



Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA

TESIS DOCTORAL

**EXPLORACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA
CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN
ESQUIZOFRENIA**

Presentada por **Alberto Rodríguez Lorenzana** para optar al grado de
Doctor en *Ciencias de la Salud*
por la Universidad de Valladolid

Dirigida por **Dr. Vicente Molina Rodríguez**

Valladolid, España, Septiembre de 2021

El presente trabajo titulado “exploración de las alteraciones de la conectividad funcional en esquizofrenia ” ha sido realizado y presentado por D. Alberto Rodríguez Lorenzana en el Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia de la Universidad de Valladolid para optar a la titulación de Doctor con mención “Doctorado en investigación en ciencias de la salud” bajo la dirección del profesor: Dr. D. VICENTE MOLINA RODRÍGUEZ.

Para que conste, el doctorando firma la presente certificación en Valladolid a 15 de septiembre de 2021.

Fdo: D. ALBERTO RODRÍGUEZ LORENZANA

Título: Exploración de las alteraciones de la conectividad funcional en esquizofrenia

Autor: Alberto Rodríguez Lorenzana

Dirigida por: Vicente Molina Rodríguez

Tutorizada por: Vicente Molina Rodríguez

Departamento: Departamento Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia

Esta tesis fue leída en la Facultad de Medicina en la Universidad de Valladolid el día _____, estando compuesto el tribunal calificador por :

Presidente:

Secretario:

Vocal:

Obteniendo la calificación de:

En Valladolid, España, a _____ de _____ de 2020

A Adri.

Aprendamos a soñar [...], pero guardémonos de publicar nuestras ideas antes de ponerlas a prueba con la mente totalmente despierta.

Friedrich August Kekulé.

Agradecimientos

A mi mentor, Vicente Molina. Apostaste por mí en unas condiciones poco habituales, entendiste donde realizaría la tesis, las dificultades que ello implicaba y estuviste presente durante todo el proceso. Había escuchado historias de tutores que se mostraban ausentes durante el proceso o que incluso trataban de sacar beneficio personal del mismo sin importarles como afectara eso al tesista. Desde luego no fue mi caso, gracias por la cercanía, el esfuerzo y la paciencia, gracias también por demostrar con tu ejemplo que aún hay dignidad en la investigación científica.

A la universidad de Las Américas, y en especial a tí Tannya que me brindaste el apoyo y las facilidades que necesitaba para concluir esta tesis doctoral. Mi jefa y mi mentora en la distancia, una especie de madre en el exilio. Hay mucho por hacer y por crecer en la investigación de Ecuador pero bajo la dirección de personas como tu ese horizonte está mucho más cerca. Gracias por pelear por nosotros en un ambiente hostil.

A Mabel, mi estudiante estrella y una de las artífices de este trabajo, gracias por tu entrega, tu constancia y tus ganas de aprender. También al resto de estudiantes que se acercaron a este trabajo, primero con curiosidad, después con determinación y finalmente con solvencia, estoy seguro que este país acabará por tener una importante deuda con vosotros.

A todo el personal de los Centros Sagrado corazón y San Juan de Dios de Quito, gracias por abrirnos las puertas de vuestra y casa hacernos sentir parte del equipo. Una mención especial al colectivo Huertomanías, fue un placer colaborar con vosotros.

A Alba Lubeiro, por hacer de lazarillo en las primeras etapas de mi tesis, gracias por tus consejos y tu “buen rollo”.

A ti Adrián, donde estés. Tu partida incentivó mi necesidad de buscar respuestas y soluciones. Este es mi homenaje a tu memoria, te extrañaré siempre, aunque nunca dejarás de caminar a mi lado.

A mis padres, mi hermano y abuelos, me disteis todo, creisteis en mi y moldeasteis lo que hoy soy, esta tesis es tan vuestra como mía. No hay palabras que expresen el orgullo que siento de formar parte de esta familia.

A Cris, te encontré en el camino y sin darme cuenta te convertiste en el mayor regalo que me llevo de este país, nos quedan miles de sonrisas cómplices por delante.

A mis hermanos Leoneses a vuestro lado crecí y pese a que los años pasan la esencia sigue intacta.

A Clara, Guido, Edu, Ale, Oscar, Ismar, Lila...dejé una familia en España y encontré otra en Quito.

A mi gentuza en Charrajevo, allí empezó el camino, seguimos siendo los mejores.

A los pacientes, sois el origen y el fin de este trabajo, gracias por la apertura, el interés y por vuestro sentido del humor. Solo espero que esta investigación contribuya a hacer vuestro mundo mas habitable, seguiremos empujando.

