



Universidad de Valladolid



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

**MODULACIÓN DE LA ENTROPÍA DEL
ELECTROENCEFALOGRAMA EN
ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO BIPOLAR**

Autora:

Gallego Verdejo, Marta

Tutor:

Molina Rodríguez, Vicente

Catedrático de Psiquiatría

Departamento de Psiquiatría – Hospital Clínico Universitario

Valladolid, Junio 2019

RESUMEN

Para que se lleve a cabo un acto cognitivo es necesaria la correcta integración y coordinación entre las diferentes regiones cerebrales y sus respectivas redes neuronales. El electroencefalograma permite el estudio de todas estas conexiones cerebrales, así como sus cambios en el tiempo durante la realización de una tarea. Uno de los parámetros de mayor interés en este análisis, es la modulación de la entropía, que refleja los cambios que se producen en términos de regularidad y coordinación del trazado electroencefalográfico.

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es continuar ampliando el conocimiento acerca de los sustratos cerebrales de las psicosis, su representación a nivel electroencefalográfico y su relación con la clínica de los pacientes. Asimismo, busca replicar y reforzar los hallazgos obtenidos en estudios anteriores con muestras diferentes y compararlos con los registros en pacientes con Trastorno Bipolar para encontrar diferencias y similitudes entre ambos síndromes.

Palabras clave: esquizofrenia, trastorno bipolar, electroencefalograma (EEG), entropía.

ABSTRACT

To carry out a cognitive act, is necessary the right integration and coordination between different brain regions and their respective neural networks. The electroencephalogram allows us to study all these brain connections, as well as their changes in time during the performance of a task. One of the parameters of greater interest in this analysis is the modulation of entropy, which reflects the changes that take place in terms of regularity and coordination of the electroencephalographic tracing.

The main aim of this Project is to continue expanding the knowledge about the cerebral substrates of the psychosis, their electroencephalographic representation and their connection with patients' clinic. It also seeks to replicate and reinforce the findings obtained in previous studies with different samples, and compare them with the records in patients with Bipolar Disorder to find differences and similarities between both syndromes.

Keywords: schizophrenia, bipolar disorder, electroencephalogram (EEG), entropy.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 2. MATERIAL Y MÉTODOS | 5 |
| Procesamiento del EEG..... | 6 |
| 2.1.1. Obtención y procesamiento del EEG..... | 6 |
| 2.1.2. Entropía espectral del EEG | 8 |
| 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 8 |
| 4. RESULTADOS | 9 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 16 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA..... | 19 |

1. INTRODUCCIÓN

El correcto funcionamiento global del cerebro viene determinado por la coordinación entre redes neuronales (1). Esta organizada relación entre diferentes regiones cerebrales, imprescindible para la cognición, es posible gracias a la formación de ensamblajes sinápticas transitorias entre neuronas, las cuales se reflejan como cambios en las propiedades eléctricas de dichas redes neuronales durante la realización de una tarea determinada (2) (3).

Esta rápida modulación de la señal eléctrica puede estudiarse gracias a la elevada resolución temporal del electroencefalograma (EEG), que permite utilizarlo como herramienta para el mejor conocimiento de los fundamentos funcionales de la conectividad cerebral en diversos trastornos psiquiátricos. En este caso, vamos a valorar diferentes parámetros en esquizofrenia y trastorno bipolar, así como su comparación con controles sanos, con el objetivo de analizar las diferencias y similitudes en el trazado electroencefalográfico entre los diferentes grupos y la relación con su sintomatología.

Dada la complejidad de la señal del EEG, es conveniente utilizar medidas que permitan resumir su comportamiento. En este sentido, uno de los parámetros de gran interés en el análisis electroencefalográfico es la **entropía** del espectro (entropía espectral). Dicha medida aporta una estimación de la regularidad de la señal del EEG y es útil como resumen de las propiedades espectrales. Una entropía baja indica una mayor regularidad del EEG, mientras que una entropía mayor está en relación con un EEG más aleatorio.

Entendemos como **modulación de la entropía**, el cambio de la señal del EEG entre el registro posterior y anterior a un estímulo determinado durante la realización de una tarea que implica su proceso cognitivo. En estudios previos se ha comprobado la existencia de un déficit en la modulación de la entropía en los pacientes con esquizofrenia respecto a los controles (4) (5), lo que supone un menor cambio en el trazado electroencefalográfico durante el procesamiento cognitivo del estímulo diana. Estos hallazgos parecen indicar que en estos pacientes existe una disminución en la comunicación funcional entre regiones cerebrales distantes (5). La presencia de una hiperactivación neuronal basal, relacionada con una disminución en la actividad inhibitoria cerebral (6) (7), así como déficits estructurales en la conectividad cerebral, parecen estar en relación con la obstaculización en esta modulación dinámica de la señal necesaria para una correcta cognición (8) (9). Las zonas más dinámicas (en términos de conectividad y modulación) en un cerebro sano, son las que muestran una dinámica más obstaculizada en pacientes con esquizofrenia (10). Asimismo, este déficit

de modulación está directamente relacionado con el déficit cognitivo y los síntomas negativos de la enfermedad, e inversamente relacionado con sus síntomas positivos (5).

Utilizando métodos derivados de la teoría de grafos, es posible analizar de una forma más precisa la modulación dinámica de la conectividad cerebral durante una tarea y obtener parámetros que resumen las propiedades funcionales y estructurales globales de las redes neuronales. Entre los principales parámetros de interés se encuentran:

- **Path length o longitud de trayecto (PL):** media de las distancias más cortas entre nodos. Este parámetro es un indicador de la integración de la información entre diferentes áreas (11).
- **Clustering coefficient o coeficiente de agrupamiento (CLC):** coeficiente que refleja el grado de conectividad entre los nodos vecinos. Es el cociente entre el número de conexiones en las que un nodo dado participa y el número máximo de conexiones que incluyen dicho nodo. Es un indicador de la segregación de una red y de la eficiencia en la transferencia de la información en ella (11).
- **Densidad:** media de conexiones entre nodos en una red determinada.
- **Small-worldness (SW):** parámetro que resume las propiedades de la red y refleja la facilidad de comunicación entre diferentes áreas. Es el cociente entre el coeficiente de agrupamiento y la longitud de trayecto. (11)

$$SW = \frac{CLC}{PL}$$

En los pacientes con esquizofrenia, estos parámetros funcionales están alterados y existe un déficit su modulación durante una actividad determinada, lo cual refleja una integración disfuncional de las redes neurales y un déficit en la reconfiguración de estas durante una tarea cognitiva (11). Sin embargo, a diferencia del déficit en la modulación de la entropía, no se ha visto una relación entre estos parámetros de red y los síntomas de la enfermedad (12).

Por tanto, la modulación del trazado electroencefalográfico durante una actividad puede aportar información esencial sobre el procesamiento cognitivo y sus posibles alteraciones en las enfermedades psiquiátricas.

