



Alteraciones de la conectividad funcional en la esquizofrenia

AUTOR: Cristina Rodríguez de la Pinta

TUTOR: Dr. Vicente Molina Rodríguez

RESUMEN

La esquizofrenia, es uno de los trastornos psicóticos más prevalente y grave a nivel mundial. La idea de este trabajo es revisar algunos de los artículos publicados acerca de la conectividad en esta enfermedad, ofreciendo así una visión del funcionamiento cerebral de estos pacientes. No hay nada definitivo aún, pero la gran mayoría de los estudios coinciden en que la alteración de la conectividad funcional entre las diferentes redes neuronales es una de las bases fundamentales para explicar la fisiopatología de este trastorno.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia se define como una psicosis funcional, que afecta al 0.5% de la población mundial. Es una de las diez primeras causas de incapacidad entre los 18-44 años. Afecta por igual a ambos sexos, apareciendo de forma más tardía en las mujeres, debido quizá a la influencia protectora de los estrógenos (1). Se caracteriza por alteraciones principalmente del pensamiento, las emociones y las funciones sociales. La capacidad intelectual suele estar conservada, pudiendo deteriorarse con el paso del tiempo, aunque en algunos casos, el déficit cognitivo se manifiesta desde el inicio. El nivel de conciencia se mantiene siempre intacto. La orientación y la memoria están preservadas (2).

Desde un punto de vista clínico, los síntomas se dividen en: positivos, que son fenómenos que aparecen como consecuencia de la enfermedad y no son parte de la experiencia normal (ideas delirantes, alucinaciones, comportamientos extraños); y negativos, que son propiedades normales del funcionamiento psicológico que se deterioran (embotamiento, retraimiento social, pobreza de pensamiento y anhedonia) (1).

Su etiología no está clara, pero lo que sí se sabe es que es un trastorno psiquiátrico con alta carga genética, de tal forma, que el factor de máximo riesgo para padecer esta enfermedad es tener un familiar de 1º grado afecto. Existen una serie de factores predisponentes, como la genética, el daño obstétrico por infecciones virales, enfermedades neonatales, el déficit de vitamina D en el embarazo; y de factores desencadenantes como tóxicos,

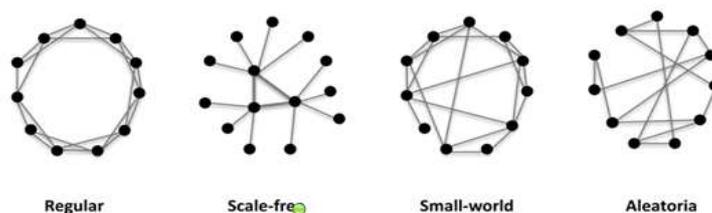
problemas psicosociales, etc. Estudios recientes sostienen que existe una alteración durante el neurodesarrollo intraútero y en la infancia temprana. Así, se propone que tendría lugar una migración neuronal anómala, que en algunos casos condicionaría una alteración de la conectividad neuronal, y llevaría a una dificultad para la integración de información proveniente de diferentes regiones cerebrales, lo que podría explicar parcialmente el déficit cognitivo y de comportamiento. (3,4)

La conectividad cerebral es el mayor determinante de la función del cerebro. Las neuronas están conectadas formando unidades funcionalmente especializadas (conectoma humano) y a la vez altamente integradas entre sí. La capacidad de procesamiento del cerebro reside en la comunicación local y de largo alcance entre estas unidades. Hay dos tipos de conectividad: estructural o anatómica y funcional. La conectividad estructural, hace referencia al conjunto de conexiones físicas (tractos de sustancia blanca) que unen las diferentes neuronas, grupos neuronales y regiones cerebrales entre sí. La conectividad funcional es fundamentalmente un concepto estadístico, que se define como la dependencia temporal de los patrones de activación neuronal de regiones cerebrales anatómicamente separadas. Ambas se relacionan entre sí de tal forma que a través de los tractos de sustancia blanca viaja la información del cerebro, entre regiones separadas espacialmente. La conectividad estructural implica conectividad funcional, sin embargo no toda conectividad funcional conlleva una conectividad estructural directa (5).

El principal mecanismo del cerebro para coordinar actividades complejas es la sincronía de la oscilación neuronal. La sincronización neuronal es uno de los aspectos más relevantes a la hora de estudiar la conectividad funcional. Refleja la precisa interacción temporal entre redes neuronales locales distribuidas en el espacio. Las oscilaciones cerebrales son las fluctuaciones o patrones de descarga rítmicos de los potenciales postsinápticos de un grupo neuronal o una región cortical. Actúan como el substrato que permite la integración de la información que llevan las distintas neuronas que se sincronizan. La actividad oscilatoria, que es un mecanismo básico del funcionamiento cerebral, posibilita la sincronización entre grupos neuronales de la misma área cortical o de áreas distintas. Así, la actividad oscilatoria y la sincronización son fenómenos

distintos pero asociados. Estas oscilaciones (y la sincronización correspondiente) ocurren en un rango amplio de frecuencias. Las bandas de frecuencia más estudiadas son: delta (1-4Hz), theta (4-8Hz), alfa (8-13Hz), beta (13-30Hz) y gamma (30-65Hz). En general, se acepta que las oscilaciones neuronales rápidas (bandas espectrales en torno a beta y gamma) se originan entre poblaciones neuronales cercanas y están asociadas a sincronización local de la red, mientras que las oscilaciones lentas (bandas de frecuencia en torno a theta, alfa, delta) comprenden poblaciones más amplias, formando parte de la sincronización de largo alcance. La medida más utilizada para evaluar la existencia de sincronización es la coherencia, que mide hasta qué punto existe una relación lineal entre dos señales para cada frecuencia del espectro (6,7).

