prueba T para muestras independientes para comparar los grupos. No se observan diferencias significativas entre los grupos.

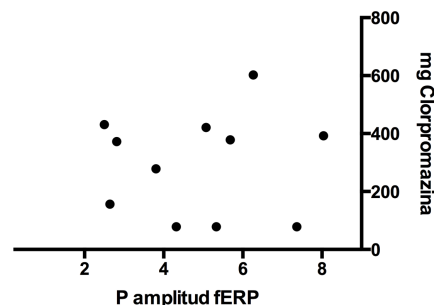
Luego se realizó una correlación de Pearson para estudiar la relación lineal entre los miligramos de Clorpromazina utilizada y el fERP en la categoría cromática en los tiempos donde se observan diferencias significativas (Figura 28). No se observan diferencias significativas en los tiempos -50 a 0 ms ($r=0,12$) ni de 0 a 100 ms. ($r = 0,17$) en la categoría cromática.

Correlación fERP Categoría Cromática-50 a 0 ms.



	P amplitud vs. mg Clorpromazina
Pearson r	
r	0.1840
95% confidence interval	-0.4675 to 0.7060
R squared	0.03386
P value	
P (two-tailed)	0.5881
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

Correlación fERP Categoría Cromática 80 a 100 ms.



	50-100 Pat Crom vs. mg Clorpromazina
Pearson r	
r	0.04643
95% confidence interval	-0.5693 to 0.6288
R squared	0.002156
P value	
P (two-tailed)	0.8922
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

Figure 28. Correlación entre Clorpromazina y fERP en los tiempos donde se observaron diferencias significativas en la categoría cromática.

Se realizó una correlación de Pearson en la cual se obtuvo que no existe una correlación entre las diferencias significativas observadas en el fERP y las cantidades de Clorpromazina utilizada por el grupo PAES entre los tiempos -50 a 0 ms ($r = 0.18$, $p=0.58$) y los tiempos 80 a 100 ms ($r = 0.11$, $p=0.89$).

2) fERP categoría Sin prominencia según la equivalencia de Clorpromazina utilizada:

Se compararon ambos grupos de pacientes y se realizó un gran promedio del potencial fERP en la categoría sin prominencia, se analizó la ventana de tiempo entre los -150 ms y 300 ms. No se observaron diferencias significativas entre los grupos, utilizando la prueba T para muestras independientes ($p > 0,05$) (Figura 29).

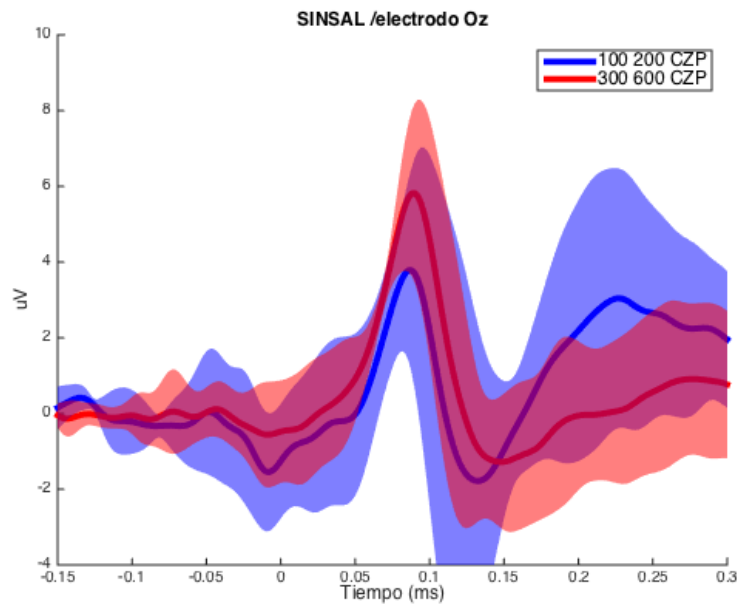
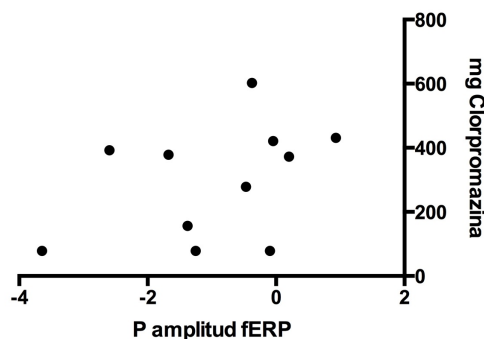


Figure 29. fERP en la categoría Sin prominencia en el grupo con equivalencia en Clorpromazina de 100- 200 mg y 300-600 mg.

En azul se muestra el fERP del grupo que tomaba una dosis entre 100 y 200 mg de Clorpromazina y en rojo el grupo que tomaba una dosis entre 300 y 600 mg de Clorpromazina. Se realizó una prueba T para muestras independientes para comparar los grupos. No se observan diferencias significativas entre los grupos.

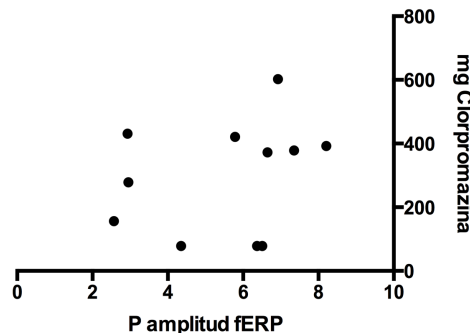
Se realizó una correlación de Pearson para estudiar la relación lineal entre los miligramos de Clorpromazina utilizada y el fERP en la categoría sin prominencia en los tiempos donde se observan diferencias significativas en el fERP de la misma categoría. No se observan diferencias significativas en los tiempos entre - 50 ms y -20 ms y posterior al inicio de la fijación entre 50 y 100 ms. (Figura 30).

Correlación fERP Categoría Sin Prom. -50 a 0 ms.



	-50-0 pat SinProm vs. mg Clorpromazina
Pearson r	
r	0.3958
95% confidence interval	-0.2676 to 0.8046
R squared	0.1567
P value	
P (two-tailed)	0.2282
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

Correlación fERP Categoría Sin Prom 50 a 100 ms



	50-100 pat SinProm vs. mg Clorpromazina
Pearson r	
r	0.2641
95% confidence interval	-0.3990 to 0.7458
R squared	0.06976
P value	
P (two-tailed)	0.4326
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

Figure 30. Correlación entre Clorpromazina y fERP en los tiempos donde se observaron diferencias significativas en la categoría sin prominencia.

Se realizó una correlación de Pearson en la cual se obtuvo que no existe una correlación entre las diferencias significativas observadas en el fERP y las cantidades de Clorpromazina utilizada por el grupo PAES entre los tiempos -50 a 0 ms ($r = 0.39$, $p = 0.22$) y los tiempos 50 a 100 ms ($r = 0.26$, $p = 0.43$).

3) fERP categoría Lumínica según la equivalencia de Clorpromazina utilizada:

Se compararon ambos grupos de pacientes y se realizó un gran promedio del potencial fERP en la categoría lumínica, donde se analizó la ventana de tiempo entre los -150 ms y 300 ms. No se observaron diferencias significativas entre los grupos (Figura 31), utilizando la prueba T para muestras independientes ($p > 0,05$).

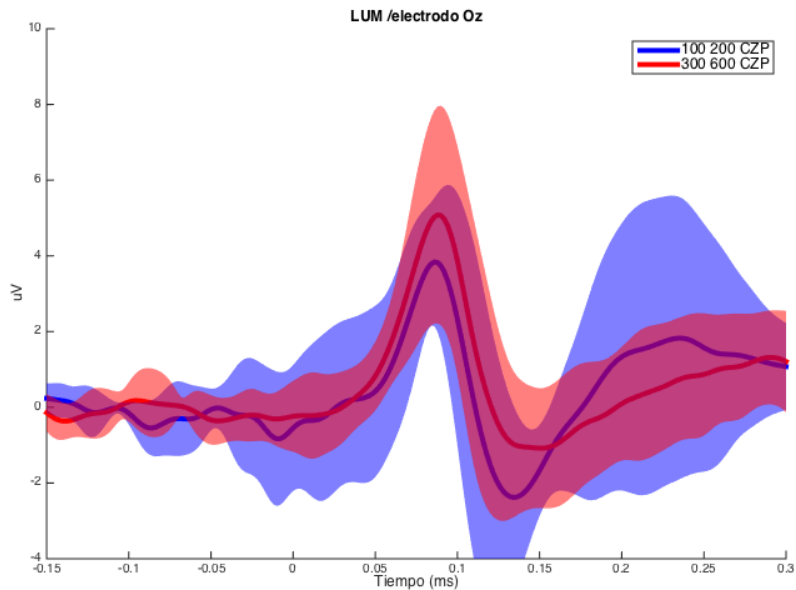
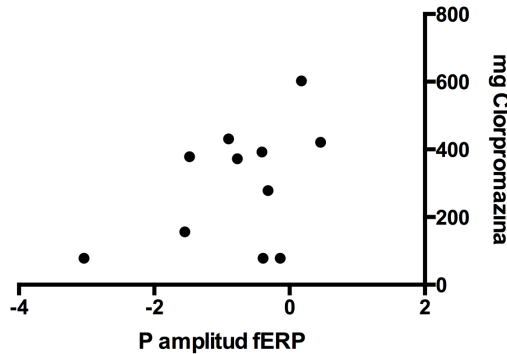


Figure 31. fERP en la categoría lumínica según los miligramos equivalencia de Clorpromazina.