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado, he acudido de forma periódica a las reuniones que lleva a cabo el grupo de investigación "SUCEDE" (Sustratos Cerebrales de la Psicosis) en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y he colaborado con ellos en la recogida de datos clínicos y cognitivos de pacientes. Estos datos, sumados a otros que me fueron cedidos por el grupo de investigación, son los

que he empleado para realizar el análisis estadístico completo y así obtener los resultados y llegar a las conclusiones que aporte en este trabajo.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio incluye 156 sujetos, de los cuales, 79 son pacientes con esquizofrenia (50,6%), 29 con trastorno bipolar (18,6%) y 48 controles sanos (30,8%). Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo al DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª edición). A todos los sujetos incluidos en la muestra se les realizó un electroencefalograma y se obtuvo información demográfica (edad, sexo y nivel de estudios propios y de los padres) así como de sus características clínicas y cognitivas.

Los criterios de exclusión aplicados en este estudio son: (1) cociente intelectual inferior a 70, (2) historia de enfermedad neurológica, (3) antecedente de traumatismo craneoencefálico que haya provocado una pérdida de conocimiento, (4) abuso de sustancias tanto actual como pasado (corroborado durante el estudio mediante análisis de orina), exceptuando cafeína y tabaco, y (5) presencia de otro trastorno psiquiátrico concomitante en tratamiento con fármacos que tengan efecto sobre el sistema nervioso central.

Se ha obtenido el consentimiento informado de todos los pacientes, así como de controles sanos tras aportarles la información de forma escrita.

Los síntomas de la enfermedad fueron valorados mediante la escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) que valora tanto síntomas positivos (PANSS-P) como negativos (PANSS-N), síntomas psicopáticos en general (PANSS-G) así como el grado de predominio de la sintomatología positiva o negativa (PANSS-C) (13). Tanto la PANSS-P como la PANSS-N toman valores de 7 a 49, ya que cada una evalúa 7 ítems a los que se les otorga una puntuación de 1 a 7 según la gravedad de los síntomas (1=ausente, 7=extrema gravedad). Sin embargo, la PANSS-G varía entre 16 y 122 ya que tiene en cuenta 16 ítems (también puntuados de 1 a 7); y la PANSS-C de -42 a +42, siendo las puntuaciones positivas indicativas de un predominio de síntomas positivos y puntuaciones negativas de un predominio de síntomas negativos.

Los datos cognitivos en todos los grupos fueron recogidos utilizando una versión validada en español de la escala BACS (Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale) (14), y la escala WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) que valora el coeficiente intelectual. La escala BACS explora la cognición de los pacientes en diferentes campos, como son la memoria verbal (BACS-A6), la memoria operativa

(BACS-B1), la velocidad motora (BACS-C1), la fluencia verbal (BACS-De), la velocidad de ejecución (BACS-F1) y la resolución de problemas (BACS-G1).

Todas estas características tanto demográficas como clínicas y cognitivas se encuentran recogidas en la [Tabla 1](#).

Tabla 1 - Características demográficas, clínicas y cognitivas de pacientes (esquizofrenia y trastorno bipolar) y controles.

| | Esquizofrenia | Trastorno Bipolar | Controles |
|--------------------------------------|---------------|-------------------|-----------|
| Edad (años) | 35,58 | 46,41 | 41,77 |
| Sexo (hombres/mujeres) | 47/31 | 17/12 | 26/22 |
| PANSS-P | 11,07 | 7,37 | - |
| PANSS-N | 16,50 | 9,05 | - |
| PANSS-C | -5,29 | -1,68 | - |
| PANSS-G | 25,06 | 14,47 | - |
| PANSS-T | 52,44 | 30,58 | - |
| Memoria Verbal | 34,72 | 36,00 | 48,56 |
| Memoria Operativa | 16,14 | 17,58 | 22,05 |
| Velocidad Motora | 59,05 | 66,11 | 76,91 |
| Fluencia Verbal | 17,13 | 19,79 | 27,22 |
| Velocidad de Ejecución | 41,94 | 41,84 | 65,77 |
| Resolución de problemas | 16,02 | 15,95 | 17,19 |
| Coefficiente intelectual (CI) | 92,06 | 98,32 | 115,12 |
| Equivalentes CPZ (mg/d) | 412,7429 | 166,1000 | - |

Procesamiento del EEG.

2.1.1. Obtención y procesamiento del EEG

Los datos del EEG fueron recogidos mediante un sistema de 28 canales (BrainVision®, Brain Products GmbH) que se compone de un casco elástico con electrodos colocados de acuerdo al sistema internacional 10-20 modificado con electrodos intermedios: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fc1, Fc2, Fc5, Fc6, C3, C4, Cp2, Cp5, Cp6, P3, P4, P7, P8, O1,

O2, T7, T8, Fz, Fcz, Pz, Oz y Cz. La impedancia durante los registros fue controlada por debajo de 5 k Ω . La localización de los electrodos se muestra en la [Ilustración 1](#).

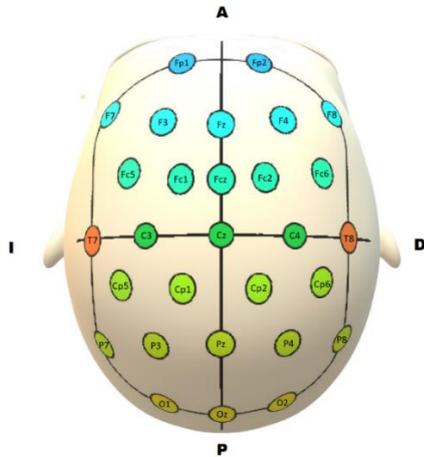


Ilustración 1 – Localización de los diferentes electrodos sobre la superficie craneal. Se encuentran colocados de acuerdo al sistema internacional 10-20 que tiene en cuenta los electrodos Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T7, T8, Fz, Pz, y Cz; al que se han añadido los electrodos: Fc1, Fc2, Fc3, Fc4, Fc5, Fc6, Cp2, Cp3, Cp4, Cp5, Cp6, P7, P8, Fcz y Oz.

Durante la adquisición de los registros electroencefalográficos los pacientes se encuentran con los ojos cerrados para evitar que los movimientos oculares interfieran en el registro del EEG y se les somete al paradigma Odd-ball que permite la obtención del potencial evocado P-300 y sus componentes P3a y P3b. Esta tarea consiste en la emisión de un sonido basal (2.000Hz) intercalado con el cual aparece un sonido “diana” a una frecuencia diferente (500Hz), que el sujeto debe reconocer de forma inmediata y pulsar un botón. Además también se emite un estímulo distractor con un tono diferente a los dos anteriores (1.000Hz). En total, la serie se compone de 600 sonidos de los cuales la probabilidad de presentación del sonido diana y del distractor es de un 20% cada uno y solo se consideran como tareas correctas aquellas en las que el sonido diana se sigue de accionar el pulsador y en las que el tono basal o el distractor es ignorado. De esta manera, tanto los sonidos diana que no son atendidos, como los basales y distractores en los que el sujeto pulsa el botón, son eliminados.