Numerosos estudios han demostrado que en muchos pacientes con esquizofrenia, existen alteraciones en la actividad oscilatoria cortical y una tendencia a una menor capacidad de sincronización, que podrían representar el sustrato de las alteraciones de la conectividad funcional (6). Una de las teorías más utilizadas para caracterizar la red cerebral funcional en pacientes con esquizofrenia ha sido la *teoría de grafos*, cuyos mapas derivan de la representación de datos obtenidos mediante estudios con electroencefalografía. Evalúa la estructura de la actividad global cerebral, ya que es precisamente esa actividad global la que es importante para las funciones alteradas en la esquizofrenia. El cerebro se presenta como un grafo donde cada electrodo del electroencefalograma corresponde con un nodo (región del cerebro) y las relaciones entre sus correspondientes canales, son las uniones entre los mismos. Es una herramienta útil para entender la organización a nivel cerebral (8).



Ejemplos de redes derivadas de la teoría de grafos. Cada punto negro representa un nodo y cada trazo de unión entre ellos, las conexiones entre los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lectura y análisis de una selección de artículos científicos.

El método utilizado en los estudios es el mismo o similar. Se toma un grupo control y un grupo de pacientes con esquizofrenia, y a todos ellos se les pide que realicen una determinada tarea. En la mayoría de los casos, se trata de una tarea auditiva (AOD: auditory oddball task) consistente en escuchar una serie aleatoria de tonos, entre los cuales están incluidos tonos estándar, tonos distractores y tonos objetivo. La labor del sujeto es identificar entre esa secuencia de tonos, los tonos objetivo, mediante la pulsación de un botón. Durante la realización de la tarea y durante un periodo de reposo relativo (sentados, con los ojos abiertos o cerrados, evitando quedarse dormidos y evitando el parpadeo), se les realizan electroencefalogramas seriados o fRMN, con el fin de obtener una serie de datos derivados de aplicar parámetros de la teoría de grafos. Estos datos se descomponen en una serie de componentes espaciales y temporales, para crear mapas de conectividad funcional y así poder estudiar las posibles alteraciones de la misma en los dos grupos.

Los métodos para medir la conectividad funcional se clasifican en función del grado de invasión en el sistema nervioso: (9,10)

- Métodos invasivos: electroencefalograma intracraneal, que registra la actividad cerebral directamente de la corteza cerebral.
- Métodos no invasivos:
 - o Resonancia magnética funcional (fRMN): el más utilizado en la actualidad. Permite identificar áreas cerebrales que se activan mientras se ejecuta una tarea determinada, al cuantificar la variación en la perfusión regional cerebral. Se recogen un gran número de imágenes cerebrales de manera consecutiva. El resultado final es un mapa en el cual cada unidad espacial de información o voxel, viene representada por un valor estadístico que indica el grado de probabilidad de que en ese lugar se produjese un cambio de señal no debido al azar. A diferencia de

las técnicas que se exponen a continuación, tiene una alta resolución espacial, pero pobre resolución temporal (11).

- Magnetoencefalografía (MEG): registra la actividad cerebral mediante la captación de campos magnéticos. Refleja los cambios de la actividad magnetoeléctrica del cerebro en funcionamiento. Es la única técnica, junto con el EEG, capaz de medir la actividad neuronal directamente. La MEG, al contrario que las EEG, proporciona registros que no dependen de un punto de referencia, puede localizar fuentes por debajo de la corteza y las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo se ven menos afectados por los campos magnéticos que por los eléctricos. Posee una mayor sensibilidad para captar la señal y tiene una resolución espacial superior al EEG.
- Electroencefalograma (EEG): registra actividad eléctrica producida por las neuronas a través de electrodos situados en el cuero cabelludo o en la base del cráneo. Permite valorar los cambios en el ritmo que aparecen en el curso de la actividad mental en milisegundos. La resolución espacial que puede proporcionar, depende del número de electrodos utilizados, de tal forma que a mayor número de electrodos, mayor resolución espacial.

Mediante la MEG o el EEG, se puede determinar la sincronización entre diversas regiones de la corteza cerebral. Es muy importante destacar que estas dos pruebas presentan una alta resolución temporal, de tal forma que se acercan a la escala temporal en que se desarrollan los eventos, pudiendo registrarse prácticamente en el mismo momento en el que se están produciendo.

- PET y SPECT: utilizan la radiación procedente de la transformación de partículas o radionucleidos. Ambas están limitadas y no pueden repetirse tantas veces como se quiera, ya que se somete al paciente a una radiación con efecto

acumulativo. Tienen mínima resolución espacial, pues la captación se hace a lo largo de minutos.

RESULTADOS

A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia: (12)