En azul se muestra el fERP del grupo que tomaba una dosis entre 100 y 200 mg de Clorpromazina y en rojo el grupo que tomaba una dosis entre 300 y 600 mg de Clorpromazina. Se realizó una prueba T para muestras independientes para comparar los grupos. No se observan diferencias significativas entre los grupos.

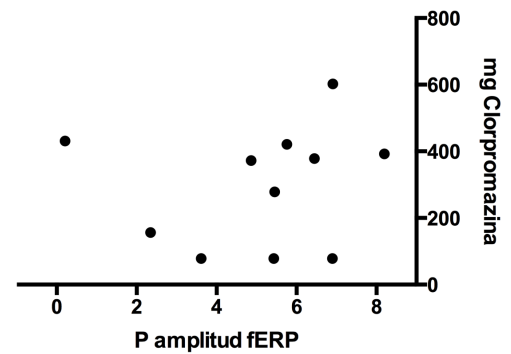
Se realizó una correlación de Pearson para estudiar la relación lineal entre los miligramos de Clorpromazina utilizada y el fERP en la categoría lumínica en los tiempos donde se observan diferencias significativas en el fERP de la misma categoría. No se observan diferencias significativas en los tiempos - 50 ms y -20 ms y posterior al inicio de la fijación entre 50 y 100 ms. (Figura 32).

Correlación fERP Categoría Lum -50 a -20 ms.



	-50 - 20 pat Lum vs. mg Clorpromazina
Pearson r	
r	0.4496
95% confidence interval	-0.2058 to 0.8265
R squared	0.2021
P value	
P (two-tailed)	0.1653
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

Correlación fERP Categoría Lum 80 a 100 ms.



	80-100 pat Lum vs. mg Clorpromazina
Pearson r	
r	0.1491
95% confidence interval	-0.4950 to 0.6875
R squared	0.02224
P value	
P (two-tailed)	0.6616
P value summary	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No

Figure 32. Correlación entre Clorpromazina y fERP en los tiempos donde se observaron diferencias significativas en la categoría lumínica.

Se realizó una correlación de Pearson en la cual se obtuvo que no existe una correlación entre las diferencias significativas observadas en el fERP y las cantidades de Clorpromazina utilizada por el grupo PAES entre los tiempos -50 a -20 ms ($r = 0.44$, $p = 0,16$) y los tiempos 80 a 100 ms ($r = 0.14$, $p = 0,66$).

d) Análisis de tiempo-Frecuencia:

Se analizó la actividad cerebral asociada al inicio de la fijación y se descompuso en tiempo y frecuencia en cada condición donde se observaron diferencias significativas en el fERP (cromática, lumínica y sin prominencia), los resultados que se muestran a continuación corresponden al poder espectral.

1) Tiempo - frecuencia categoría cromática:

Se analizaron todas las bandas de frecuencia en un intervalo de 0 a 300 ms en la

categoría cromática. Se realizó una prueba de permutación basada en clúster, lo que reveló una diferencia significativa entre ambos grupos en la banda de frecuencia Beta (15 a 20 Hz) entre los 50 a 100 ms ($p = 0.006$) post-inicio de la fijación y en el rango de latencia 200 a 250 ms ($p = 0.01$) en el electrodo Oz (Figura 33).

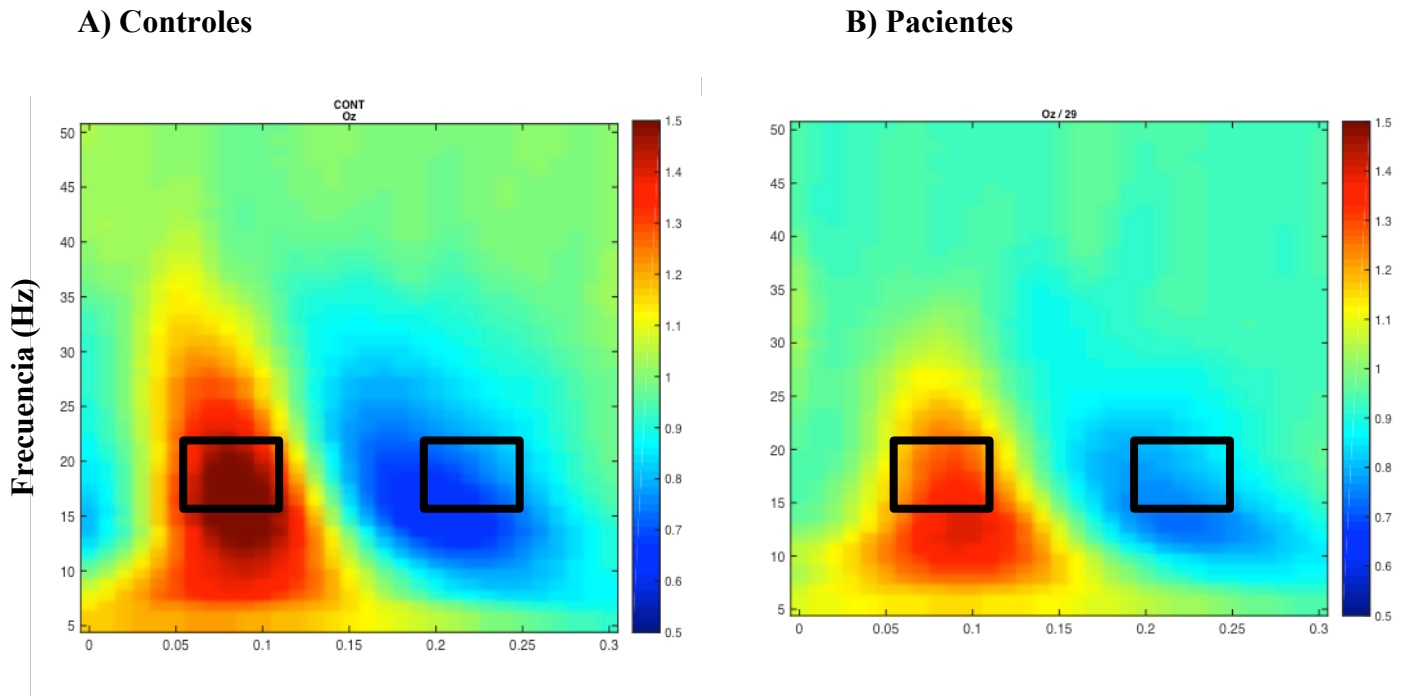


Figure 33. Análisis tiempo - frecuencia en la categoría Cromática.

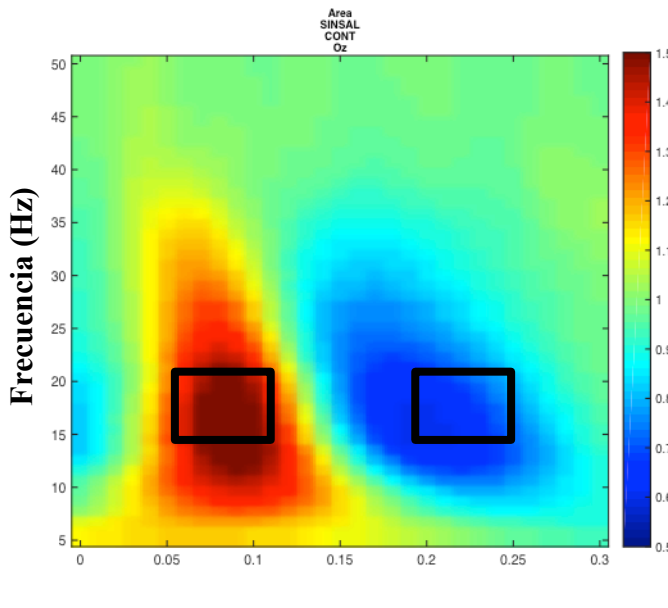
En esta figura se muestra el poder espectral de ambos grupos en el tiempo entre 0 y 300 ms. En las frecuencias entre 5 y 50 Hz. La barra de color es el poder normalizado a poder relativo, en azul es la disminución del poder y en rojo significa el aumento de poder. Se observan diferencias significativas en la banda Beta entre los 50 y 100 ms ($p < 0,05$) y entre los 200 y 250 ms, en la misma banda de frecuencia ($p < 0,05$).