Una vez obtenido el registro electroencefalográfico, este es procesado para eliminar artefactos y poder llevar a cabo su correcto análisis. En primer lugar, el EEG se separa en sus principales componentes empleando un análisis de componentes independientes (ICA). Aquellos componentes relacionados con los movimientos oculares, parpadeo y movimientos musculares, son eliminados del registro. Tras esto, se divide el EEG en segmentos de 800ms que incluyen los 300ms previos a la emisión del estímulo diana y los 500ms posteriores a este. Por último, aquellas zonas en las que la amplitud de onda excedía lo estadísticamente esperable fueron eliminadas por considerarse artefactos (15) (16).

P300 se define como la mayor deflexión positiva que aparece tras la emisión del

estímulo diana (17). Esta tarea ha sido utilizada en una gran variedad de patologías psiquiátricas para valorar la atención de los pacientes, y de un modo más concreto en el estudio de la esquizofrenia, ya que muestra varias ventajas adicionales que hacen que sea de elección para dicha valoración electroencefalográfica:

1. Es fácil de realizar, evitando así errores por falta de colaboración de los pacientes (18).
2. Activa a un gran número de redes neurales (17) lo que permite valorar al mismo tiempo varias zonas cerebrales.
3. En estudios previos se han encontrado diferencias en la activación global del EEG en pacientes con esquizofrenia respecto a controles utilizando este paradigma (16).

2.1.2. Entropía espectral del EEG

Clásicamente, la **entropía** ha sido definida como el grado de incertidumbre o de falta de predictibilidad de un sistema, en términos de diversidad, desorden y discrepancia. (5) El término **entropía espectral** (spectral entropy, SE) hace referencia a una estimación de la irregularidad de una señal (12), de tal manera que un registro con una amplia variedad de señales tendrá una elevada entropía mientras que otro más sencillo con pocos componentes tendrá una entropía baja. Por tanto, la entropía espectral puede ser considerada como un “cuantificador del desorden” (4).

La **modulación de la entropía** hace referencia al cambio que sufre esta durante la realización de una tarea. Este parámetro se calcula mediante la diferencia entre el valor de la entropía tras la realización de la actividad y la entropía basal. Una modulación negativa de la entropía (es decir, su disminución) significa que el EEG se ha regularizado tras el estímulo, reflejando una mayor coordinación entre las redes neurales; mientras que, valores más positivos de la modulación indicarían que el EEG tras la tarea es más irregular, más anárquico y menos coordinado.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico ha sido realizado mediante el programa informático IBM® SPSS® Statistics.

La distribución en los diferentes grupos (pacientes con esquizofrenia, pacientes con trastorno bipolar y controles sanos) de la edad, el sexo, así como los datos clínicos (PANSS) y cognitivos (BACS y WAIS), han sido analizados mediante pruebas de Chi-cuadrado y ANOVA, utilizando en cada caso concreto la más apropiada (Chi-cuadrado

para variables cualitativas y ANOVA para cuantitativas). En aquellas variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, se realizó una comparación múltiple de medias mediante la corrección de Bonferroni, para evitar errores de tipo I entre pares de grupos.

Para el análisis de la modulación de la entropía, en un primer momento se llevó a cabo un análisis factorial de los datos obtenidos de cada sujeto en cada uno de los electrodos, mediante el método de análisis de componentes principales (PCA) obteniendo de esta manera unos factores que explican la mayor parte de la varianza para cada caso.

El análisis de componentes principales es un método que permite, cuando se tienen varias variables fuertemente relacionadas entre sí (como es el caso de la modulación de la entropía en cada uno de los electrodos), transformarlas en un conjunto de variables independientes sin relación entre ellas que aúnen la mayor parte de la información de las variables originales. La cantidad de información que contiene cada componente o “factor” obtenido, con respecto a la información original extraída de todo el conjunto de variables originales, viene dada por la varianza que explica cada componente. Por tanto, el análisis de componentes principales se puede considerar como un método para la reducción de datos.

Los factores obtenidos sobre modulación de entropía, fueron comparados entre pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, y controles sanos utilizando un ANOVA seguido de una comparación entre pares de grupos corregida, mediante el método de Bonferroni.

Del mismo modo, también se realizó un análisis factorial mediante PCA de los valores basales de entropía del EEG y posteriormente una comparación de estos mediante un ANOVA.

Por último, se comparó la modulación de la entropía y los síntomas de los pacientes, tanto positivos como negativos, así como con los datos cognitivos, mediante una Correlación de Pearson.

4. RESULTADOS

La distribución del sexo en los diferentes grupos se compara utilizando la prueba de Chi-cuadrado, no encontrándose diferencias significativas ($p=0,796$). Sin embargo, sí que existen diferencias en cuanto a la media de edad, siendo esta menor en los pacientes con esquizofrenia con respecto a los bipolares y a los controles sanos ($p=0,000$ y $p=0,003$ respectivamente).

El nivel de educación también difiere significativamente, siendo mayor en los controles sanos que en los pacientes con esquizofrenia y bipolares ($p=0,000$) entre los que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0,175$). Estas diferencias en el nivel educativo máximo alcanzado por los distintos sujetos se relacionan con su coeficiente intelectual calculado mediante la escala WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) (correlación de Pearson 0,626, $p=0,000$). Estos resultados se muestran en la [Figura 1](#).

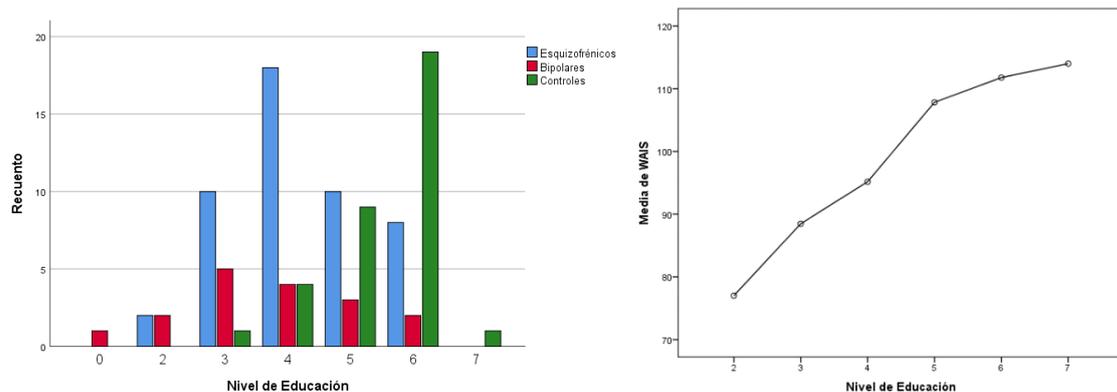


Figura 1 – Izquierda: Gráfico de barras que muestra el nivel educativo de pacientes con esquizofrenia (azul), trastorno bipolar (rojo) y controles sanos (verde). **Derecha:** Asociación entre el coeficiente intelectual y el nivel de estudios máximo alcanzado. *Niveles de educación: 1: no sabe leer o escribir, 2: educación primaria, 3: graduado escolar, 4: bachillerato, BUP, COU, FPI; 5: diplomatura o FPII, 6: licenciatura o superior, 7: otros. Se observan distribuciones similares en la población de individuos con esquizofrenia y trastorno bipolar, siendo el nivel de estudios claramente superior en la mayor parte de controles sanos. Además el nivel de estudios es mayor cuanto mayor es el coeficiente intelectual.*

En cuanto a los datos clínicos, existen diferencias entre pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar ($p<0,05$), siendo los síntomas más acusados en los pacientes con esquizofrenia, salvo para la PANSS-C que, aunque existe un predominio de los síntomas negativos en ambos grupos al presentar puntuaciones negativas, en especial en pacientes esquizofrénicos, los hallazgos no son estadísticamente significativos ($p=0,06$).