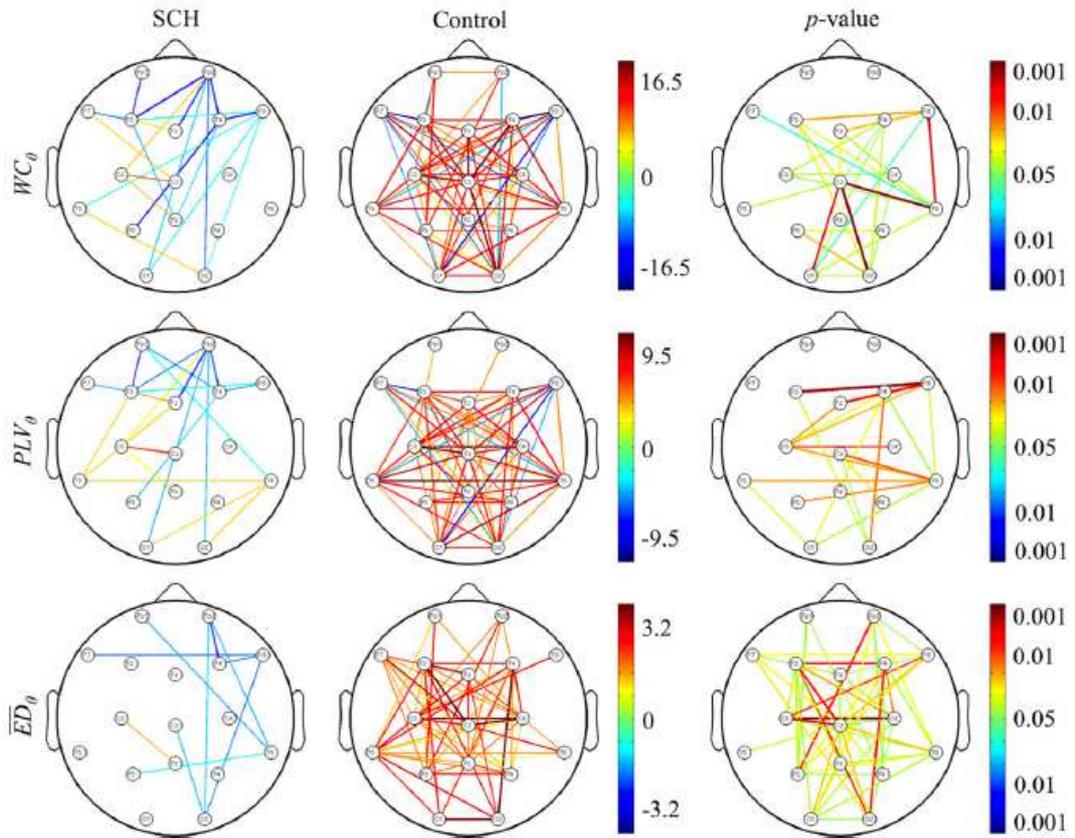
Se realizó un análisis de los patrones de acoplamiento (*ERP: event-related potential*) en un grupo de sujetos sanos y un grupo de pacientes con esquizofrenia y se estudiaron los cambios que existían con respecto al acoplamiento entre la condición de reposo y la de respuesta en la tarea.

El acoplamiento hace referencia al grado de similitud o coherencia de la señal entre distintos sensores (electrodos). Para valorarlo, se utilizan medidas de conectividad funcional. En este estudio se han utilizado tres (*WC, wavelet coherence; PLV, phase-locking value y ED, euclidean distance*), pero quizá *PLV* sea la más sencilla para interpretar y entender los resultados. Se trata de la medida de la similitud de la fase de la señal como valoración de la sincronía entre electrodos. Cuantifica la sincronía de las fases entre pares de electrodos. Sus valores van de 0 a 1, donde implica la máxima sincronía entre señales.

Fueron seleccionados 40 sujetos, 20 pacientes con esquizofrenia y 20 controles, a los que se les sometió a una tarea auditiva, consistente en identificar un tono objetivo, en una serie de tonos aleatorios. Mientras realizaban la tarea, se les practicó un EEG, con el fin de obtener los datos. Los sujetos estaban sentados, relajados y con los ojos cerrados, manteniéndose despiertos y evitando parpadear. Las bandas de frecuencia del EEG analizadas fueron: delta (1-4Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta-1 (13-19 Hz), beta-2 (19-30 Hz) y gamma (30-70 Hz). Las medidas de acoplamiento fueron calculadas para todos los sujetos en cada una de las bandas.

Los controles mostraron un aumento significativamente estadístico del acoplamiento entre el estado basal y la respuesta en la banda theta, mientras

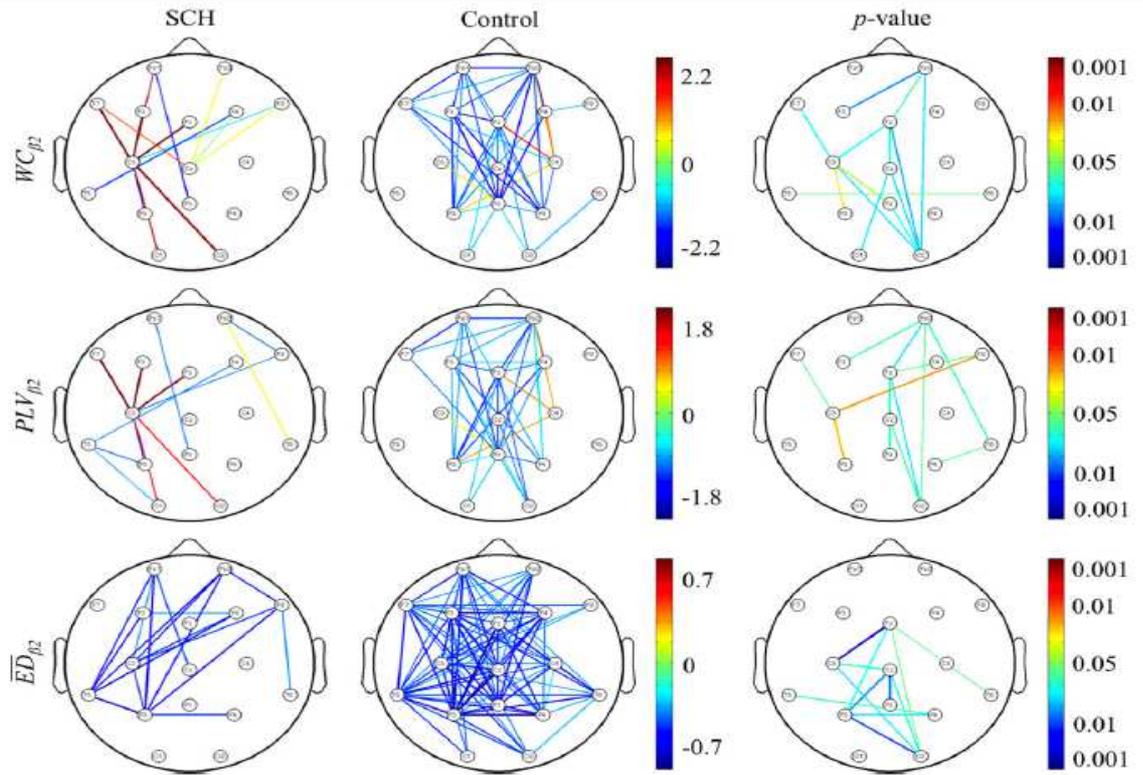
que en los pacientes con esquizofrenia apenas hay cambios en esta banda. A nivel clínico, esto podría estar relacionado con los déficits cognitivos