2) Tiempo - frecuencia categoría Sin prominencia:

En esta categoría se realizó el mismo método antes descrito, se consideró el tiempo después de realizada la fijación y se observaron diferencias significativas utilizando las pruebas de permutación basadas en clúster revelaron una diferencia entre ambos grupos en la banda de frecuencia Beta (15 a 20 Hz) entre los 50 a 100 ms ($p = 0.016$) post-inicio de la

fijación y en el rango de latencia 200 a 250 ms ($p = 0.03$) en el electrodo Oz (Figura 34).

A) Controles



B) Pacientes

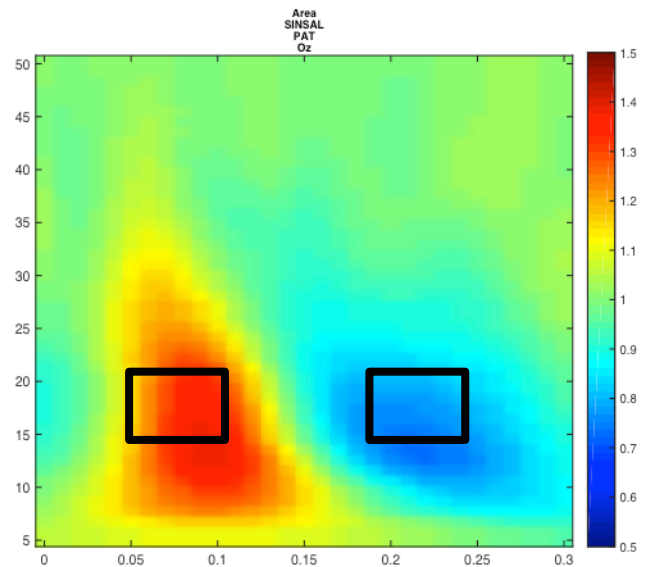


Figure 34. Análisis tiempo - frecuencia en la categoría sin prominencia.

En esta figura se muestra el poder espectral de ambos grupos en el tiempo entre 0 y 300 ms. En las frecuencias entre 5 y 50 Hz. Se observan diferencias significativas en la banda Beta entre los 50 y 100 ms ($p < 0,05$) y entre los 200 y 250 ms, en la misma banda de frecuencia ($p < 0,05$).

3) Tiempo frecuencia categoría Lumínica:

En esta categoría se consideró el tiempo después de realizada la fijación y se realizó la prueba de permutación basadas en clúster las que reveló una diferencia entre ambos grupos en la banda de frecuencia Beta (15 a 20 Hz) entre los 50 a 100 ms ($p = 0,008$) post-inicio de la fijación y en el rango de latencia 150 a 200 ms en el electrodo Oz ($p = 0.001$) (Figura 35).

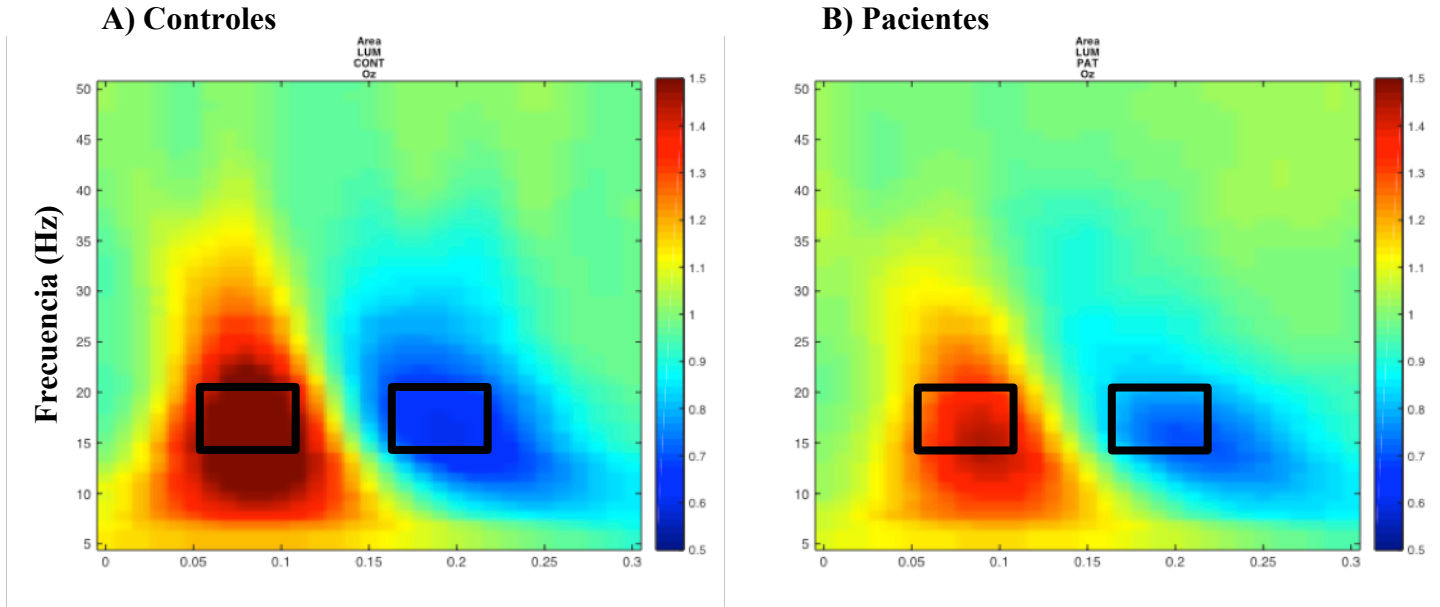


Figure 35. Análisis tiempo - frecuencia en la categoría lumínica.

En esta figura se muestra el poder espectral de ambos grupos en el tiempo entre 0 y 300 ms. En las frecuencias entre 5 y 50 Hz. Se observan diferencias significativas en la banda Beta entre los 50 y 100 ms ($p < 0,05$) y entre los 200 y 250 ms, en la misma banda de frecuencia ($p < 0,05$).

Los resultados obtenidos del ERP mostraron que en esta investigación no se pueden concluir dificultades en el procesamiento sensorial de las imágenes con diferentes prominencias utilizando este tipo de análisis. Una forma de estudiar las respuestas fisiológicas en la selección de objetivos en escenarios más ecológicos ha sido la utilización de los potenciales evocados relacionados a las fijaciones (fERP), este estudio consideró estos potenciales durante la exploración libre de imágenes. Se obtuvieron diferencias significativas en la respuesta lambda asociada a la estimulación visual y posiblemente a una mayor carga de información visual en todas las imágenes con información atencional bottom-up, además se observó una negatividad temprana (-20 ms aprox_) previo al inicio de la fijación en los estímulos con prominencia *bottom-up*, estos resultados indican que

existe una supresión de la actividad cerebral espontánea antes de la aparición del estímulo.

Los resultados en el análisis tiempo-frecuencia mostraron un aumento de actividad en banda Beta a los 100 ms. aproximadamente y luego una disminución de esta banda de frecuencia alrededor de los 200 ms. Este aumento de actividad ha sido asociado a un aumento de la sincronización asociada a un evento (en inglés ERS) y la disminución a una desincronización relacionada a evento (en inglés ERD).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este estudio tenía por objetivo demostrar que las personas afectadas con esquizofrenia presentan dificultades para observar los elementos prominentes de una imagen y como estas dificultades se correlacionaban con un comportamiento visual restrictivo.

Una medida psicofisiológica propuesta como marcador en esquizofrenia han sido los movimientos oculares, ya que proporcionan una medida directamente observable de orientación visual y la existencia de sesgos atencionales.