Con respecto a la cognición (BACS y WAIS), tanto los pacientes con esquizofrenia como con trastorno bipolar obtienen peores resultados en estas escalas, lo que implica una peor cognición con respecto a los controles sanos ($p<0,001$ y $p<0,05$ respectivamente), siendo similares entre ellos (no existen diferencias significativas entre esquizofrénicos y bipolares). Estas diferencias no aparecen en la resolución de problemas (BACS-G1) donde todos los grupos obtienen puntuaciones similares ($p=0,268$ entre grupos). Los resultados obtenidos por cada uno de los grupos en cada apartado de la BACS, pueden observarse en la [Figura 2](#).

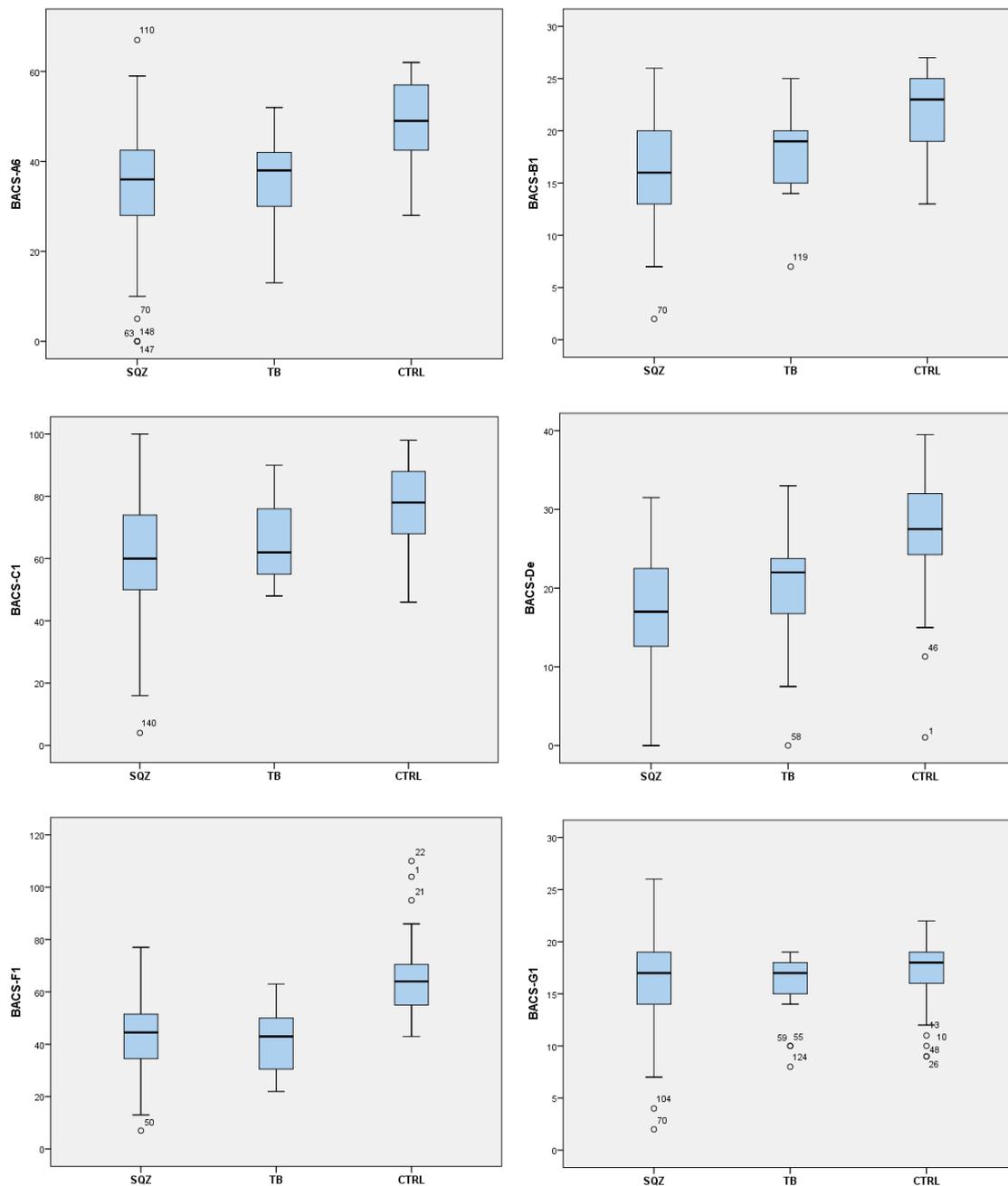


Figura 2 – Puntuaciones en la escala BACS de cognición en pacientes con esquizofrenia (SQZ), trastorno bipolar (TB) y controles sanos (CTRL). Por orden, de izquierda a derecha y de arriba abajo aparecen los resultados obtenidos en cada uno de los ítems que valora la BACS: memoria verbal (BACS-A6), memoria operativa (BACS-B1), velocidad motora (BACS-C1), fluencia verbal (BACS-De), velocidad de ejecución (BACS-F1) y resolución de problemas (BACS-G1).

4.1. Entropía del EEG.

Tras la realización del análisis de componentes principales de los valores de **entropía basal** del EEG, se identifica un factor que explica el 69,133% de la varianza y con el cual todos los electrodos se correlacionan positivamente. Los componentes obtenidos se muestran en la [Tabla 2](#). Al comparar dicho factor en los diferentes grupos, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,131$).

Tabla 2 – Componentes obtenidos mediante el método de análisis de componentes principales (PCA) de la entropía basal en cada electrodo. *Tabla resumida por términos de espacio. Número total de componentes extraídos: 29. Se observa como el componente o factor n°1 explica un 69,133% de la varianza total.*

| Componente | Varianza total explicada | | | | | | | | |
|------------|--------------------------|---------------|-------------|---|---------------|-------------|---|---------------|-------------|
| | Autovalores iniciales | | | Sumas de extracción de cargas al cuadrado | | | Sumas de rotación de cargas al cuadrado | | |
| | Total | % de varianza | % acumulado | Total | % de varianza | % acumulado | Total | % de varianza | % acumulado |
| | 1 | 20,049 | 69,133 | 69,133 | 20,049 | 69,133 | 69,133 | 10,420 | 35,929 |
| 2 | 2,212 | 7,628 | 76,762 | 2,212 | 7,628 | 76,762 | 8,262 | 28,490 | 64,420 |
| 3 | 1,295 | 4,465 | 81,226 | 1,295 | 4,465 | 81,226 | 4,874 | 16,807 | 81,226 |
| 4 | ,745 | 2,570 | 83,796 | | | | | | |
| 5 | ,670 | 2,310 | 86,106 | | | | | | |
| 6 | ,576 | 1,986 | 88,093 | | | | | | |
| 7 | ,467 | 1,610 | 89,703 | | | | | | |

Método de extracción: análisis de componentes principales.