En esta imagen se representa el análisis espacial del acoplamiento en la banda theta. En todas las imágenes expuestas se sigue el mismo esquema: en las dos primeras columnas de cada banda, los cambios en las magnitudes de acoplamiento en pacientes y controles por separado (PLV y las otras dos), entre la condición de reposo y la de respuesta en la tarea. Las líneas rojas implican aumento del acoplamiento entre los sensores que unen esas líneas y las azules, disminución (siempre entre reposo y activación). La significación de las diferencias entre pacientes y controles aparece en la columna de la derecha (en rojo significación a nivel $p < 0.001$, en azul disminución $p < 0.001$).

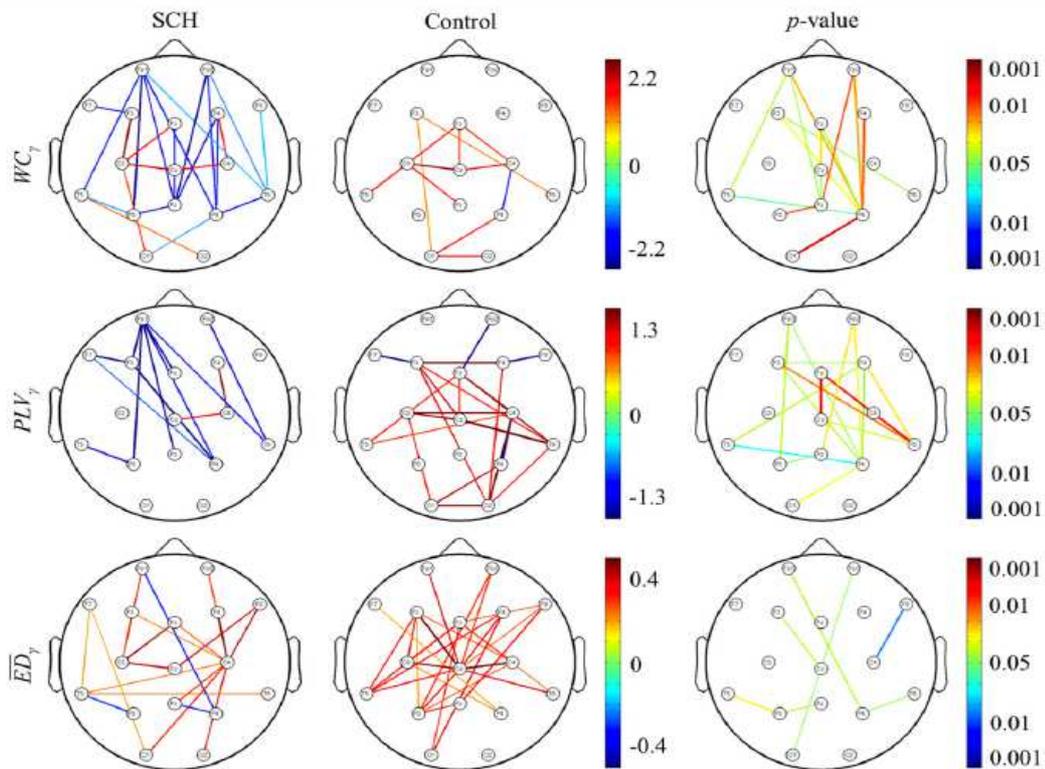
Los controles mostraron un descenso significativamente estadístico del acoplamiento entre el estado basal y la respuesta en la banda beta-2. Los pacientes no mostraron diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere que no son capaces de cambiar su acoplamiento cerebral cuando

atienden al estímulo objetivo durante la tarea auditiva, en esta banda de frecuencia. A nivel clínico, esto podría estar relacionado con la dificultad para distinguir datos relevantes de los irrelevantes, es decir, con la capacidad de filtrar la información.



En esta imagen se representa el análisis espacial del acoplamiento en la banda beta-2.

Los pacientes presentan un descenso del acoplamiento en la banda gamma entre el estado basal y la respuesta, mientras que los controles exhiben un aumento. A nivel clínico esto se ha relacionado con alteraciones de la percepción, atención, memoria, conciencia y también con alteraciones de procesos cognitivos superiores tales como la memoria de trabajo.



En esta imagen se representa el análisis espacial del acoplamiento en la banda gamma.

Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia:

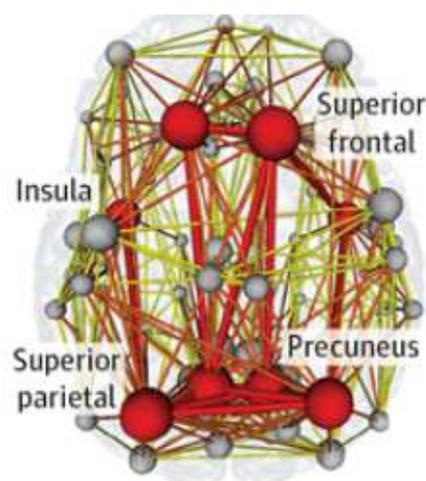
(13)

El *rich club* se define como un núcleo central formado por nodos centrales densamente interconectados. Las conexiones entre estos nodos son esenciales para la integración de la información entre los diferentes subsistemas del cerebro y la comunicación cerebral interregional. La alteración de este núcleo refleja un menor nivel de conexión entre los nodos centrales, lo que se traduce en una disminución de la capacidad global de comunicación entre las diferentes regiones cerebrales y en alteraciones de la dinámica funcional del cerebro.