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que se caracteriza por la presencia de síntomas positivos (alucinaciones y/o delirios), síntomas negativos (reducción del afecto y comportamiento) y trastornos del pensamiento (desorganización del pensamiento y el lenguaje). Además, algunos pacientes presentan alteraciones tanto en el procesamiento sensorial básico, como en las funciones cognitivas superiores. Se estima que esta enfermedad afecta a en torno al 1% de la población mundial y es una de las causas más prevalentes de incapacidad en personas jóvenes.

En la actualidad y a pesar de que investigadores de todo el mundo llevan más de un siglo tratando de explicar los mecanismos neurofisiopatológicos que subyacen a la esquizofrenia, no se ha llegado a un consenso acerca de su etiología. Esto ha dificultado el desarrollo de pruebas diagnósticas fiables y ha propiciado que las principales guías diagnósticas sigan basándose en interpretaciones subjetivas como la presencia de signos y síntomas. Sin duda, esta es una de las causas que explican la falta de validez biológica de los diagnósticos actuales, la variabilidad de manifestaciones de la enfermedad entre poblaciones e incluso entre pacientes con el mismo diagnóstico y las diferencias en la efectividad de los tratamientos farmacológicos entre pacientes. Con el fin de hacer frente a estas limitaciones se hace imprescindible profundizar en el desarrollo de enfoques de investigación que puedan propiciar cambios en los diagnósticos psiquiátricos actuales y en el desarrollo de tratamientos más eficaces para la esquizofrenia.

En los últimos años se han publicado multitud de trabajos que apuntan al posible papel de una coordinación dinámica alterada en la fisiopatología de la esquizofrenia y en el desarrollo de los síntomas característicos de la misma. Por este motivo, la exploración de los mecanismos que subyacen a la generación de actividad coherente y coordinada en los circuitos corticales se ha posicionado como uno de los principales candidatos para avanzar en la comprensión de la etiología de esta enfermedad. El estudio de estas dinámicas conectivas podría convertirse en una herramienta de gran utilidad para el desarrollo de estrategias preventivas, herramientas diagnósticas y/o tratamientos más individualizados y eficaces. Entendemos que el estudio propuesto en esta tesis podría

contribuir a tal fin, especialmente por desarrollarse en una región con condiciones genéticas, socioeconómicas y culturales diferentes a donde tradicionalmente se han desarrollado este tipo de investigaciones.

Con este objetivo estudiamos la condición basal y la modulación de las redes funcionales en una población clínica previamente no evaluada, comparamos estos resultados con los obtenidos en poblaciones con las mismas características en España y analizamos su relación con las manifestaciones clínicas y el funcionamiento cognitivo.

Para ello evaluamos el funcionamiento de las redes cerebrales mediante EEG en 24 pacientes con esquizofrenia, 12 pacientes con trastorno bipolar y 32 controles ecuatorianos sanos. Los registros de EEG se realizaron en reposo y mientras se realizaba una tarea P300. Se calcularon los valores del mundo pequeño (MP), la longitud de la ruta (LC), el coeficiente de agrupamiento (CA) y la fuerza de conectividad (FC) en ambas condiciones. Los valores obtenidos se compararon entre los grupos, con los resultados de los pacientes españoles, y se analizó la relación entre los parámetros conectivos, las manifestaciones clínicas y el rendimiento cognitivo de los participantes.

Nuestros resultados identificaron valores más altos de LC, CA y FC en pacientes diagnosticados de esquizofrenia en comparación con los controles y los bipolares (en condición basal) y valores más bajos de MP en esta misma condición. Los pacientes ecuatorianos obtuvieron valores más altos que los españoles en los parámetros LC y CA y menores valores para el parámetro MP, a pesar de estas diferencias, el patrón de alteración en ambas muestras siguió la misma tendencia. Finalmente, la alteración de los parámetros FC, MP, CA y LC al inicio del estudio se relacionó con el rendimiento cognitivo y con la presencia de síntomas negativos.

En resumen, nuestros resultados muestran que las alteraciones conectivas identificadas en pacientes esquizofrénicos ecuatorianos son consistentes con las encontradas en otra muestra con diferentes condiciones genéticas, ambientales y culturales. Además, estas alteraciones se asociaron con las manifestaciones clínicas y con un peor desempeño en diferentes dominios cognitivos. Consideramos que la utilización de métodos similares al

utilizado en este trabajo pueden ser útiles en el futuro para replantear los diagnósticos psiquiátricos y desarrollar estrategias de investigación novedosas y más productivas.