Los resultados obtenidos de los movimientos oculares en las diferentes categorías nos permitieron comprobar que los pacientes realizan menos fijaciones cuando exploran una imagen libremente, esto se pudo observar cuando se compara la categoría Sin prominencia entre el grupo control y el grupo de pacientes afectados con esquizofrenia (PAE) (Figura 8 B). Esta evidencia es acorde con lo reportado previamente (Beedie et al., 2011; Klein & Ettinger, 2008b; Kojima et al., 1992; Smyrnis, 2008)

Sin embargo, cuando se agrega un área prominente en la imagen, la conducta visual cambia, si bien el grupo PAE realiza menos fijaciones que el grupo control en todas las categorías excepto en la categoría Caras, cuando se analiza el número de fijaciones que están localizadas en el área prominente, no se observan diferencias significativas lo que indica que ambos grupos observan el área prominente de una imagen. Luego se analizó la mediana de tiempo de todas las fijaciones cuando exploran la imagen y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, sin embargo, cuando se analizó el tiempo en que pasaban ambos grupos mirando el área prominente de la imagen, se encontró que la duración de la fijación en el grupo PAE es mayor que el grupo control en las áreas

prominentes Cromáticas. Desde las primeras definiciones de la enfermedad (Caponi, n.d.; Frith, Blakemore, & Wolpert, 2000) se señala que las descripciones clínicas de la esquizofrenia existe un deterioro del inicio de la conducta volitiva. Los pacientes con esquizofrenia muestran latencias normales o incluso menores en los movimientos oculares rápidos hacia un nuevo estímulo visual (movimientos sacádicos visualmente guiados), esto se observa en la categoría Lumínica donde no se observan diferencias significativas entre los grupos, mientras que los movimientos sacádicos volitivos tienen latencias incrementadas en pacientes con esquizofrenia (Bender, Tark, Reuter, Kathmann, & Curtis, 2013; Reilly, Harris, Keshavan, & Sweeney, 2005; Reilly, Lencer, Bishop, Keedy, & Sweeney, 2008), es decir, movimientos oculares que no son provocados un nuevo estímulo visual que aparece en la imagen, sino que es información que da inicio a una señal arbitraria (por ejemplo, un tono o un símbolo en la posición de la mirada). Los movimientos sacádicos volitivos requieren la activación endógena de un programa motor generado por un estímulo (Munoz & Everling, 2004). Los resultados obtenidos en esta tarea muestran que el grupo PAE pasa más tiempo en el área prominente cromático lo que estaría relacionado con una disminución de la activación endógena.

Considerando esta evidencia es que se analizó el momento en el que las personas iban a mirar las áreas prominentes de la imagen, es decir, si lo realizaban en las primeras fijaciones o en momentos más tardíos de la exploración y observamos en la categoría Cromática los sujetos controles dirigen las primeras fijaciones hacia el área prominente, mientras que el grupo de pacientes lo realiza en las cuarta y quinta fijación. Según (Reuter, Elsner, Möllers, & Kathmann, 2016) los cambios de atención espacial pueden desempeñar un papel para las latencias de sacadas volicionales porque cualquier sacada está precedida por un cambio de atención al lugar donde se observará un objetivo (Stevens, Kahn, Wig, &

Schacter, 2012). En los movimientos sacádicos visualmente guiados, el cambio de atención es exógeno ya que el estímulo capta la atención automáticamente (Yantis Steven, 1996). Como no existe tal inicio de estímulo en los movimientos sacádicos volitivos, el cambio de atención tiene que ser endógeno. El aumento de las latencias sacádicas puede, por lo tanto, ser el resultado de un deterioro en el desplazamiento endógeno de la atención (Maruff P, Pantelis C, Danckert J, Smith D, 1996) en lugar de la iniciación de la sacada y cambio de la posición del ojo en una escena determinada.

En el caso de la condición Caras, las diferencias se observan a partir de la tercera fijación donde el grupo PAE se queda mirando el área prominente por mayor número de veces que el grupo control, lo que mostraría las dificultades presentes en este grupo para realizar el cambio atencional.

En la condición Lumínica no se observan diferencias entre los grupos, debido a que la atención es endógena y los movimientos oculares son guiados por el estímulo, lo que nos hablaría que este tipo atencional no estaría afectado en este grupo.

Resultados electroencefalográficos: Muchas investigaciones que usan el método ERP en esquizofrenia han encontrado disminuciones en las amplitudes de los componentes tempranos, en diversas situaciones, incluida la percepción visual de información verbal en comparación con el grupo control sano (Plomp et al., 2013; V. B. Strelets, A. Yu. Arkhipov, 2016). Deficiencias en la percepción visual en pacientes con esquizofrenia, han sido ampliamente reportados, los principales hallazgos han sido una disminución en la amplitud del componente P100 del potencial relacionado a evento en respuesta a diferentes tipos de estímulos, proponiéndose como un biomarcador por algunos autores (González-Hernández et al., 2015; Tanaka, Maezawa, & Kirino, 2013). En este estudio se analizaron los ERP temprano y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, en la

literatura no se encontró evidencia de diferencias significativas entre los grupos en este tipo de tareas, probablemente este tipo de estímulos, en colores y de gran tamaño, no evocan la respuesta esperada en los ERP, futuras investigaciones deberán confirmar estas observaciones.

Posteriormente se analizó el potencial relacionado a la fijación (fERP), ya que muchos procesos cognitivos como la lectura, la percepción de una escena y la identificación de objetos requieren movimientos oculares sacádicos secuenciales. En los estudios convencionales de potenciales relacionados con eventos (ERP), generalmente se les pide a los sujetos que mantengan sus ojos fijos en la pantalla o que la duración del estímulo sea corta para evitar los movimientos oculares. El potencial relacionado a la fijación (fERP) es un tipo de ERP que mide la actividad eléctrica del cerebro en respuesta a las fijaciones, pero al contrario que los ERP, los sujetos pueden mover los ojos durante el desempeño de la tarea (Rämä & Baccino, 2010). En esta investigación se observaron diferencias significativas en el fERP en todas las imágenes donde la atención era *bottom-up* (Cromática, luminancia, Control). Se observaron diferencias previo al inicio de la fijación (alrededor de 20 ms previo al inicio de la fijación) lo que según Bair et al., (2002) en estudios con primates, esta negatividad corresponde a una supresión de la actividad de espiga constante de las neuronas V1 antes de la excitación en respuesta a un estímulo visual. Esta supresión parece estar relacionada con los requisitos de las tareas, tales como la detección de contraste en ubicaciones determinadas para iniciar una respuesta a los mismos, para lo cual esta supresión mejora el rendimiento en la tarea (Bair, Cavanaugh, Smith, & Movshon, 2002).

Además se encontraron diferencias significativas después de la fijación donde se ha observado en experimentos en exploración libre con primates no humanos al registrar las

neuronas V1, que la fase de oscilación neuronal se organiza coherentemente justo después del inicio de la fijación y esto está acompañado por un aumento de la potencia espectral en varias bandas de frecuencia (Schroeder & Lakatos, 2009). En esta línea Maldonado et al., encontraron que 30 ms después de una fijación, la sincronización entre las neuronas en V1 aumenta (Maldonado et al., 2008). Este proceso es seguido por un aumento en la tasa de disparos desde 90 a 200 ms, lo que coincide con los resultados encontrados en esta investigación.

En las imágenes donde la atención era *top – down* imágenes con caras y un mayor contenido en la escena no mostraron diferencias significativas, se ha reportado que la modulación de componentes tempranos de ERP ha sido bien documentada durante la atención encubierta basada en el espacio (Hillyard, Vogel y Luck, 1998) y más recientemente en tareas de atención basadas en características (Schoenfeld et al., 2007). En contraste con la atención espacial y basada en características, la atención basada en objetos implica la integración de aspectos espaciales y de características de un objeto para producir una representación holística. El uso de caras y escenas superpuestas espacialmente minimiza los mecanismos basados en el espacio (Furey et al., 2006; Yi y Chun, 2005; Serences et al., 2004; O'Craven y otros, 1999). Se ha reportado que el componente P100 se modula según el área de la imagen observada, Rutman et al., 2009 encontraron que existe una preferencia de amplitud P100 para caras frente a escenas (Rutman, Clapp, Chadick, & Gazzaley, 2009). En esta tarea el área de las escenas es mayor que el área de las caras, lo que podría explicar la inhibición de la amplitud de la respuesta lambda encontradas en el fERP, futuras investigaciones deberán corroborar estos hallazgos.

Es importante señalar que este es el primer estudio que considera el fERP en una tarea de exploración libre y que compara una población con una enfermedad psiquiátrica y

sujetos controles, lo que permite avanzar en la comprensión de los mecanismos neurofisiológicos asociados a la EQZ.