La hipótesis de este trabajo es probar si las alteraciones de las interconexiones del *rich club* pueden contribuir a la fisiopatología de la esquizofrenia. Mediante

datos obtenidos de estudios de neuroimagen en un grupo de 48 pacientes y 45 controles que se encontraban en un estado de reposo, se examinó la conectividad del *rich club*. Se midieron entre otros: el grado- fuerza (calculado como la suma de los pesos de las conexiones de los nodos), el coeficiente de agrupamiento (refleja el nivel de conectividad local de un nodo), la longitud de la vía más corta (refleja la media del recorrido mínimo entre nodos en la red) y la eficiencia global (refleja la capacidad para la comunicación en toda la red).

El *rich club* estuvo significativamente disminuido en los pacientes, lo que refleja menor nivel de conectividad entre los nodos centrales del cerebro. Esta disminución fue más pronunciada en las redes corticales, lo que sugiere que la conectividad está alterada entre los nodos corticales en la esquizofrenia, y esto puede traducirse en una disminución de la capacidad global de comunicación y en alteraciones de la dinámica funcional del cerebro, clave en la fisiopatología de esta enfermedad. No se encontró ninguna asociación evidente entre estos hallazgos y los síntomas de la enfermedad, lo que sugiere una relación compleja entre las alteraciones del conectoma y los síntomas. Quizá estas alteraciones podrían estar más relacionadas con aspectos de la evolución global de los pacientes que con la gravedad de los síntomas o, sino, reflejar un posible factor de vulnerabilidad para la enfermedad.

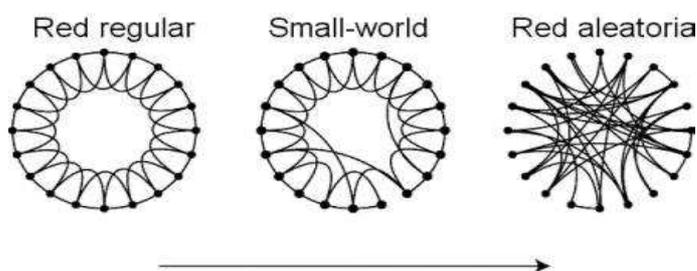


Los miembros del rich club incluyen el precuneos bilateral, cortex frontal superior, cortex parietal superior y la ínsula, tanto en controles como en pacientes.

Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia

(14):

El cerebro tiene marcadas propiedades SW, y por ello, estudiar este tipo de estructura es clave para entender la fisiopatología de los trastornos mentales. El *small world* es un tipo de grafo para el que la mayoría de los nodos, sin ser cercanos, pueden ser alcanzados desde cualquier nodo origen a través de un número relativamente corto de saltos entre ellos. Se caracteriza por un elevado coeficiente de agrupamiento y una longitud de camino promedio pequeña.



Watts y Strogatz propusieron un modelo sencillo de red denominado Small World. En la figura se muestra un grafo regular, dibujado a la izquierda, al que asignaron valor $p=0$ y a la derecha un grafo aleatorio con valor $p=1$. El valor p indica la probabilidad de que cualquier nodo redireccione una conexión a cualquier otro nodo de la red al azar. (Watts, D. J. & Strogatz, S. H. Collective dynamics of 'small-world' networks. Nature 393, 440-442 (1998))

Se examinó a un grupo de 20 pacientes y a otro de 20 controles. Las señales del EEG fueron recogidas por 28 electrodos y analizadas en dos tiempos: uno, cuando se le pedía al paciente que mirase fijamente a un punto situado a unos 80 cm delante de él, y otro, durante la realización de una tarea de memoria, usando letras mayúsculas. Se calculó la *SL* (*Synchronization Likelihood*) entre todos los pares de electrodos para las bandas de frecuencia tradicionales. Esta medida deriva de la teoría de grafos y cuantifica el grado de sincronización entre un nodo y los inmediatamente más próximos.

En la población general, el *small world* aumenta desde el estado basal para responder a la tarea, en la banda θ . Este resultado indica un aumento transitorio de la integración de la actividad cortical en esta banda de frecuencia durante la respuesta. Se han evidenciado alteraciones del *small world* para las bandas de frecuencia α_1 , α_2 , β y γ_1 , durante la realización de tareas, lo que indica una desorganización parcial de las redes neuronales en los pacientes con esquizofrenia. Aunque muchos de los pacientes con esquizofrenia preservan la propiedad del *small world*, muestran una disminución significativa tanto durante la tarea como durante el descanso (más destacado en la banda theta) comparados con el grupo control, lo que indica una tendencia hacia una organización más aleatoria de las redes neuronales (menor integración entre regiones distantes) y se relacionó clínicamente con la aparición de síntomas psicóticos o dificultades en las tareas cognitivas (15).

Modulations of functional connectivity in the healthy and schizophrenia groups during task and rest (16):

Se estudió a un grupo de 28 pacientes y otro de 28 controles. A todos se les realizó una fRMN durante la realización de una tarea auditiva (detectar un tono objetivo en una serie aleatoria de tonos estándar y objetivo, presionando un botón) y el descanso (con los ojos abiertos y evitando quedarse dormidos). Se descompusieron los datos obtenidos por fRMN en un número de componentes espaciales independientes, usando ICA (independent component analysis). Este tipo de análisis separa los datos en componentes independientes y los asocia con cursos de tiempo, donde cada componente es una red espacialmente distinta. Se midió la conectividad funcional usando la dependencia espacial entre los componentes de ICA y la construcción de mapas de conectividad.