Índice

Resumen	XVI
Índice.....	XIX
Lista de Figuras	XXI
Lista de Tablas	XXIV
Acrónimos	XXVI
1. Introducción	26
1.1. Esquizofrenia	26
1.2. Alteraciones cognitivas en esquizofrenia	29
1.3. Actividad oscilatoria	32
1.4. Alteraciones de la actividad oscilatoria en esquizofrenia	35
1.5. Déficits inhibitorios y actividad oscilatoria en esquizofrenia.....	39
1.6. Justificación de la investigación.....	43
2. Desarrollo de la investigación	47
2.1. Hipótesis	47
2.2. Objetivos	47
2.3. Metodología.....	48
2.3.1. Muestra.....	48
2.3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	49
2.3.3. Pacientes diagnosticados de esquizofrenia.....	50
2.3.4. Pacientes diagnosticados de trastorno bipolar.....	51
2.3.5. Controles sanos.....	51
2.4. Procedimiento.....	54
2.4.1. Evaluación Neuropsicológica.....	54
2.4.2. Evaluación clínica.....	55
2.4.3. Evaluación Electrofisiológica.....	55
2.4.3.1. Protocolo de evaluación electrofisiológica.....	56
2.4.3.2. Registro basal.....	56
2.4.3.3. Paradigma Odd-ball.....	56
2.4.4. Análisis de registros EEG.....	57
2.4.5. Variables de estudio.....	60
2.4.6. Análisis estadísticos.....	61
2.4.6.1. Análisis de las variables demográficas, neurofisiológicas, clínicas y cognitivas.....	61

2.4.6.2. Análisis de parámetros conectivos.....	62
2.4.6.3. Comparación de parámetros conectivos entre población clínica ecuatoriana y española.....	62
2.4.6.4. Relación entre alteraciones conectivas y síntomas clínicos.....	63
2.4.6.5. Relación entre alteraciones conectivas y rendimiento cognitivo.....	63
3. Resultados.....	65
3.1. Patrones de conectividad cerebral.....	65
3.2. Comparación de parámetros conectivos entre población clínica ecuatoriana y española.....	68
3.3. Relación entre alteraciones conectivas y síntomas clínicos.....	71
3.4. Relación entre alteraciones conectivas y rendimiento cognitivo.....	74
3.4.1. BACS.....	74
3.4.2. TMT.....	78
4. Discusión	79
4.1. Patrones de conectividad en pacientes esquizofrénicos.....	79
4.2. Comparación de parámetros conectivos entre población clínica ecuatoriana y española	83
4.3. Asociación entre parámetros conectivos y síntomas clínicos.....	84
4.4. Asociación entre parámetros conectivos y rendimiento cognitivo	88
4.5. Limitaciones y futuras líneas de investigación	97
Conclusiones	99
Bibliografía.....	101

Lista de Figuras

Figura 1. Valores encontrados en los diferentes grupos de estudio para el parámetro coeficiente de agrupacion en estado basal.	66
Figura 2. Valores encontrados en los diferentes grupos de estudio para el parámetro fuerza de conectividad en estado basal.	66
Figura 3. Valores encontrados en los diferentes grupos de estudio para el parámetro modulación de la fuerza de conectividad consecuencia de la realizacion de una tarea atencional.	67
Figura 4. Valores obtenidos por los diferentes grupos de estudio en el parámetro longitud de camino en estado basal.....	67
Figura 5. Valores encontrados en los diferentes grupos de estudio para el parámetro mundo pequeño en estado basal.....	68
Figura 6. Valores obtenidos por e grupo de pacientes esquizofrénicos ecuatorianos y españoles en el parámetro coeficiente de agrupacion en estado basal.	69
Figura 7. Valores encontrados en el grupo de pacientes esquizofrénicos ecuatorianos y españoles para el parámetro fuerza de conectividad en estado basal..	70
Figura 8. Valores encontrados en el grupo de pacientes esquizofrénicos ecuatorianos y españoles en el parámetro longitud de camino en estado basal.....	70
Figura 9. Valores encontrados en el grupo de pacientes esquizofrénicos ecuatorianos y españoles para el parámetro mundo pequeño en estado basal.....	71
Figura 10. Relación entre en parámetro longitud de camino en estado basal y la medida de aplanamiento emocional evaluada mediante a prueba BNSS en el grupo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia..	72