Sin embargo esto es diferente cuando se compara el cambio que sufre el electroencefalograma tras la aparición del sonido diana y la realización de la tarea de forma correcta. Este cambio en el trazado electroencefalográfico es lo que se valora al hablar de **modulación de la entropía**.

En este caso, el análisis de componentes principales identifica un factor que explica el 55,351% de la varianza de la modulación de la entropía y que también se relaciona positivamente con todos los electrodos. Este factor es el que se compara entre los diferentes grupos del estudio. Los componentes principales se muestran en la [Tabla 3](#).

Tabla 3 – Componentes obtenidos mediante el método de análisis de componentes principales (PCA) de la modulación de la entropía en cada electrodo. *Tabla resumida por términos de espacio. Número total de componentes extraídos: 28. Se observa cómo el componente o factor n°1 explica un 55,351% de la varianza total.*

| Componente | Varianza total explicada | | | | | |
|------------|--------------------------|---------------|-------------|--|---------------|-------------|
| | Autovalores iniciales | | | Sumas de cargas al cuadrado de la extracción | | |
| | Total | % de varianza | % acumulado | Total | % de varianza | % acumulado |
| 1 | 15,498 | 55,351 | 55,351 | 15,498 | 55,351 | 55,351 |
| 2 | 2,343 | 8,366 | 63,717 | 2,343 | 8,366 | 63,717 |
| 3 | 1,753 | 6,259 | 69,977 | 1,753 | 6,259 | 69,977 |
| 4 | 1,205 | 4,304 | 74,281 | 1,205 | 4,304 | 74,281 |
| 5 | ,951 | 3,396 | 77,677 | | | |
| 6 | ,823 | 2,940 | 80,618 | | | |
| 7 | ,709 | 2,531 | 83,149 | | | |

Método de extracción: análisis de componentes principales.

Tanto en pacientes con esquizofrenia como con trastorno bipolar, los valores de la modulación son más positivos que los que aparecen en controles sanos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas tanto para esquizofrénicos como para bipolares en comparación con controles ($p=0,005$ y $p=0,000$ respectivamente), sin existir diferencias entre los dos primeros ($p=0,240$). Los resultados se muestran en la [Figura 3](#). Esto significa que existe una menor regularización del electroencefalograma durante la realización de una tarea, lo que parece indicar una menor coordinación y organización entre las diferentes redes neuronales implicadas en llevar a cabo una acción concreta.

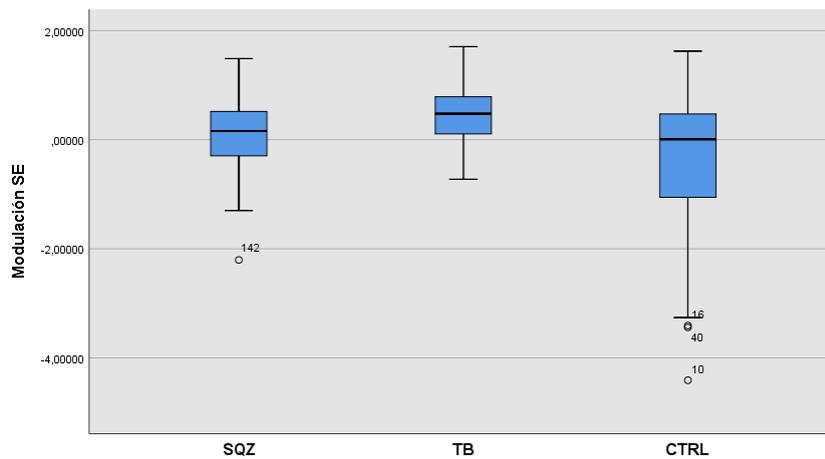


Figura 3 – Modulación de la entropía en pacientes con esquizofrenia (SQZ), trastorno bipolar (TB) y controles sanos (CTRL). *En este diagrama de cajas se observa que, tanto los pacientes con esquizofrenia como los bipolares presentan valores más positivos en la modulación de la entropía que los controles sanos.*

Para descartar que estas diferencias observadas se pudieran deber a las diferencias de edad entre los diferentes grupos, ya comentadas anteriormente, se lleva a cabo una comparación entre la modulación de la entropía y la edad de los individuos, descartándose esta asociación (correlación de Pearson $-0,042$, $p=0,606$).

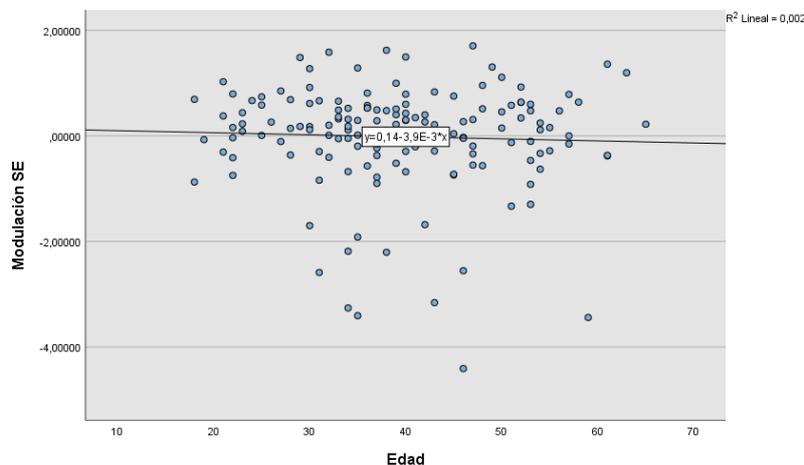


Figura 4 – Correlación entre la Modulación de la entropía del EEG y la Edad. *No se observa ninguna relación entre la edad de los sujetos y los valores de la modulación de la entropía.*

4.2. Modulación de la entropía y síntomas de la enfermedad.

En los pacientes con esquizofrenia se observa una relación directa entre la modulación de la entropía y los **síntomas negativos** de la enfermedad (valorados con la escala PANSS-N), de tal manera, que valores más positivos de esta se asocian a síntomas negativos más acentuados (Correlación de Pearson 0,270; $p=0,024$). [Figura 5](#).