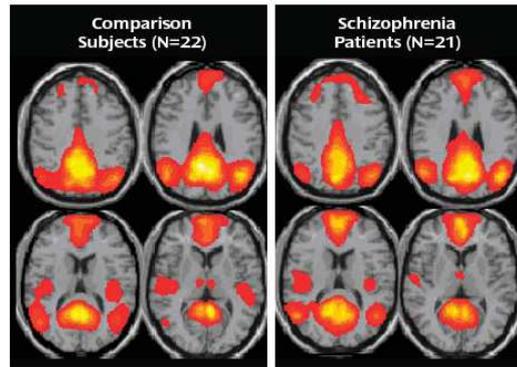
Durante la tarea, el grupo de pacientes mostró un nivel ligeramente más bajo de conectividad local y mayor longitud de procesamiento global, con respecto al grupo control. Ello sugiere que las interacciones tanto locales como globales son más eficientes en los controles, así como una tendencia a mayor organización aleatoria en la esquizofrenia.

Aberrant Default Mode functional connectivity in schizophrenia (17):

La *red de modo automático* es responsable de gran parte de la actividad desarrollada mientras la mente está en reposo y tiene interés porque se cree que las regiones cerebrales que la conforman (zona medial de los lóbulos temporal, parietal y prefrontal) pueden estar alteradas en los pacientes con esquizofrenia. Esta red se activa, cuando aún despiertos, no estamos realizando ninguna tarea en concreto. Aunque sus funciones exactas no son aún conocidas, está implicada en la atención a estímulos externos e internos, así como en actividades de autorreferencia y reflexivas, memoria, habla interna, imágenes mentales, emociones y planificación de eventos (18).

El objetivo de este estudio es comprobar la hipótesis de que podría haber alteraciones en la activación o desactivación de las regiones que conforman esta red en pacientes con esquizofrenia; así como la hipótesis de que estas alteraciones podrían relacionarse con síntomas positivos. Se estudiaron 21 pacientes y 22 controles, quienes tenían que realizar una tarea auditiva durante una sesión de fRMN. Se empleó un análisis de componentes independientes (ICA) para descomponer los datos obtenidos. Se encontraron diferencias espaciales y temporales significativas entre pacientes y controles. El cíngulo anterior mostró una menor activación, más en el lado izquierdo, en comparación con los controles. Se cree que juega un papel importante en la modulación del subconsciente y de los procesos corticales superiores durante el descanso y la estrategia de planteamiento de la tarea y la alteración de su activación, podría estar relacionada con la aparición de síntomas positivos. Se observó un gran descenso en la desactivación del giro parahipocampal, de forma bilateral. Ello podría estar relacionado con problemas de memoria y déficits cognitivos así como con la aparición de síntomas negativos. Se encontró un descenso en la activación del cortex prefrontal, lo que podría relacionarse con déficits cognitivos.

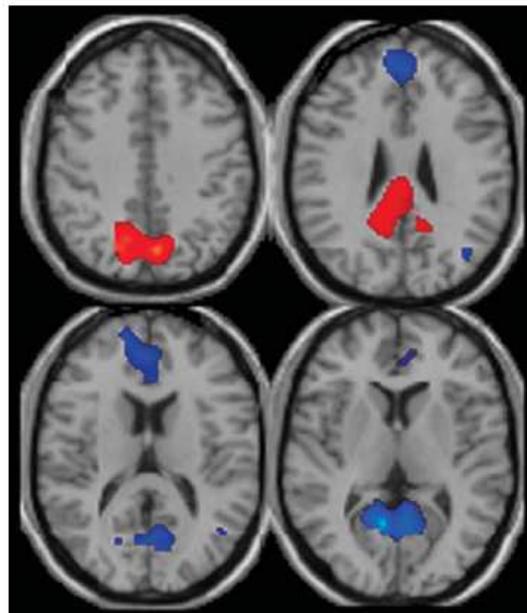
FIGURE 1. Default Mode Activation Map for Patients with Schizophrenia and Healthy Comparison Subjects^a



^a From individual independent component analysis.

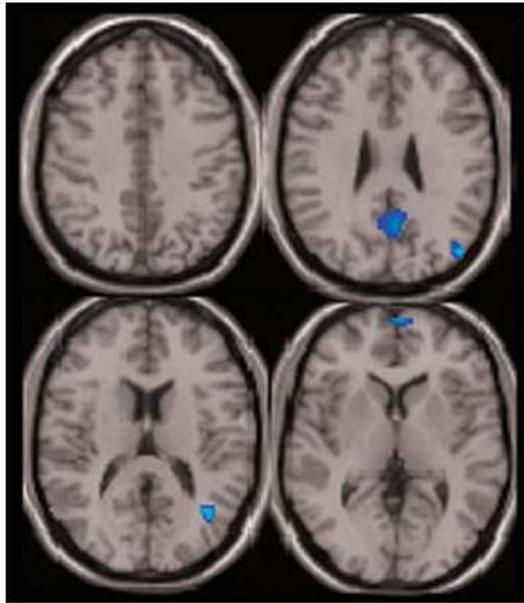
En esta imagen se representan mapas de activación de la red de modo automático. En la izquierda está representado el grupo control, y en la derecha el grupo de pacientes con esquizofrenia.

FIGURE 3. Differences Between Patients With Schizophrenia and Healthy Comparison Subjects in the Default Mode^a



En esta imagen se comparan áreas con una mayor activación de esta red en controles con respecto a pacientes, que se muestran en rojo, y áreas con una menor activación, que están representadas en azul. Los controles muestran mayor activación en precuneos, cíngulo posterior y giro cíngulo. Los pacientes muestran mayor activación en cíngulo anterior y posterior y en la parte superior y medial del giro frontal.