Figura 11. Relación entre en parámetro fuerza de conectividad en estado basal y la medida de anhedonia evaluada mediante a prueba BNSS en el grupo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia..	73
Figura 12. Relación entre en parámetro mundo pequeño en estado basal y la medida de aplanamiento emocional evaluada mediante a prueba BNSS en el grupo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia.....	73
Figura 13. Relación entre en parámetro coeficiente de agrupación y la medida de aplanamiento emocional evaluada mediante a prueba BNSS en el grupo de pacientes.....	74
Figura 14. Relación entre el dominio cognitivo fluidez verbal evaluado mediante la prueba BACS y el parámetro conectivo mundo pequeño..	75
Figura 15. Relación entre el dominio cognitivo velocidad de procesamiento evaluado mediante la prueba BACS y el parámetro conectivo mundo pequeño..	76
Figura 16. Relación entre el dominio cognitivo velocidad de ejecución evaluado mediante la prueba BACS y el parámetro conectivo longitud de camino.....	76
Figura 17. Relación entre la subprueba torre de Londres evaluada mediante la prueba BACS y el parámetro conectivo mundo pequeño..	77
Figura 18. Relación entre el dominio cognitivo memoria verbal evaluado mediante la prueba BACS y el parámetro conectivo coeficiente de agrupación..	77
Figura 19. Relación entre el tiempo de ejecución en la prueba TMT-A y el parámetro conectivo longitud de camino.....	78

Lista de Tablas

Tabla 1. Criterios de inclusión para los distintos grupos muestrales de la investigación.....	52
Tabla 2. Criterios de exclusión para los distintos grupos muestrales de la investigación.....	53
Tabla 3. Datos sociodemográficos, clínicos y cognitivos de pacientes y controles.....	60
Tabla 4. Comparación de parámetros conectivos entre esquizofrenia y controles.....	65
Tabla 5. Comparación de parámetros conectivos entre pacientes ecuatorianos y españoles	69
Tabla 6. Relación entre parámetros conectivos y síntomas negativos..	72

Acrónimos

AMS:	Área Motora Suplementaria
BACS:	Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale
BNSS:	Brief Negative Symptoms Scale
CA:	Coeficiente de Agrupamiento
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades, décima revisión
CS:	Corteza Sensoriomotora
DSM-5:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edición
EE:	Entropía Espectral
EEG:	Electroencefalografía
FC:	Fuerza de conectividad
FE:	Función Ejecutiva
FV:	Fluencia Verbal
GABA:	Ácido gamma-aminobutírico
IRMd:	Imagen de Resonancia Magnética por difusión
LC:	Longitud de camino
MEG:	Magnetoencefalografía
MP:	Mundo Pequeño
MT:	Memoria de Trabajo
MV:	Memoria Verbal
PANSS:	Positive and Negative Syndrome Scale
PERE:	Potenciales Eléctricos Relacionados con Eventos
RMf:	Resonancia magnética funcional
RND:	Red Neural por Defecto
TEP:	Tomografía por Emisión de Positrones
TL:	Torre de Londres
TMT:	Trail Making Test
VAF:	Valor de Acoplamiento de Fase
VP:	Velocidad de Procesamiento

1. Introducción

1.1 Esquizofrenia

La esquizofrenia es considerada una enfermedad crónica e incapacitante que afecta actualmente en torno a un 1% de la población mundial (Freedman, 2003). La incidencia anual de este síndrome tiene un promedio de 15 por cada 100,000 habitantes, mientras que la prevalencia puntual promedia en torno a 4.5 por población de 1000, y el riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo del desarrollo vital es de 0.7% (Tandon et al., 2008). Las personas diagnosticadas con esquizofrenia presentan tasas de mortalidad entre dos y tres veces más altas cuando se comparan con la población general, lo cual supone una reducción de la esperanza de vida de 10 a 25 años (Laursen et al., 2012). Además, en torno al 10% de las personas diagnosticadas de este síndrome consumarán conductas suicidas (Lewis y Lieberman, 2000). Todo esto debe hacernos reflexionar acerca de la necesidad de mejorar la cobertura de la enfermedad mental en los sistemas sanitarios y el aumento de la inversión en recursos de investigación (Patel, 2016). Esto es especialmente necesario en los países en vías de desarrollo, donde el acceso a recursos sanitarios universales está más limitado que en los países desarrollados. El Instituto Nacional de Estadística y Censos, (2015), establece en Ecuador una población de 15,740,000 habitantes en ese año. Atendiendo a los datos epidemiológicos y teniendo en cuenta que en los estudios realizados hasta la fecha no se encuentran tasas de incidencia que difieran significativamente entre los diferentes países (Brown y Lau, 2016), se podría inferir sobre la base de los datos de censo que en torno a 150.000 personas padecerían este síndrome en Ecuador. La necesidad de realizar esta inferencia surge del escaso interés investigador que existe en torno a la enfermedad mental en el país, aspecto que se refleja en el hecho de que los datos epidemiológicos sobre esquizofrenia en Ecuador se limitan a un artículo publicado en 1997 en la revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador denominado “Incidencia de Esquizofrenia en el Hospital Julio Endara durante el año 1995” (Herrera, 1997).