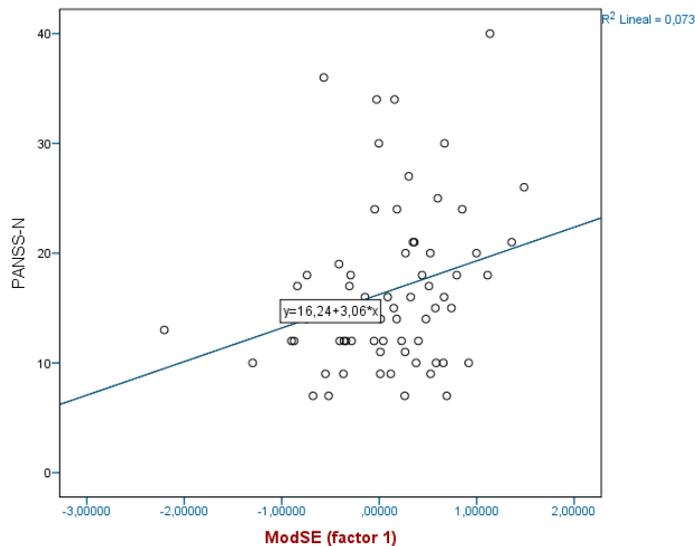


Figura 5 – Relación entre síntomas negativos (PANSS-N) y modulación de la entropía (ModSE). Se observa una relación directa entre los valores de la modulación de la entropía y la intensidad de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Sin embargo, esta relación no se observa al estudiar los **síntomas positivos** (PANSS-P) ni los **síntomas cognitivos** (BACS) de los pacientes, por lo que no se puede decir que haya una asociación entre la modulación de la entropía y los síntomas positivos ni cognitivos de la enfermedad (Correlación de Pearson 0,048 y -0,188; $p=0,692$ y $p=0,147$ respectivamente). Tampoco existe relación entre cada uno de los apartados concretos de la BACS y la modulación de la entropía en pacientes con esquizofrenia. [Figuras 6 y 7](#).

Si se tiene en cuenta la muestra completa de individuos se observa una correlación inversa estadísticamente significativa entre la modulación de la entropía y la cognición, siendo peores los resultados en la BACS en aquellos individuos con valores más positivos de modulación (Correlación de Pearson -0,211 y $p=0,020$) ([Figura 8](#)). Esta relación es más acusada en la memoria verbal (BACS-A6), la velocidad motora (BACS-C1) y la fluencia verbal (BACS-De).

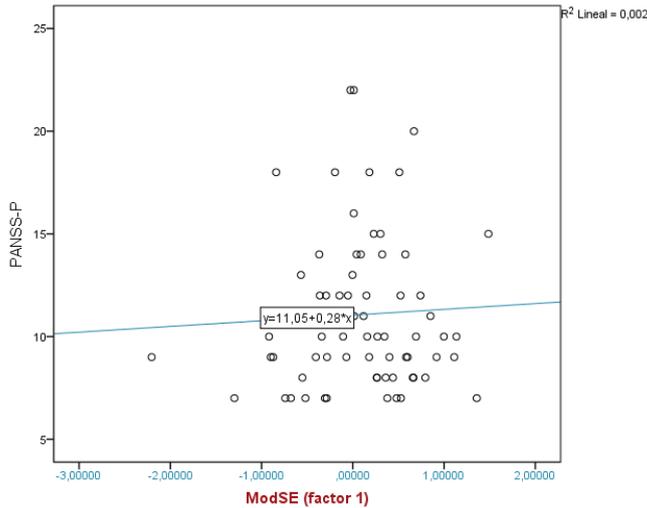


Figura 6 – Relación entre síntomas positivos (PANSS-P) y modulación de la entropía (ModSE). No se observa una relación directa significativa entre los síntomas positivos y los valores de la modulación de la entropía.

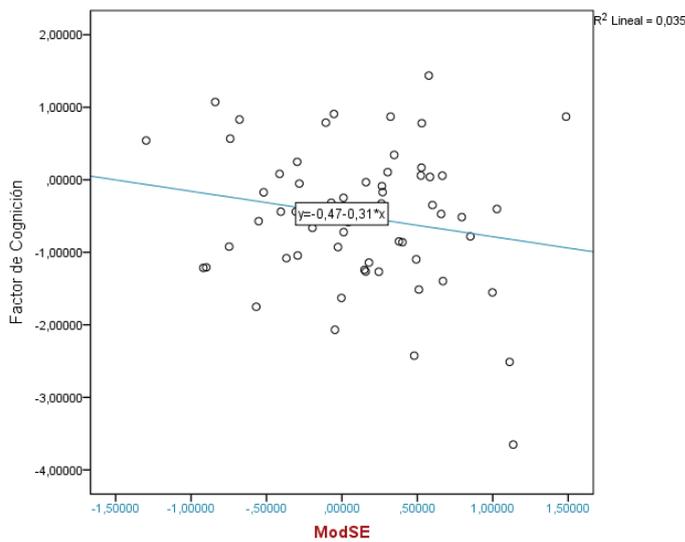


Figura 7 – Relación entre cognición (Factor de cognición) y modulación de la entropía (ModSE). El factor de cognición se obtuvo tras un análisis factorial de los datos de la BACS. Aunque se observa una tendencia a la inversa entre la cognición y la modulación de la entropía, esta no es estadísticamente significativa ($p=0,147$).

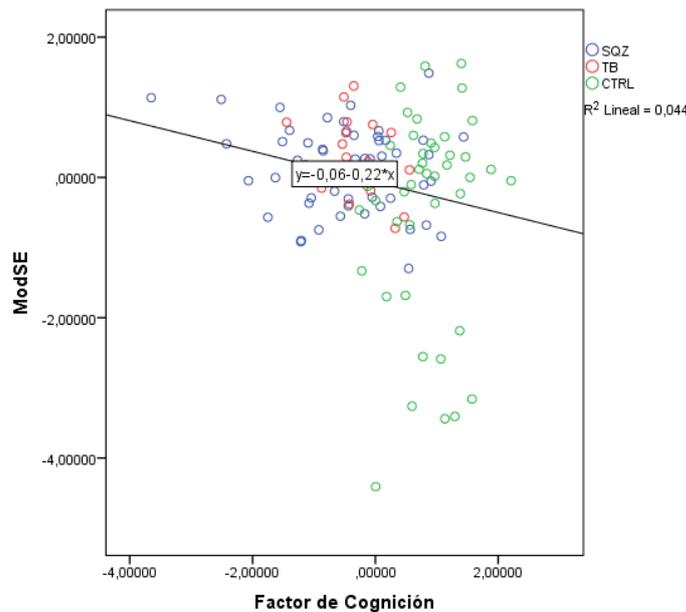


Figura 8 – Relación entre cognición (Factor de cognición) y modulación de la entropía (ModSE) en pacientes con esquizofrenia (SQZ, azul), trastorno bipolar (TB, rojo) y controles sanos (CTRL, verde). Existe una relación inversa entre la modulación de la entropía y la cognición global, de tal manera que a valores más positivos de modulación, los resultados de las escalas cognitivas son peores.