En el análisis de tiempo frecuencia, se encontró un aumento de la banda Beta entre 15 y 20 Hz alrededor de los 100 ms en los sujetos controles, sin embargo, en el grupo de pacientes este aumento fue significativamente menor, se ha reportado en tareas que analizan ERPs, que las personas afectadas con esquizofrenia presentan menos actividad cerebral en el rango de frecuencia beta 1 (12-20 Hz) en respuesta a estímulos prominentes, lo que podría indicar déficits en la etapa de evaluación del estímulo y codificación sensorial. (Brenner et al., 2009). Liddle et al.,(2016) concluye que las oscilaciones en banda Beta desempeñan al menos dos funciones importantes en el procesamiento de estímulos y que se ve interrumpido en esquizofrenia. En primer lugar, los estímulos de tareas relevantes e irrelevantes inducen una reducción física rápida pero transitoria en la amplitud beta con respecto a la línea de base, probablemente debido a la afinación de los circuitos locales de codificación inhibidora de excitación desde el rango beta al gamma. En segundo lugar, en respuesta a los estímulos relevantes para la tarea, hay una mejora de un aumento físico más gradual en la amplitud beta con respecto al valor inicial, postulado para representar una señal beta implicada en la integración de información a través de regiones del cerebro ampliamente distribuidas, esto sugiere que en pacientes afectados con esquizofrenia, existe dificultades para dar importancia de los estímulos relevantes para la tarea, lo que resulta en una alteración de los procesos integradores necesarios para una evaluación eficiente de los estímulos y una selección de respuesta apropiada (Liddle et al., 2016). Luego alrededor de los 200 ms se encontró una desincronización en banda Beta (en inglés ERD), lo que se ha asociado con una mayor precisión perceptual (Liddle et al., 2016). En los resultados encontrados ésta desincronización está disminuida en el grupo

PAE, lo que podría estar asociado a dificultades en la integración de la información (Uhlhaas, Haenschel, Nikolić, & Singer, 2008; Uhlhaas & Singer, 2012). Park et al., (2013) encontraron que este ERD está asociado a la preparación del acto motor y que áreas visuales guían futuros movimientos, ellos proponen que la planificación debe incluir una red de larga escala que puede incluir conexiones fronto-occipitales y parieto – parietales (Park, Kim, & Chung, 2013), estos antecedentes podrían ser estudiados en futuras investigaciones en paradigmas de exploración libre.

En resumen planteamos que la disminución de la respuesta atencional visual evocada por la prominencia de estímulos visuales en pacientes afectados con esquizofrenia es generada por disminución de mecanismos atencionales endógenos para iniciar y mantener la exploración visual, además existe una disminución del procesamiento sensorial de la información, asociada a una disminución en las oscilaciones en banda Beta lo que generaría una alteración de los procesos integradores necesarios para una evaluación eficiente de los estímulos y una selección de respuesta apropiada lo que contribuiría a la reducción de la exploración visual en estos pacientes.

PROYECCIONES

Las proyecciones de este trabajo son múltiples, ya que es el punto de partida para que futuros estudios puedan profundizar en los mecanismos electrofisiológicos que ocurren en la corteza cerebral, como sincronía a larga escala entre corteza occipital y corteza prefrontal asociados a la exploración libre de imágenes naturales.

No existen reportes acerca de este tipo de paradigmas en personas con riesgo de psicosis (HR), sería interesante observar si los déficits encontrados en pacientes PAE se replican en pacientes con HR y si estos parámetros podrían contribuir a diferenciar entre las personas que convierten a esquizofrenia y los que no. Además sería interesante la correlación de estos parámetros electrofisiológicos con escalas cognitivas como el Matrics y escalas clínicas como PANSS para caracterizar a la muestra y poder implementar intervenciones y pronósticos diferenciados para cada paciente.

REFERENCIAS

- Andreasen, N. C., Pressler, M., Nopoulos, P., Miller, D., & Ho, B. (2013). Standardized Method for Comparing Exposure to Different, *67*(3), 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.08.040>. Antipsychotic
- Ban, S.-W., Lee, M., & Yang, H.-S. (2004). A face detection using biologically motivated bottom-up saliency map model and top-down perception model. *Neurocomputing*, *56*, 475–480. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2003.10.003>
- Bair, W., Cavanaugh, J. R., Smith, M. A., & Movshon, J. A. (2002). The timing of response onset and offset in macaque visual neurons. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *22*(8), 3189–205. <https://doi.org/20026257>
- Donnell, A. J., Pliskin, N., Holdnack, J., Axelrod, B., & Randolph, C. (2007). Rapidly-administered short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale—3rd edition. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*, 917–924. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.06.007>
- Tandon R, Gaebel W, Barch D, Bustillo J, Gur R, Heckers S, Malaspina D, Owen M, Schultz S, Tsuang M, Van Os J, C. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2013.05.028>
- Beedie, S. A., Clair, D. M. S., & Benson, P. J. (2011). Atypical scanpaths in schizophrenia : Evidence of a trait- or state-dependent phenomenon ?, *36*(3), 150–164. <https://doi.org/10.1503/jpn.090169>
- Bender, J., Tark, K.-J., Reuter, B., Kathmann, N., & Curtis, C. E. (2013). Differential roles of the frontal and parietal cortices in the control of saccades. *Brain and Cognition*, *83*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.06.005>
- Benson, P. J., Leonards, U., Lothian, R. M., St Clair, D. M., & Merlo, M. C. G. (2007). Visual scan paths in first-episode schizophrenia and cannabis-induced psychosis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *32*(4), 267–74. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1911188&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Bestelmeyer, P. E. G., Tatler, B. W., Phillips, L. H., Fraser, G., Benson, P. J., & St Clair, D. (2006). Global visual scanning abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, *87*(1–3), 212–22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.015>
- Brenner, C. A., Kieffaber, P. D., Clementz, B. A., Johannesen, J. K., Shekhar, A., O'Donnell, B. F., & Hetrick, W. P. (2009). Event-related potential abnormalities in schizophrenia: A failure to “gate in” salient information? *Schizophrenia Research*, *113*(2–3), 332–338. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.012>
- Burt, P. J., & Adelson, E. H. (1983). The Laplacian Pyramid as a Compact Image Code. *IEEE TRANSACTIONS ON COMMUNICATIONS*, (4). Retrieved from http://persci.mit.edu/pub_pdfs/pyramid83.pdf
- Butler, P. D., Abeles, I. Y., Weiskopf, N. G., Tambini, A., Jalbrzikowski, M., Legatt, M. E., ... Javitt, D. C. (2009). Sensory contributions to impaired emotion processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(6), 1095–107. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp109>

- Butler, P. D., Silverstein, S. M., & Dakin, S. C. (2008). Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*(1), 40–7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.023>
- Cadenhead, K. S., Dobkins, K., McGovern, J., & Shafer, K. (2013). Schizophrenia spectrum participants have reduced visual contrast sensitivity to chromatic (red/green) and luminance (light/dark) stimuli: new insights into information processing, visual channel function, and antipsychotic effects. *Frontiers in Psychology*, *4*, 535. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00535>
- Canosa, R. L. (2009). Real-world vision. *ACM Transactions on Applied Perception*, *6*(2), 1–34. <https://doi.org/10.1145/1498700.1498705>
- Caponi, S. (n.d.). Emil Kraepelin y el problema de la degeneración. Retrieved from <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v17s2/12.pdf>
- Carrasco, M. (2011). Visual attention: the past 25 years. *Vision Research*, *51*(13), 1484–525. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.04.012>
- Chen, Y., Nakayama, K., Levy, D. L., Matthyse, S., & Holzman, P. S. (1999). Psychophysical isolation of a motion-processing deficit in schizophrenics and their relatives and its association with impaired smooth pursuit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(8), 4724–9. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=16399&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Cohen, X. M. (2014). *Analyzing Neural Time Series Data*. MIT Press. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Cook, J., Barbalat, G., & Blakemore, S.-J. (2012). Top-down modulation of the perception of other people in schizophrenia and autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 175. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00175>
- Curtis, C. E., Calkins, M. E., Grove, W. M., Feil, K. J., & Iacono, W. G. (2001). Saccadic disinhibition in patients with acute and remitted schizophrenia and their first-degree biological relatives. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(1), 100–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136640>
- De Salud, M. (2017). PLAN NACIONAL DE SALUD MENTAL. Retrieved from <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/06/Borrador-PNSM-Consulta-P%C3%BAblica.pdf>
- Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. (2013). *Schizophrenia Research*, *150*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2013.05.028>
- Delerue, C., & Boucart, M. (2013). Visual exploration and action processing in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, *18*(3), 153–67. <https://doi.org/10.1080/13546805.2012.683245>
- Delerue, C., Laprévote, V., Verfaillie, K., & Boucart, M. (2010). Gaze control during face exploration in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, *482*(3), 245–9. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.048>
- Dobkins, K. R., Bosworth, R. G., & McCleery, J. P. (2009). Effects of gestational length, gender, postnatal age, and birth order on visual contrast sensitivity in infants. *Journal of Vision*, *9*(10), 19.1–21. <https://doi.org/10.1167/9.10.19>
- Donnell, A. J., Pliskin, N., Holdnack, J., Axelrod, B., & Randolph, C. (2007). Rapidly-administered short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale—3rd edition. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*, 917–924.