Los resultados de la investigación en epidemiología, neurobiología, neurociencia cognitiva y genética han proporcionado importantes ideas sobre las posibles causas de la esquizofrenia (Loughland et al., 2010) y en muchos casos han contribuido al desarrollo de tratamientos que han mejorado el pronóstico de los pacientes y han abaratado los costos para los sistemas públicos. Identificar si los patrones de alteración biológica y cognitiva observados en poblaciones con condiciones genéticas, culturales y ambientales diferentes se replican en esta población es fundamental para el avance de científico y sanitario en este campo, pudiendo contribuir a la constatación de la universalidad de los patrones biológicos del trastorno o evidenciar la presencia de condiciones biológicas específicas en distintas poblaciones.

El diagnóstico de este síndrome ha supuesto un reto desde su concepción debido fundamentalmente a su heterogeneidad sintomatológica y al desconocimiento de su etiología. La magnitud de esta problemática queda bien retratada en la evidencia clínica. Las personas diagnosticadas con esquizofrenia presentan síntomas que sugieren una clara superposición de dimensiones (Tamminga y Holcomb, 2005). Por otra parte, desde el punto de vista anatómico diferentes subgrupos de pacientes muestran diferentes grados y alcance de déficits estructurales (Lubeiro et al., 2016; Nenadic et al., 2012). La variabilidad de estos datos conlleva una escasa capacidad de replicación entre estudios que impide que los resultados relativos a la disfunción cerebral en la esquizofrenia puedan ser útiles en su diagnóstico o tratamiento (Molina y Blanco, 2013). En palabras de (Berner et al., 2010), los esquemas de diagnóstico en esquizofrenia se han basado históricamente y se siguen basando en la actualidad en una serie de supuestos contrastados en algunos grupos de pacientes pero no en otros, son los siguientes: (a) la esquizofrenia es una categoría discreta; (b) el principio de resultado de Kraepelin, que implicaría que la esquizofrenia conduce siempre al deterioro; (c) la alteración patógena básica de Bleuler, que indica que algunos síntomas como la desorganización del pensamiento son la expresión de una supuesta alteración cerebral primaria; (d) el principio jerárquico de Jaspers, que establece que ciertos síntomas (en este caso, síntomas de esquizofrenia) tienen prominencia diagnóstica sobre otros (es decir, síntomas del estado de ánimo); y (e) el principio psicológico de Schneider, que establece que los delirios o las alucinaciones extrañas son específicos de la esquizofrenia.

Estos supuestos, que no se cumplen en la totalidad de los pacientes y podrían explicar la variabilidad de los esquemas diagnósticos en esquizofrenia (Peralta y Cuesta, 1994).

Actualmente las principales guías utilizadas en el diagnóstico de esquizofrenia son la DSM-5 (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición) y la CIE-10 (Clasificación internacional de enfermedades, décima revisión). Ambas guías diagnósticas (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2003) mantienen una conceptualización similar del síndrome, estando este caracterizado fundamentalmente por una desconexión con la realidad, distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, la presencia de síntomas de carácter positivo que se manifiestan a través de alucinaciones y delirios y el desarrollo de síntomas de carácter negativo, tales como la abulia, la anhedonia, el retraimiento social, etc. Concretamente el DSM en su última edición aglutina bajo la categoría “Trastorno del Espectro Esquizofrénico y otros Trastornos Psicóticos” a las siguientes patologías: esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno psicótico breve; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; depresión / trastorno bipolar con características psicóticas; trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico no especificado. La dificultad en la clasificación surge del hecho de que estas categorías no representan diagnósticos de enfermedades discretas, esto debido a que la etiología de las mismas sigue sin estar clara; más bien, describen cómo los síntomas pueden agruparse para permitir la clasificación de pacientes (Van Os, 2016).

En los últimos años se ha generado un debate académico en torno a esta visión categorial. Autores como Strauss ya plantearon en su momento que los síntomas psicóticos en muestras clínicas son “puntos en el continuo de la función”, que varían continuamente a lo largo de dimensiones de, por ejemplo, convicción, preocupación e inverosimilitud (Strauss, 1969). Además, se ha demostrado que los síntomas en muestras clínicas pueden tener cierto grado de continuidad con experiencias similares a la psicosis en la población general (Coleman et al., 1996; Martín-Santiago et al., 2016), esto, sin duda refuerza la idea de la continuidad del síndrome.