Al valorar en todos los individuos del estudio, la relación entre el **coeficiente intelectual** (WAIS) y la modulación de la entropía se observó que existe una relación inversa entre

ambas variables, de tal manera que valores más positivos de la modulación de la entropía se asocian a un menor coeficiente intelectual (Correlación de Pearson = -0,218; $p=0,014$). Evaluando cada grupo de sujetos por separado se observa que esta relación solamente aparece en pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia sin ser estadísticamente significativa, estando ausente en controles sanos. **Figura 9.**

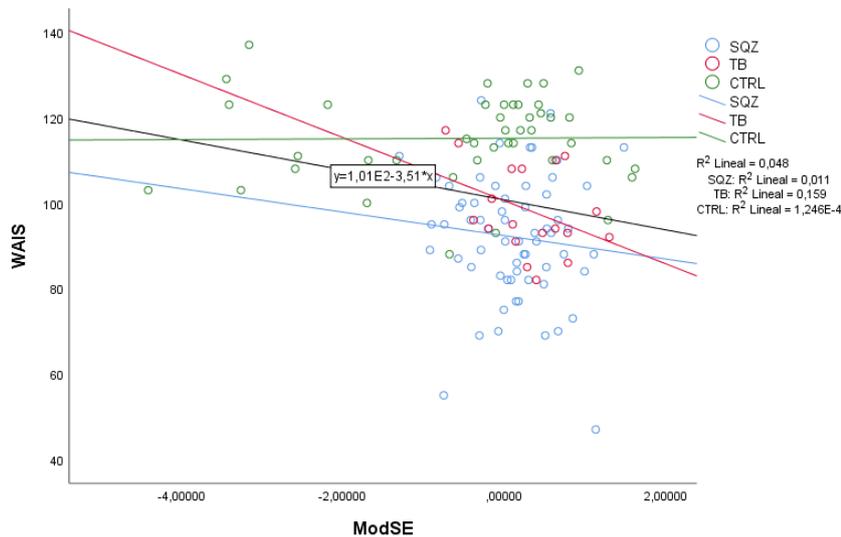


Figura 9 – Relación entre Coeficiente Intelectual (WAIS) y Modulación de la Entropía (ModSE) en pacientes con esquizofrenia (azul), trastorno bipolar (rojo) y controles sanos (verde) (negro = total de individuos). Existe una relación inversamente proporcional en pacientes con esquizofrenia y con trastorno bipolar, entre la modulación de la entropía y su coeficiente intelectual, siendo inferiores las puntuaciones a medida que la modulación adquiere valores más positivos.

5. DISCUSIÓN

Tanto los pacientes con esquizofrenia como con trastorno bipolar muestran una menor modulación de la entropía del EEG tras la realización de una tarea, presentando una menor regularización del trazado electroencefalográfico, lo que se manifiesta con valores más positivos de esta.

Estos hallazgos, unidos a la falta de diferencias en la entropía basal del EEG entre pacientes y controles, parecen reflejar una menor capacidad de reorganización de las redes neurales en los individuos con esquizofrenia y trastorno bipolar durante una acción concreta, como es en este caso el paradigma Odd-ball. Esta dificultad observada en el procesamiento cortical, parece estar en relación con una menor modulación de la entropía de la señal que dificulta la rápida coordinación de las redes neurales a distancia, que es necesaria para realizar correctamente una tarea cognitiva (2) (5).

Esta disfunción en la modulación de la entropía en los pacientes con esquizofrenia, podría estar asociada a la alteración de la función inhibitoria cerebral descrita en la esquizofrenia (19), de tal manera que, al disminuir la inhibición global cerebral, se produciría una peor selección de las asambleas sinápticas adecuadas en cada momento concreto, lo que da como resultado una desorganización de la actividad cerebral global (12). Este déficit de función inhibitoria, consecuencia de una disminución de las neuronas GABAérgicas, se relaciona con alteraciones cognitivas y una mayor intensidad de los síntomas negativos (20) (21) ya que, para poder llevar a cabo una correcta cognición es necesaria la integración y modulación de las diferentes redes neuronales, que se ve obstaculizada en estos pacientes (3). La transmisión inhibitoria tiene un papel clave en la selección de esas asambleas sinápticas (2). Estos datos parecen estar en consonancia con los resultados de este estudio, en los que se observa una mayor intensidad de síntomas negativos y peor cognición con modulaciones de la entropía más patológicas (valores más positivos).

Todos estos hallazgos son coherentes con estudios previos realizados en los que también se ha encontrado una peor modulación de la entropía en pacientes con esquizofrenia con respecto a controles, y la asociación de esta con una mayor intensidad de síntomas negativos y una peor cognición (5) (11).

Como ya se ha comentado, no se observa una relación entre los síntomas positivos de la esquizofrenia y el déficit en la modulación de la entropía espectral, a diferencia de lo que aparece en otras publicaciones donde se observa una relación inversa entre ellos (5). Sin embargo, estos resultados sí que estarían de acuerdo con otros estudios realizados con controles, pacientes crónicos y primeros episodios, en los que se ha observado que los primeros episodios de esquizofrenia, en los que predominan los síntomas positivos, a diferencia de los pacientes crónicos, no muestran una peor modulación de la entropía, obteniendo valores similares a los que obtuvieron los controles (11).

Entre las fortalezas de este trabajo se encuentra el amplio tamaño muestral, en especial de pacientes con esquizofrenia y controles, que ha permitido obtener claras conclusiones al respecto de los parámetros estudiados, y replicar los resultados de estudios previos. Si bien, la muestra de pacientes con trastorno bipolar aunque no pequeña, es más limitada, por lo que sería beneficioso ampliar su número para poder valorar de una forma más precisa las alteraciones electroencefalográficas que

presentan y su asociación con la clínica, así como poder identificar las diferencias, si las hubiera, de los registros de EEG de pacientes con esquizofrenia.