- <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.06.007>
- Donner, T. H., & Siegel, M. (2011). A framework for local cortical oscillation patterns. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.03.007>
- Dowiasch, S., Backasch, B., Einhäuser, W., Leube, D., Kircher, T., & Bremmer, F. (2016). Eye movements of patients with schizophrenia in a natural environment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(1), 43–54. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0567-8>
- E Maris; R Oostenveld. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, 164(1), 177–190. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2007.03.024>
- Egaña, J. I., Devia, C., Mayol, R., Parrini, J., Orellana, G., Ruiz, A., & Maldonado, P. E. (2013). Small Saccades and Image Complexity during Free Viewing of Natural Images in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 4(May), 37. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00037>
- Einhä, W., Rutishauser, U., Frady, E. P., Nadler, S., Kö, P., & Koch, C. (n.d.). The relation of phase noise and luminance contrast to overt attention in complex visual stimuli. <https://doi.org/10.1167/6.11.1>
- Eugenio Rodriguez, N. G., Jean-Philippe Lachaux, J. M., & Bernard Renault & Francisco J. Varela. (1999). Perception's shadow: long distance synchronization of human brain activity. *Nature*, 397, 430–433. Retrieved from <https://www.nature.com/articles/17120.pdf>
- Foxe, J. J., Doniger, G. M., & Javitt, D. C. (2001). Early visual processing deficits in schizophrenia: impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport*, 12(17), 3815–3820. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112040-00043>
- Frith, C. D., Blakemore, S.-J., & Wolpert, D. M. (2000). Explaining the symptoms of schizophrenia: Abnormalities in the awareness of action. *Brain Research Reviews*, 31, 357–363. Retrieved from www.elsevier.com/locate/bres
- González-Hernández, J. A., Pita-Alcorta, C., Cedeño, I., Días-Comas, L., & Figueredo-Rodríguez, P. (2003). Abnormal functional asymmetry in occipital areas may prevent frontotemporal regions from achieving functional laterality during the WCST performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 61(2–3), 229–233. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00236-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00236-0)
- González-Hernández, J. A., Pita-Alcorta, C., Wolters, C. H., Padrón, A., Finalé, A., Galán-García, L., ... Lencer, R. (2015). Specificity and sensitivity of visual evoked potentials in the diagnosis of schizophrenia: Rethinking VEPs. *Schizophrenia Research*, 166, 231–234. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.007>
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72(1), 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>
- Gur, R. E. (2002). An fMRI Study of Facial Emotion Processing in Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159(12), 1992–1999. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.1992>
- Henderson, J. (2003). Human gaze control during real-world scene perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(11), 498–504. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.09.006>
- Hong, L. E., Turano, K. a, O'Neill, H. B., Hao, L., Wonodi, I., McMahon, R. P., & Thaker, G. K. (2009). Is motion perception deficit in schizophrenia a consequence of eye-

- tracking abnormality? *Biological Psychiatry*, 65(12), 1079–85. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.021>
- Hutton, S. B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition*, 68(3), 327–40. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.021>
- Itti, L., & Koch, C. (2000). A saliency-based search mechanism for overt and covert shifts of visual attention. *Vision Research*, 40(10–12), 1489–506. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10788654>
- Itti, L., & Koch, C. (2001). Computational modelling of visual attention. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(3), 194–203. <https://doi.org/10.1038/35058500>
- Jaafari, N., Rigalleau, F., Rachid, F., Delamillieure, P., Millet, B., Olié, J.-P., ... Vibert, N. (2011). A critical review of the contribution of eye movement recordings to the neuropsychology of obsessive compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(2), 87–101. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01721.x>
- Jansen, L., Onat, S., & Konig, P. (2009). Influence of disparity on fixation and saccades in free viewing of natural scenes. *Journal of Vision*, 9(1), 29–29. <https://doi.org/10.1167/9.1.29>
- Javitt, D. C. (2009). Sensory processing in schizophrenia: neither simple nor intact. *Schizophrenia Bulletin*, 35(6), 1059–64. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp110>
- Kallimani, D., Theleritis, C., Evdokimidis, I., Stefanis, N. C., Chatzimanolis, I., & Smyrnis, N. (2009). The effect of change in clinical state on eye movement dysfunction in schizophrenia. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(1), 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.08.003>
- Kamienkowski, J. E., Ison, M. J., Quiroga, R. Q., & Sigman, M. (2012). Fixation-related potentials in visual search: A combined EEG and eye tracking study, 12, 1–20. <https://doi.org/10.1167/12.7.4.Introduction>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a State of Aberrant Saliency: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1601. Retrieved from <http://ajp.psychiatryonline.org>
- Kazai, K., & Yagi, A. (2003). Comparison between the lambda response of eye-fixation-related potentials and the P100 component of pattern-reversal visual evoked potentials. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 46–56. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12822598>
- Keri, S. (2002). Spatiotemporal Visual Processing in Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry*, 14(2), 190–196. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14.2.190>
- Klein, C., & Ettinger, U. (2008a). A hundred years of eye movement research in psychiatry. *Brain and Cognition*, 68(3), 215–8. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.012>
- Klein, C., & Ettinger, U. (2008b). A hundred years of eye movement research in psychiatry. *Brain and Cognition*, 68(3), 215–8. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.012>
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase. *Arch Gen Psychiatry*. Retrieved from <https://pdfs.semanticscholar.org/d355/5f0ab0a592b82d1ad5fb35ecf4eea76aa188.pdf>
- Koch, C., & Ullman, S. (1987). Shifts in Selective Visual Attention: Towards the Underlying Neural Circuitry. *Matters of Intelligence*. https://doi.org/10.1007/978-94-009-3833-5_5

- Kojima, T., Matsushima, E., Ando, K., Ando, H., Sakurada, M., Ohta, K., ... Shimazono, Y. (1992). Exploratory Eye Movements and Neuropsychological Tests in Schizophrenic Patients. *Schizophrenia Bulletin*, *18*(1), 85–94. <https://doi.org/10.1093/schbul/18.1.85>
- Lachaux, J. P., Lutz, A., Rudrauf, D., Cosmelli, D., Le Van Quyen, M., Martinerie, J., & Varela, F. (2002). Estimating the time-course of coherence between single-trial brain signals: An introduction to wavelet coherence. *Neurophysiologie Clinique*, *32*(3), 157–174. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(02\)00301-5](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(02)00301-5)
- Lachaux JP, Rodríguez E, Le Van Quyen M, Lutz A, Martinerie J, V. F. (2000). Studying single-trials of phase synchronous activity in the brain. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, *10*(10), 2429–2439. Retrieved from http://brainimaging.waisman.wisc.edu/~lutz/Lachaux_et_all_IJBChaos_2000.pdf
- Liddle, E. B., Price, D., Palaniyappan, L., Brookes, M. J., Robson, S. E., Hall, E. L., ... Liddle, P. F. (2016). Abnormal salience signaling in schizophrenia: The role of integrative beta oscillations. *Human Brain Mapping*, *37*(4), 1361–74. <https://doi.org/10.1002/hbm.23107>
- Livingstone, S., & Hubel, H. (1987). Psychophysical of Form, Color, *7*(November).
- Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophrenia Research*, *55*(1–2), 159–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955975>
- Maldonado, P., Babul, C., Singer, W., Rodriguez, E., Berger, D., & Grü, S. (2008). Synchronization of Neuronal Responses in Primary Visual Cortex of Monkeys Viewing Natural Images. *J Neurophysiol*, *100*, 1523–1532. <https://doi.org/10.1152/jn.00076.2008>
- Martinez, A., Hillyard, S. A., Bickel, S., Dias, E. C., Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2012). Consequences of Magnocellular Dysfunction on Processing Attended Information in Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, *22*(6), 1282–1293. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr195>
- Martínez, A., Hillyard, S. a, Dias, E. C., Hagler, D. J., Butler, P. D., Guilfoyle, D. N., ... Javitt, D. C. (2008). Magnocellular pathway impairment in schizophrenia: evidence from functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *28*(30), 7492–500. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1852-08.2008>
- Maruff Paul, Pantelis Christos, Danckert James, Smith Deidre, C. J. (1996). Deficits in the endogenous redirection of covert visual attention in chronic schizophrenia. *Neuropsychologia*, *34*(11), 1079–1084. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(96\)00035-8](https://doi.org/10.1016/0028-3932(96)00035-8)
- Mazhari, S., Price, G., Dragović, M., Waters, F. a, Clissa, P., & Jablensky, A. (2011). Revisiting the suitability of antisaccade performance as an endophenotype in schizophrenia. *Brain and Cognition*, *77*(2), 223–30. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.08.006>
- McDowell, J. E., Dyckman, K. a, Austin, B. P., & Clementz, B. a. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain and Cognition*, *68*(3), 255–70. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.016>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview

- of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30, 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- Michalopoulou, P. G., Surguladze, S., Morley, L. A., Giampietro, V. P., Murray, R. M., & Shergill, S. S. (2008). Facial fear processing and psychotic symptoms in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 192(3), 191–6. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.032649>
- Mitropoulou, V., Friedman, L., Zegarelli, G., Wajnberg, S., Meshberg, J., Silverman, J. M., & Siever, L. J. (2011). Eye tracking performance and the boundaries of the schizophrenia spectrum. *Psychiatry Research*, 186(1), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.004>
- Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(3), 218–228. <https://doi.org/10.1038/nrn1345>
- Newton-Howes, G., Tyrer, P., Moore, A., & Nur, U. (2007). Personality disorder and outcome in schizophrenia: A negative systematic review. *Personality and Mental Health*, 1(1), 21–26. <https://doi.org/10.1002/pmh.6>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 156869. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Ossandón, J. P., Helo, A. V., Montefusco-Siegmund, R., & Maldonado, P. E. (2010). Superposition model predicts EEG occipital activity during free viewing of natural scenes. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(13), 4787–95. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5769-09.2010>
- Park, H., Kim, J. S., & Chung, C. K. (2013). Differential Beta-Band Event-Related Desynchronization during Categorical Action Sequence Planning. *PLoS ONE*, 8(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059544>
- Parkhurst, D., Law, K., & Niebur, E. (n.d.). Modeling the role of salience in the allocation of overt visual attention. Retrieved from <https://pdfs.semanticscholar.org/fb19/d28f3b0d96e65036fde8a0adc9bf1c4bbe46.pdf>
- Peters, R. J., Iyer, A., Itti, L., & Koch, C. (2005). Components of bottom-up gaze allocation in natural images. *Vision Research*, 45(18), 2397–416. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.03.019>
- Pinto, Y., van der Leij, A. R., Sligte, I. G., Lamme, V. A. F., & Scholte, H. S. (2013). Bottom-up and top-down attention are independent. *Journal of Vision*, 13(3), 16. <https://doi.org/10.1167/13.3.16>
- Plomp, G., Roinishvili, M., Chkonia, E., Kapanadze, G., Kereselidze, M., Brand, A., & Herzog, M. H. (2013). Electrophysiological evidence for ventral stream deficits in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 39(3), 547–54. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr175>
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128–48. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Rämä, P., & Baccino, T. (2010). Eye fixation-related potentials (EFRPs) during object identification. *Visual Neuroscience*, 27(5–6), 187–92. <https://doi.org/10.1017/S0952523810000283>

- Rämä, P. I. A., & Baccino, T. (2010). Eye fixation – related potentials (EFRPs) during object identification, 187–192. <https://doi.org/10.1017/S0952523810000283>
- Reilly, J. L., Harris, M. S. H., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2005). Abnormalities in visually guided saccades suggest corticofugal dysregulation in never-treated schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57(2), 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.024>
- Reilly, J. L., Lencer, R., Bishop, J. R., Keedy, S., & Sweeney, J. A. (2008). Pharmacological treatment effects on eye movement control. *Brain and Cognition*, 68(3), 415–35. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.026>
- Reuter, B., Elsner, B., Möllers, D., & Kathmann, N. (2016). Decomposing mechanisms of abnormal saccade generation in schizophrenia patients: Contributions of volitional initiation, motor preparation, and fixation release. *Psychophysiology*, 53(11), 1712–1720. <https://doi.org/10.1111/psyp.12729>
- Reynolds, J. H., & Desimone, R. (1999). The role of neural mechanisms of attention in solving the binding problem. *Neuron*, 24(1), 19–29, 111–25. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10677024>
- Rizzolatti, G., Riggio, L., Dascola, I., & Umiltá, C. (1987). Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia*, 25(1A), 31–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3574648>
- Rutman, A. M., Clapp, W. C., Chadick, J. Z., & Gazzaley, A. (2009). Early Top–Down Control of Visual Processing Predicts Working Memory Performance. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1224–1234. Retrieved from <http://www.mitpressjournals.org/doi/pdf/10.1162/jocn.2009.21257>
- Schiffman, J., Kline, E., Jameson, N. D., Sorensen, H. J., Dodge, S., Tsuji, T., ... Mednick, S. A. (2015). Premorbid multivariate prediction of adult psychosis-spectrum disorder: A high-risk prospective investigation. *Schizophrenia Research*, 168(1–2), 74–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.014>
- Schroeder, C. E., & Lakatos, P. (2009). Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends in Neurosciences*, 32(1), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.012>
- Schubert, E. W., Henriksson, K. M., & McNeil, T. F. (2005). A prospective study of offspring of women with psychosis: Visual dysfunction in early childhood predicts schizophrenia-spectrum disorders in adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(5), 385–393. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00584.x>
- Silverstein, S., Keane, B. P., Blake, R., Giersch, A., Green, M., & Kéri, S. (2015). Vision in schizophrenia: why it matters. *Frontiers in Psychology*, 6, 41. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00041>
- Smyrnis, N. (2008). Metric issues in the study of eye movements in psychiatry. *Brain and Cognition*, 68(3), 341–58. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.022>
- Sprenger, A., Friedrich, M., Nagel, M., Schmidt, C. S., Moritz, S., & Lencer, R. (2013). Advanced analysis of free visual exploration patterns in schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, 4(October), 737. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00737>
- Steven J. Luck, G. F. W. and E. K. V. (2000). Event-related potential studies of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 432–440. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01545-X](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01545-X)
- Stevens, W. D., Kahn, I., Wig, G. S., & Schacter, D. L. (2012). Hemispheric asymmetry of

- visual scene processing in the human brain: evidence from repetition priming and intrinsic activity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 22(8), 1935–49. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr273>
- Streit, M., Wölwer, W., & Gaebel, W. (1997). Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 24(3), 311–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9134591>
- Sun, L., Castellanos, N., Grützner, C., Koethe, D., Rivolta, D., Wibrál, M., ... Uhlhaas, P. J. (2013). Evidence for dysregulated high-frequency oscillations during sensory processing in medication-naïve, first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 150(2–3), 519–25. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.023>
- Suzuki, M., Takahashi, S., Matsushima, E., Tsunoda, M., Kurachi, M., Okada, T., ... Kojima, T. (2009). Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: a large sample study using a newly developed digital computerized system. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259(3), 186–94. <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0850-7>
- Tanaka, S., Maezawa, Y., & Kirino, E. (2013). Classification of Schizophrenia Patients and Healthy Controls Using P100 Event-Related Potentials for Visual Processing. *Neuropsychobiology*, 68, 71–78. <https://doi.org/10.1159/000350962>
- Tandon R, Gaebel W, Barch D, Bustillo J, Gur R, Heckers S, Malaspina D, Owen M, Schultz S, Tsuang M, Van Os J, C. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2013.05.028>
- Tatler, B. W., Baddeley, R. J., & Gilchrist, I. D. (n.d.). Visual correlates of fixation selection: effects of scale and time. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2004.09.017>
- Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., & Haukka, J. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374(9690), 620–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
- Treisman. (1980). Treisman (1980) a Feature-Integration Theory of Attention.Pdf.
- Uhlhaas, P. J., Haenschel, C., Nikolić, D., & Singer, W. (2008). The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 927–43. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn062>
- Uhlhaas, P. J., Linden, D. E. J., Singer, W., Haenschel, C., Lindner, M., Maurer, K., & Rodriguez, E. (2006). Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(31), 8168–75. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2002-06.2006>
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2012). Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron*, 75(6), 963–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.004>
- V. B. Strelets, A. Yu. Arkhipov, and Z. V. G. (2016). Latencies of the Sensory and Cognitive Components of Event-Related Potentials on Perception of Verbal Stimuli in Health and Schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 46(9). <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0348-0>
- Varela, F., Lachaux, J., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). THE BRAINWEB : PHASE LARGE-SCALE INTEGRATION, 2(April).