En la actualidad se utilizan para el diagnóstico de esquizofrenia herramientas de identificación de síntomas como entrevistas clínicas, experiencias autoinformadas, y observaciones realizadas por el clínico. Hasta la fecha no se ha logrado establecer una

técnica de medición biológica lo suficientemente sensible y específica, probablemente debido entre otras cosas, a la inconsistencia en los resultados de los estudios realizados. En lo referente al pronóstico se encuentra, como cabría esperar, una importante variabilidad entre personas diagnosticadas de esquizofrenia (Magliano et al., 2019). El abanico de posibilidades varía desde pacientes que se mantienen sin periodos de remisión completa, con largas estancias en centros psiquiátricos y con importantes alteraciones funcionales a pacientes que muestran una mejoría notable con largo periodos de remisión y/o sin recaídas y un adecuado desarrollo funcional (Jobe y Harrow, 2005; Strauss, 2007).

Pese a que se han cumplido ya más de 100 años de investigación en torno a la esquizofrenia, nuestra comprensión es aún muy escasa en lo referente a los mecanismos fisiopatológicos neurales que provocan las alteraciones cognitivas y los síntomas asociados al trastorno. Esto conlleva que la actual nosología psiquiátrica de este síndrome se circunscriba a la descripción clínica del mismo más que a la alteración de unas bases biológicas empíricamente demostradas. Estudios como el que aquí se describe podrían contribuir a desentrañar si los patrones de alteración conectiva identificados en dos poblaciones con condiciones genéticas, socioeconómicas y culturales diferentes comparten ciertas constantes biológicas que permitan acercarnos a una comprensión más universal de la etiología del síndrome. Avanzar en este conocimiento podría permitir el desarrollo de herramientas diagnósticas y tratamientos farmacológicos y cognitivos más adecuados y eficaces.

1.2 Alteraciones cognitivas en esquizofrenia

Los déficits neurocognitivos característicos de la esquizofrenia son evidentes y clínicamente relevantes, hasta el punto de que varios autores propusieron la inclusión del déficit cognitivo como un criterio diagnóstico en la quinta edición del DSM-V (Keefe y Fenton, 2007).

La función cognitiva se evalúa mediante diferentes métodos y se describe con varios términos provenientes de campos como la neuropsicología y la discapacidad intelectual (Bora et al., 2010). Este tipo de mediciones muestran que pese a que la alteración está presente en un gran número de casos, no todos los pacientes presentan alteraciones

cognitivas y el rendimiento en los diferentes dominios puede variar desde la normalidad hasta un deterioro global similar a la demencia (Dickerson et al., 2014; Kremen et al., 2000). Una reciente revisión sistemática conducida por Carruthers identificó a través del análisis de 52 estudios que investigaron subgrupos cognitivos en el espectro de la esquizofrenia desde enero de 1980 hasta marzo de 2019 la presencia de tres subgrupos con patrones de respuesta cognitiva diferente ; un subgrupo de procesamiento cognitivo relativamente intacto caracterizado por un alto rendimiento cognitivo, un subgrupo de procesamiento cognitivo intermedio definido por niveles mixtos o moderados de función / disfunción cognitiva y un subgrupo con deterioro global caracterizado por déficits cognitivos severos (Carruthers et al., 2019). En otro estudio se identificó un subgrupo de pacientes denominados “neuropsicológicamente normales” que tendían a presentar menos síntomas negativos, más síntomas paranoides, un mejor funcionamiento psicosocial y menos medicación anticolinérgica que su contraparte con alteraciones neuropsicológicas (Palmer et al., 1997; Seidman et al., 1992). El estudio de las correlaciones entre cognición y funcionamiento cerebral ha demostrado ser un sistema de evaluación útil para investigar la heterogeneidad del síndrome (Sheffield y Barch, 2016).

Pese a la evidencia de la existencia de este tipo de condiciones y la heterogeneidad identificada en la manifestación del síndrome, tradicionalmente se ha vinculado a la esquizofrenia con una serie de alteraciones cognitivas características. Esto quiere decir que a pesar de que no se reconocen perfiles cognitivos determinantes de la enfermedad sí se han identificado varios dominios cognitivos en los que el rendimiento de personas diagnosticadas con esquizofrenia está habitualmente (aunque no en todos los casos) por debajo de lo esperable para su grupo de referencia.

Un número significativo de pacientes diagnosticados con este síndrome tienden a obtener puntuaciones de entre 1.5 a 2.0 desviaciones estándar por debajo de controles sanos en tareas neurocognitivas (Menkes et al., 2019). Las alteraciones están presentes en muchos casos antes del inicio de los tratamientos antipsicóticos (Keefe y Kahn, 2017) por lo que no pueden ser asociadas a los mismos y correlacionan más directamente con dificultades en el desarrollo funcional del sujeto, tales como el desempeño laboral y la vida independiente, que con los síntomas positivos o negativos (Keefe y Fenton, 2007).