En conclusión, todos estos hallazgos avalan que, tanto en la Esquizofrenia como en el Trastorno Bipolar, existe una disminución en la capacidad de integración y modulación de las asambleas neurales necesarias para llevar a cabo un correcto procesamiento cognitivo, lo que se ve reflejado en una modulación de la entropía más positiva, que condiciona una peor cognición global y un mayor número de síntomas negativos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. **Dehaene S, Changeux JP.** *Experimental and Theoretical Approaches to Conscious Processing.* Neuron, 2011;70:200-227.
2. **Buzsáki, G.** Coupling of Systems by Oscillations. *Rhythms of the Brain.* New York : Oxford University Press, 2006, págs. 334-56.
3. **Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J.** *The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration.* Nature Reviews Neuroscience, 2001;2:229-239.
4. **Bachiller A, Díez A, Suazo V, Domínguez C, Ayuso M, Hornero R, Poza J, Molina V.** *Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task.* European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2014;264:533-543.
5. **Molina V, Bachiller A, Gómez-Pilar J, Lubeiro A, Hornero R, Cea-Cañas B, Valcárcel C, Haidar MK, Poza J.** *Deficit of entropy modulation of the EEG in schizophrenia associated to cognitive performance and symptoms. A replication study.* Schizophrenia Research, 2018;195:334-342.
6. **González-Burgos G, Fish KN, Lewis DA.** *GABA Neuron Alterations, Cortical Circuit Dysfunction and Cognitive Deficits in Schizophrenia.* Neural Plasticity. 2011:24.
7. **Farzan F, Barr MS, Levinson AJ, Chen R, Wong W, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ.** *Evidence for gamma inhibition deficits in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia.* BRAIN. 2010;133:1505-1514.
8. **Molina V, Bachiller A, Suazo V, Lubeiro A, Poza J, Hornero R.** *Noise power associated with decreased task-induced variability of brain electrical activity in schizophrenia.* European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2014;266:55-61.
9. **Takahashi, S.** *Reduction of cortical GABAergic inhibition correlates with working memory impairment in recent onset schizophrenia.* Schizophrenia Research, 2013;146:238-243.
10. **Molina V, Bachiller A, de Luis R, Lubeiro A, Poza J, Hornero R, Alonso JF, Mañanas MA, Marqués P, Romero S.** *Topography of activation deficits in schizophrenia during P300 task related to cognition and structural connectivity.* European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2018:1-10.
11. **Gómez-Pilar J, Lubeiro A, Poza J, Hornero R, Ayuso M, Valcárcel C, Haidar K, Blanco JA, Molina V.** *Functional EEG network analysis in schizophrenia: Evidence of larger segregation and deficit of modulation.* Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry. 2017;76:116-123.
12. **Gómez-Pilar J, Luis-García R, Lubeiro A, de Uribe N, Poza J, Núñez P, Ayuso M, Hornero R, Molina V.** *Deficits of entropy modulation in schizophrenia are predicted by functional connectivity strength in the theta band and structural clustering.* NeuroImage: Clinical. 2018;18:382-389.
13. **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia.* Schizophrenia Bulletin. 1987;13:261-76.

14. **Segarra N, Bernardo M, Gutierrez F, Justicia A, Fernandez-Egea E, Allas M, Safont G, Contreras F, Gascon J, Soler-Insa PA, Menchon JM, Junque C, Keefe KSE.** *Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls.* *European Psychiatry.* 2011;26:69-73.
15. **Bachiller A, Poza J, Gómez C, Molina V, Suazo V, Hornero R.** *A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia.* *Journal of Neural Engineering.* 2015;12:1-13.
16. **Gómez-Pilar J, Poza J, Bachiller A, Gómez C, Núñez P, Lubeiro A, Molina V, Hornero R.** *Quantification of Graph Complexity Based on the Edge Weight Distribution Balance: Application to Brain Networks.* *International Journal of Neural Systems.* 2018;28:19.
17. **Bledowski C, Prvulovic D, Hoehstetter K, Scherg M, Wibral M, Goebel R, Linden D.** *Localizing P300 Generators in Visual Target and Distractor Processing: A Combined Event-Related Potential and Functional Magnetic Resonance Imaging Study.* *The Journal of Neuroscience.* 2004;24:9353–9360.
18. **Gómez-Pilar J, Luis-García R, Lubeiro A, de la Red H, Poza J, Nuñez P, Hornero R, Molina V.** *Relations between structural and EEG-based graph metrics in healthy controls and schizophrenia patients.* *Human Brain Mapping.* 2018:1-14.
19. **Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW.** *Cortical inhibitory neurons and schizophrenia.* *Nature Reviews Neuroscience.* 2005;6:312-324.
20. **Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW.** *Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia.* *Trends in Neurosciences.* 2012;35:57-65.
21. **Díez A, Suazo V, Casado P, Marín-Loeches M, Perea MV, Molina V.** *Frontal gamma noise power and cognitive domains in schizophrenia.* *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2014;221:104-113.



MODULACIÓN DE LA ENTROPÍA DEL ELECTROENCEFALOGRAMA EN ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO BIPOLAR



Autora: Marta Gallego Verdejo. Estudiante de 6º curso de Medicina. Curso 2018-2019.
Tutor: Dr. Vicente Molina Rodríguez. Catedrático de Psiquiatría. Universidad de Valladolid.

1. INTRODUCCIÓN

La **modulación de la entropía** es un parámetro que refleja los cambios que se producen en la regularidad del electroencefalograma (EEG) entre el registro posterior y anterior a la realización de una tarea y permite obtener información esencial sobre el procesamiento cognitivo y sus alteraciones en las enfermedades psiquiátricas.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

➤ **Muestra:** 156 sujetos:

- 79 Esquizofrenia (SQZ) (50,6%).
- 29 Trastorno Bipolar (TB) (18,6%).
- 48 Controles sanos (CTRL) (30,8%).

Se realiza en todos los sujetos un **EEG** con el paradigma **Odd-ball** y se recogen **datos clínicos** (PANSS) y **cognitivos** (BACS y WAIS).

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Entropía basal y **Modulación de la Entropía** en los diferentes grupos:

1º Análisis de Componentes Principales (PCA)

Factores

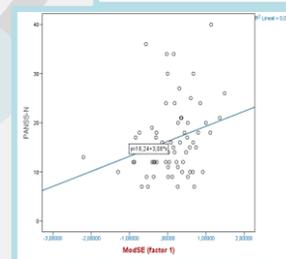
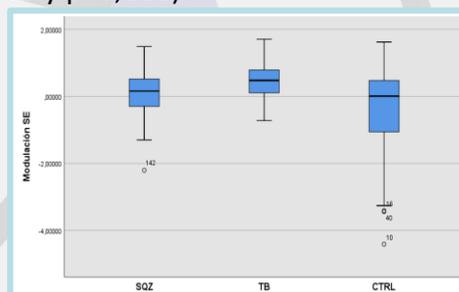
2º Comparación de los factores entre los diferentes grupos mediante **ANOVA** seguido de corrección de **Bonferroni**.

Estudio de la relación entre la modulación de la entropía, los síntomas y la cognición mediante la **Correlación de Pearson**.

4. RESULTADOS

Entropía basal: **No hay diferencias** entre grupos ($p=0,131$).

Modulación de la entropía: **valores más positivos en SQZ y TB** con respecto a controles ($p=0,005$ y $p=0,000$).



En SQZ se observa una **relación directa** entre la **modulación de la entropía** y los **síntomas negativos** ($p=0,024$).

Relación **inversa** entre **cognición** y **modulación** ($p=0,020$) más acusada en memoria verbal, velocidad motora y fluencia verbal.

5. DISCUSIÓN

Menor modulación de la entropía en SQZ y TB ➔ **Menor capacidad de reorganización** de las redes neurales durante una tarea cognitiva ➔ Peor cognición global y más síntomas negativos.

6. BIBLIOGRAFÍA

Bachiller, A., Díez, A., Suazo, V., Domínguez, C., Ayuso, M., Hornero, R., Poza, J. and Molina, V. (2014). Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(6), pp.533-543

Imagen de fondo: Logo del grupo de investigación "SUCEDE" (Sustratos Cerebrales de la Psicosis).