FIGURE 5. Areas of Default Mode Significantly Correlated with Positive Symptoms^a

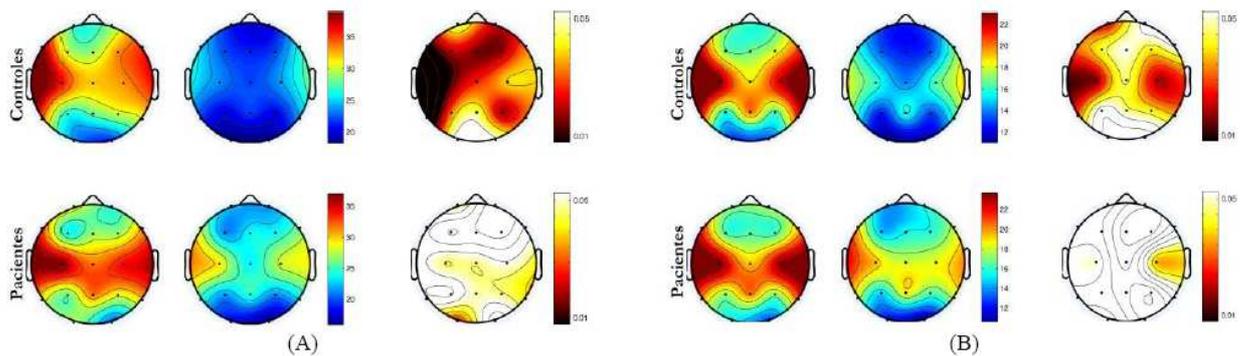


En esta imagen se representa la correlación existente entre determinadas áreas activadas de la red de modo por defecto y síntomas positivos. En el grupo de pacientes, las áreas asociadas con síntomas positivos incluyen el giro temporal medial, precuneo, giro frontal medial y cíngulo posterior izquierdo.

Caracterización de potenciales evocados del EEG en esquizofrenia mediante teoría de las redes complejas (19):

Se seleccionó un grupo de 20 pacientes y otro de 20 controles, sometidos a la realización de un EEG mientras realizaban una tarea auditiva. Durante la prueba, los sujetos permanecieron relajados y con los ojos cerrados mientras tres tonos (objetivo, distractor y estándar) eran generados de forma aleatoria; su labor consistía en identificar el tono objetivo dentro de una secuencia aleatoria de tonos. Se utilizó la coherencia para cuantificar las diferencias en el contenido espectral entre canales del EEG. Para crear los mapas se utilizaron dos medidas de centralidad: *CC* (*closeness centrality*, el inverso de la media de los caminos más cortos de un nodo al resto de nodos de la red) y *BC* (*betweenness centrality*, la fracción de todos los caminos más cortos de la red que atraviesan un determinado nodo). Se observó una reducción significativa de ambos valores desde el estado basal hasta la respuesta a la tarea, tanto en controles como en pacientes, lo que refleja un descenso de la centralidad

durante la realización de la tarea auditiva, ya que tanto el *CC* como el *BC* son medidas de centralidad de la red. Los cambios fueron menores en el grupo de pacientes, hecho indicativo de que la reconfiguración neuronal funcional es menos eficiente en éstos, comparados con los controles. La estructura funcional en los pacientes es más rígida que en controles, siendo por tanto menos adaptable a cambios en la distribución de la misma y, en concreto, la reestructuración de la centralidad de la red.



Mapas topográficos cerebrales del CC en las bandas δ (A) y θ (B). En cada subfigura se muestra la distribución del CC en la ventana del baseline (izquierda), de la respuesta (centro) y el p-valor de la comparación entre ambas (derecha).

DISCUSIÓN

Los resultados de los estudios revelan la existencia de alteraciones de la conectividad funcional en los pacientes comparados con los controles, si bien es cierto que estos resultados no pueden generalizarse a todos los pacientes con esquizofrenia. Estos hallazgos indican una menor capacidad de comunicación entre las diferentes regiones cerebrales, alteraciones de la dinámica funcional, así como una organización más aleatoria de las redes neuronales, siendo la estructura funcional de estos pacientes más rígida, y por tanto menos adaptable a los cambios.

En todos los estudios se evidencian alteraciones de la conectividad funcional, bien en estado de reposo o en el estado entre el reposo y la respuesta a la tarea. Las diferencias que existen entre ellos se deben a que en cada uno se evalúan diferentes conceptos (en uno se analizan patrones de acoplamiento,

en otro el *rich club*, o las propiedades *small-world*, o la *red de modo automático*, o potenciales evocados), se utilizan diferentes parámetros para valorar la conectividad funcional (PLV, SL, coherencia, etc.), la tarea desarrollada por los participantes es distinta (así mientras en unos se expone a los sujetos a una tarea auditiva, en otros se trata de una tarea de memoria), así como las técnicas de imagen que se utilizan para la obtención de datos, que no son siempre las mismas (EEG, fRMN). Atendiendo a estas últimas, la fRMN, es la técnica con mayor resolución espacial si bien el EEG es la de mayor resolución temporal, pudiendo obtenerse datos prácticamente en el mismo instante en el que está ocurriendo la actividad a nivel cerebral. Con respecto a la resolución espacial de esta prueba, depende del número de electrodos utilizados, de tal forma que a mayor número de electrodos, mayor resolución espacial. Estas dos técnicas son las más utilizadas en la actualidad, entre otras cosas por su inocuidad, disponibilidad y por la sencillez de su realización.

En los estudios analizados no se han observado discrepancias con respecto a los resultados, si bien es cierto que puede haber diferencias entre individuos, entre otras cosas por la heterogeneidad biológica, así como por el tipo de esquizofrenia, tipo de antipsicótico utilizado y duración del tratamiento, etc. Es conveniente recalcar que los resultados analizados no son extensibles a todos los pacientes con esquizofrenia.