- Wolfram Schultz, P. Dayan, P. R. M. (1990). A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Ann. Neurol. Neuropsychopharmacology Annu. Rev. Neurosci. J. E. LeDoux Curr. Opin. Neurobiol. J. Neurosci. Behav. Neurosci. Behav. Neurosci. Nature Brain Res. Trends Neurosci. M. E. P. Seligman, J. Abnorm. Psychol. Am. J. Psychiatry J. Neuroscience*, 28(56), 191–206. Retrieved from <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.140.7359&rep=rep1&type=pdf>
- Yantis Steven, J. J. (1996). Attentional Capture by abrupt onsets: New Perceptual Objects or Visual Masking.
- Yeap, S., Kelly, S. P., Sehatpour, P., Magno, E., Javitt, D. C., Garavan, H., ... Foxe, J. J. (2006). Early Visual Sensory Deficits as Endophenotypes for Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1180. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1180>

ANEXOS

APROBACION COMITÉ DE ETICA



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

1/2

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO

FECHA: 26 de Mayo del 2015.

26 MAYO 2015.



PROYECTO: "SALIENCIA Y EXPLORACIÓN VISUAL EN PERSONAS AFECTADAS CON ESQUIZOFRENIA".

INVESTIGADOR RESPONSABLE: SRTA. ROCÍO MAYOL TRONCOSO.

INSTITUCIÓN: PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR AL DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS. TUTOR DR. PABLO GASPAR RAMOS. PROGRAMA DISCIPLINARIO DE FISIOLÓGÍA Y BIOFÍSICA, I.C.B.M, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

Con fecha 26 de Mayo de 2015, el proyecto ha sido analizado a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de la Guía Internacional de Ética para la Investigación Biomédica que involucra sujetos humanos CIOMS 1992, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

Sobre la base de la información proporcionada en el texto del proyecto el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

Este comité también analizó y aprobó el correspondiente documento de Consentimiento Informado en su versión modificada con fecha 15 de Mayo de 2015.

En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.

Teléfono: 9789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl



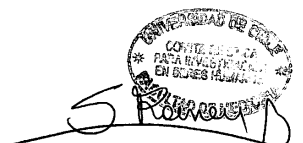
**INTEGRANTES DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
EN SERES HUMANOS**

26 MAYO 2015



NOMBRE	CARGO	RELACIÓN CON LA INSTITUCIÓN
Dr. Manuel Oyarzún	Presidente	Sí
Prof. Gina Raineri	Secretaria Ejecutiva	Sí
Dr. Hugo Amigo	Miembro	Sí
Dra. Lucia Cifuentes	Miembro	Sí
Prof. Nina Horwitz	Miembro	Sí
Dra. María Eugenia Pinto	Miembro	Sí
Sra. Claudia Marshall	Miembro	No
Dra. Grisel Orellana	Miembro	Sí
Prof. M. Julieta González	Miembro	Sí

Santiago, 26 de Mayo de 2015.



**Prof. Gina Raineri B.
Secretaria Ejecutiva CEISH**

GRB/mfp.
Proy. N° 029-2015

Teléfono: 9789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl



CONSENTIMIENTO INFORMADO

"Estudio de saliencia y exploración visual en personas afectadas de psicosis"

26 MAYO 2015

PATROCINANTE: Pedro Maldonado Arbogast
Pablo Gaspar Ramos
Nombre del Investigador principal: Rocío Mayol Troncoso
R.U.T.: 15.668.032-k
Institución: - Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.
- Clínica Psiquiátrica Universitaria
Teléfonos: (02) 29786035

Invitación a participar: Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación "**Saliencia y exploración visual en personas afectadas de psicosis**", debido a que estamos interesados en conocer las estrategias de exploración visual que tienen las personas afectadas con esquizofrenia.

Objetivos: Esta investigación tiene por objetivo estudiar los movimientos oculares en una población de personas portadoras de enfermedades psiquiátricas y compararla con registros obtenidos de sujetos controles sanos. El estudio incluirá a un número total de 20 pacientes, de la Clínica Psiquiátrica Universitaria y el Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barack y 20 personas voluntarias sin enfermedades psiquiátricas diagnosticadas.

Procedimientos: Si Ud. acepta participar será sometido, a una sesión de dos horas aproximadamente a los siguientes procedimientos: Evaluación de funciones cognitivas a través de un test llamado W.A.I.S (versión abreviada), el registro de sus movimientos oculares mediante un sistema de cámaras, junto con la medición de la actividad que genera el cerebro a través de electrodos que se ubicarán sobre la superficie de su cuero cabelludo (electroencefalograma). Ambos registros son superficiales, esto es, no invasivos, y no producen daño ni efectos adversos. Durante todo el experimento sólo se *medirán* parámetros provenientes de usted. En ningún momento se le administrará ningún tipo de energía así como ningún tipo de fármaco. Durante la tarea se le presentarán imágenes en un monitor de televisión donde usted tendrá que observar libremente. Las imágenes serán presentadas secuencialmente y de manera aleatoria. Usted es libre de retirarse de la tarea en cualquier momento a lo largo de esta, aunque no haya llegado a su fin.

26 MAYO 2015



El investigador se encontrará en la misma sala que usted a lo largo de toda la tarea, y usted puede solicitar de él en todo momento cualquier información o expresar cualquier necesidad que estime pertinente.

Tratamiento propuesto y justificación del uso de placebo: No se administrará tratamiento

Riesgos: Bajo los sistemas de registro que utilizaremos no existen riesgos ni efectos adversos conocidos. Ambos registros mencionados son ampliamente utilizados en el mundo entero para fines de investigación por lo que la tarea que usted realizará no presenta riesgos para su bienestar ni integridad física y/o mental.

Costos: Las técnicas utilizadas en este proyecto no tienen costo alguno para Ud.

Como participante en este estudio Ud. o su sistema previsional deberán financiar las hospitalizaciones, honorarios, exámenes y tratamientos habituales para el estudio y tratamiento de su enfermedad.

Beneficios: Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento y el mejor tratamiento de futuros pacientes, su participación en este estudio le traerá los siguientes beneficios: Se le entregará a su médico tratante un informe clínico realizado por un especialista calificado con los resultados de los test utilizados en este estudio y que complementaran sus antecedentes médicos.

Alternativas: : La decisión de no participar del presente estudio no significara ningún perjuicio para su persona.

Beneficios y riesgos de los métodos alternativos existentes:

Compensación: Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

Se le entregaran \$4.000 correspondientes a gastos de locomoción que usted podría incurrir.

Confidencialidad: Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima. (Garantía de protección a la privacidad y respeto de la confidencialidad en el tratamiento de datos personales con mención en la metodología a usar para ello)

26 MAYO 2015



Usos potenciales de los resultados de la investigación, incluyendo los comerciales:

Información adicional: Ud. o su médico tratante serán informados si durante el desarrollo de este estudio surgen nuevos conocimientos o complicaciones que puedan afectar su voluntad de continuar participando en la investigación.

Voluntariedad: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador y a su médico tratante, sin que ello signifique modificaciones en el estudio y tratamiento habituales de su enfermedad. De igual manera su médico tratante o el investigador podrán determinar su retiro del estudio si consideran que esa decisión va en su beneficio.

Complicaciones: En el improbable caso de que Ud. presente complicaciones directamente dependientes de la aplicación de las técnicas utilizadas en este estudio, Ud. recibirá el tratamiento médico completo de dicha complicación, financiado por el proyecto al cual se asocia este estudio, y sin costo alguno para Ud. o su sistema previsional. Esto no incluye las complicaciones propias de su enfermedad y de su curso natural.

Derechos del participante: Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con:

Investigador (a): Rocío Mayol Troncoso. (56 2) 2978 60 35
Autoridad de la Institución: Pedro Maldonado Arbocast. (56 2) 2978 60 35

Otros Derechos del participante

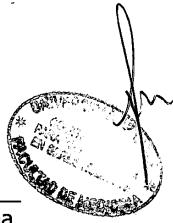
En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Presidente del "Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos", Dr. Manuel Oyarzún G., Teléfono: 2-978.9536, Email: comiteceish@med.uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia.

Conclusión:

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto "**Saliencia y exploración visual en personas afectadas de psicosis**".

Nombre del sujeto
Rut.

Firma

Fecha

26 MARZO 2015

Nombre del apoderado
Rut.

Firma

Fecha

Nombre de informante
Rut.

Firma

Fecha

Nombre del investigador
Rut.

Firma

Fecha