Entre estas alteraciones encontramos fundamentalmente déficits que atañen a la atención, velocidad psicomotora, velocidad de procesamiento, memoria verbal y

abstracción, fluidez verbal y funcionamiento ejecutivo; (Keefe et al., 2008; Menkes et al., 2019; Nestor et al., 2010; Schretlen et al., 2007; Segarra et al., 2011). Algunas de las características de estas alteraciones se resumen en los siguientes puntos; 1) suelen aparecer en los primeros episodios de la enfermedad y mantenerse a lo largo su curso (Magliano et al., 2019), 2) son identificables en etapas tempranas del desarrollo, incluso antes de que se produzcan las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad (Keefe y Kahn, 2017), 3) pueden identificarse de forma atenuada en pacientes con un desempeño cognitivo aparentemente normal (Kremen et al., 2004). De todo ello podríamos inferir que las alteraciones cognitivas son un elemento central en la manifestación del síndrome. Pese a esto y aunque la presencia y persistencia de estos déficits cognitivos ha sido descrita en numerosos estudios, la relación directa de los mismos con el síndrome de la esquizofrenia sigue sin estar clara. Una de las posibles causas es la variabilidad en su presentación, la cual presumiblemente responde a la presencia de diferentes tipos de alteración en los mecanismos conectivos que la sustentan. Esta relación se discutirá más adelante.

Llegados a este punto es importante redundar en la idea de que, pese a que las alteraciones cognitivas se presentan en una gran mayoría de personas diagnosticadas con esquizofrenia, existen diferencias entre los pacientes en cuanto a la naturaleza y la gravedad de los déficits, encontrándose que algunos de ellos muestran poca o ninguna evidencia de alteración cognitiva (Palmer et al., 1997). Teniendo en cuenta que las diferencias en el funcionamiento cognitivo están en algunos casos asociadas con diferencias en la manifestación psicopatológica, una mejor comprensión de la relación entre los patrones sintomatológicos y la presencia o ausencia de deterioro cognitivo podría ser útil para la identificación de la fisiopatología subyacente a la esquizofrenia (Palmer et al., 1997). Un ejemplo de cómo las diferencias en el rendimiento cognitivo podrían relacionarse con la fisiopatología subyacente al síndrome se refleja en los intentos de tipificar y comparar a los pacientes según los patrones de síntomas (Andreasen et al., 1990). Estos estudios sugieren que el predominio de síntomas negativos crónicos puede estar asociado con un deterioro cognitivo mayor o más general, así como con anomalías estructurales cerebrales más prominentes, una mayor probabilidad de discinesia y una edad más temprana de aparición de síntomas psiquiátricos (Palmer et al., 1997).

Las teorías del neurodesarrollo por su parte sostienen que la esquizofrenia se asocia con una disposición genética y la presencia de factores de riesgo no genéticos que conducen a una maduración anormal del cerebro vinculada a problemas en la adquisición de habilidades cognitivas a lo largo del desarrollo (Murray et al., 1987). Estos modelos sin embargo no logran explicar el porqué de la variabilidad de las alteraciones cognitivas o el hecho de que estas alteraciones no se manifiesten en todos los pacientes antes del inicio de la enfermedad. Sin duda esto sugiere que hay componentes biológicos diferenciales que están presentes solo en algunos subgrupos de pacientes y que conducen al inicio de la enfermedad y al deterioro cognitivo y funcional característico de la misma (Bora et al., 2010).

La acumulación de estas evidencias ha situado al estudio de las correlaciones entre cognición y funcionamiento cerebral como una fuente de análisis imprescindible en la investigación de la heterogeneidad de la esquizofrenia (Sheffield y Barch, 2016).

1.3 Actividad oscilatoria

La investigación de la actividad cerebral mediante electroencefalografía (EEG) ha experimentado en los últimos tiempos un importante cambio de paradigma, trasladándose el foco de estudio del análisis de los potenciales evocados al desarrollo de métodos orientados a determinar la potencia, la coherencia y el acoplamiento de las ondas cerebrales (Martín-Santiago, 2016).

El rol de la sincronización de los patrones oscilatorios es fundamental para la comprensión de la actividad cerebral. Todo proceso cognitivo requiere la capacidad de integrar la actividad neuronal dispersa mediante la comunicación a corta y larga distancia, de modo que con este fin se establece toda una red de conexiones estructurales y funcionales. Percepción, cognición, emoción y conducta parecen estar más determinadas por la interacción entre distintas assembleas neuronales distribuidas en el cerebro que por la activación local de un área en específico (Lindquist et al., 2009), por tanto, la comprensión del funcionamiento de los patrones oscilatorios es por tanto central para la comprensión de la actividad mental (Uhlhaas et al., 2009).