En líneas futuras, para seguir progresando en el conocimiento de la fisiopatología de este trastorno sería útil entre otras cosas, estudiar muestras mayores, emplear simultáneamente distintas técnicas (EEG, fRMN) que permitan evaluar la correspondencia entre hallazgos, dividir las muestras de pacientes en función del antipsicótico que reciben, etc.

CONCLUSIÓN

Existen alteraciones de la conectividad funcional en muchos de los pacientes con esquizofrenia. El sustrato de dichas alteraciones es la migración neuronal anómala que tiene lugar durante el desarrollo intraútero y la infancia más temprana. Este hecho condiciona que la actividad oscilatoria de neuronas y

grupos neuronales se vea alterada, así como la capacidad de sincronización entre ellas. Estos fallos, son la base de la alteración de conectividad cerebral.

La organización de las redes neuronales es más aleatoria, lo que lleva a dificultades en la comunicación e integración de la información entre regiones tanto cercanas como distantes del cerebro. A su vez, el cerebro de estos pacientes, se presenta como una estructura más rígida y por tanto, menos adaptable a los cambios. Todos estos hallazgos, a nivel clínico pueden relacionarse con déficits cognitivos, alteraciones en funciones cognitivas superiores, así como con síntomas positivos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Juan J. López-Ibor, Olga Cuenca. La esquizofrenia abre las puertas. Programa de la Asociación Mundial de Psiquiatría para combatir el estigma y la discriminación debidos a la esquizofrenia. Madrid: Lilly, 2000.
- (2) Vicente Pardo. Trastornos cognitivos en la esquizofrenia. I. Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: puesta al día. Rev Psiquiatr Urug 2005;69(1): 71-83.
- (3) Dr. Alfonso Escobar. Esquizofrenia y migración neuronal. I. Bases estructurales y de neuropsicofarmacológicas que apoyan un neurodesarrollo anormal. Rev Mex Neuroci 2002; 3 (3): 154-158.
- (4) Oscar Pino, Georgina Guilera, Juana Gómez-Benito, Antonia Najas-García, Silvia Rufián, Emilio Rojo. Neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión sobre las teorías de la esquizofrenia. Actas Esp Psiquiatr 2014;42(4): 185-95.
- (5) E. Proal, M. de la Iglesia Vaya, F.X. Castellanos. Actividad espontánea del cerebro: bases de la conectividad funcional. Neurociencia Cognitiva. Redolar. 2013. Editorial Médica Panamericana.
- (6) Peter J. Uhlhaas, Wolf Singer. Oscillations and Neuronal Dynamics in Schizophrenia: The Search for Basic Symptoms and Translational Opportunities. Biological Psychiatry June 15, 2015; 77:1001-1009.
- (7) Sergio Niklitschek L., Paula Pino P., Francisco Aboitiz D. Sincronía neuronal y esquizofrenia: luces y sombras. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2011; 49(4): 372-380.
- (8) Martijn P. van den Heuvel, Hilleke E. Hulshoff Pol. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. Psiquiatría Biológica. Vol 18, nº1. Enero 2011-Marzo 2011.

- (9) Eduardo Jesús Aguilar García-Iturraspe, Ángel Alberich Bayarri, María de la Iglesia Vayá, Gracián García-Martí, Luis Martí-Bonmatí, Julio Sanjuán Arias et al. Guía de biomarcadores de neuroimagen en esquizofrenia. 2012. EdikaMed, S.L.
- (10) Jorge Cuevas-Esteban, Antonio Campayo, Leticia Gutiérrez-Galve, Patricia Gracia-García, Raúl López-Antón. Fundamentos y hallazgos de la neuroimagen en la esquizofrenia: una actualización. *Rev Neurol* 2011; 52(1): 27-36.
- (11) Pilar Salgado-Pineda, Pere Vendrell. La imagen por resonancia magnética en el estudio de la esquizofrenia. *Anales de Psicología*. 2004, vol.20, nº2 (diciembre), 261-272.
- (12) Alejandro Bachiller, Jesús Poza, Carlos Gómez, Vicente Molina, Vanessa Suazo, Roberto Hornero. A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia. *J. Neural Eng.* 12 (2015) 016007 (13pp).
- (13) Martijn P. van den Heuvel, Olaf Sporns, Guusje Collin, Thomas Scheewe, René C. W. Mandl, Wiepke Cahn et al. Abnormal Rich Club Organization and Functional Brain Dynamics in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(8): 783-792.
- (14) Sifis Micheloyannis, Ellie Pachou, Cornelis Jan Stam, Michael Breakspear, Panagiotis Bitsios, Michael Vourkas et al. Small-World networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 87 (2006) 60-66.
- (15) Oscar Martín-Santiago, Javier Gómez-Pilar, Alba Lubeiro, Marta Ayuso, Jesús Poza, Roberto Hornero, Vicente Molina et al. Modulation of brain network parameters associated with subclinical psychotic symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 66 (2016) 54-62.
- (16) Sai Ma, Vince D. Calhoun, Tom Eichele, Wei Du, Tülay Adalı. Modulations of functional connectivity in the healthy and schizophrenia groups during task and rest. *Neuroimage* 62 (2012) 1694-1704.
- (17) Abigail G. Garrity, Godfrey D. Pearlson, Kristen McKiernan, Dan Lloyd, Kent A. Kiehl, Vince D. Calhoun. Aberrant "Default Mode" Functional Connectivity in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164:3, March 2007.
- (18) Marcus E. Raichle. La red neuronal (por defecto). *Investigación y Ciencia*, 404, mayo de 2010, págs. 20-26.

- (19) J. Gomez-Pilar, A. Bachiller, J. Poza, C. Gómez, V. Molina, R. Hornero.
Caracterización de Potenciales Evocados del EEG en Esquizofrenia mediante
Teoría de Redes Complejas.