La actividad oscilatoria, valiéndose de la actividad de las diferentes bandas de respuesta, tiene como función principal propiciar el desarrollo de correlaciones temporales entre

respuestas neuronales distribuidas, que se han denominado asambleas sinápticas, logrando definir de esta forma la correcta activación de las redes funcionales. Cuando una neurona dispara potenciales de acción regularmente, se genera una fluctuación periódica en la membrana intracelular del potencial de acción de las células postsinápticas, una vez que los disparos se hacen más generalizados tanto en frecuencia como en forma sincrónica, la señal se amplifica y define ventanas temporales en poblaciones celulares más amplias (Bartos et al., 2007). Puesto que la sincronización de las redes es determinante para su desarrollo y maduración (Singer, 2013), la actividad oscilatoria puede entenderse como un indicador de la madurez de las redes corticales funcionalmente asociadas a los procesos de neurodesarrollo (Chattopadhyaya y Di Cristo, 2012; Ma et al., 2012; Tikka et al., 2015; Uhlhaas y Singer, 2011).

En las últimas décadas el desarrollo de medidas topográficas basadas en la teoría de grafos han proporcionado nuevos enfoques en la teoría de redes complejas (Newman, 2002). Este tipo de análisis muestran ser de gran utilidad a la hora de cuantificar los niveles de eficiencia global de la red cerebral determinados por la capacidad de la misma para equilibrar agrupamiento y distancia entre nodos (Vecchio et al., 2017), o, dicho de otro modo, para generar un balance funcional entre la segregación y la integración de la red. Este tipo de análisis combinados con registros EEG pueden usarse para proporcionar una representación matemática de la red cerebral funcional y estudiar de esta forma cambios rápidos en la coordinación y sincronización entre diferentes regiones (Gómez-Pilar, Poza, Bachiller et al., 2018).

Otro de los parámetros relevantes en el estudio de la organización cerebral es la entropía espectral (EE), la cual es utilizada para cuantificar el grado de desorden presente en una señal. De esta forma, un valor de EE alto representa un espectro plano y uniforme con un amplio contenido espectral (una señal más irregular), mientras que un EE bajo indica un espectro con un rango de frecuencia más estrecho (una señal más regular). La EE permite evaluar las diferencias en el contenido de la información y el promedio de variabilidad de la señal a lo largo del tiempo (Bachiller et al., 2014).

Las redes anatómicas cerebrales de los mamíferos poseen propiedades “Small World” (en lo sucesivo utilizaremos su traducción al castellano mundo pequeño), (MP), siendo la principal cualidad de estas redes presentar un alto grado de agrupamiento local (que facilita la especialización regional) y una longitud media de ruta corta (que facilita la

integración de la actividad de diferentes poblaciones neuronales) (Bassett y Bullmore, 2017; Sakata et al., 2005). Los análisis mediante teoría de grafos en individuos sanos permiten mediante técnicas electrofisiológicas (Stam, 2004) identificar este tipo de configuración.

Se ha demostrado que las redes denominadas de esta forma tienen un rol determinante en la distribución de información de manera eficiente mientras paralelamente mantienen un "grupo de trabajo" local de neuronas. Esto quiere decir que satisfacen las necesidades aparentemente competidoras de integración y segregación funcional (Sporns et al., 2004; Strogatz, 2001). Estas propiedades de la red se pueden resumir conjuntamente en el parámetro "Small worldness" (en lo sucesivo pequeña mundanidad), que se define como la relación entre el coeficiente de agrupación (CA), es decir, cómo de interconectado está un nodo con los nodos adyacentes (y estos entre sí) y la longitud de camino (LC) de la red, la proximidad con la que un nodo está conectado con cada uno de los otros nodos de la red (Gómez-Pilar et al., 2017). El CA local puede interpretarse como un indicador de la segregación de la red y de la eficiencia local de la transferencia de información, probablemente relacionada con la especialización regional. La LC por su parte, se interpreta como una métrica de integración de información en todas las áreas (Gómez-Pilar et al., 2017), siendo ésta más eficiente cuanto más corto es la LC. Puesto que una de las condiciones observadas en algunos pacientes diagnosticados de esquizofrenia es la integración y segregación anormal de las redes neuronales, el estudio de estos parámetros podría ser importante para la una mejor comprensión de los mecanismos etiopatogénicos del síndrome (Kaufmann et al., 2015).

Otro tipo de análisis que aporta a una mejor comprensión de las alteraciones funcionales presentes en la esquizofrenia es la medida connectivity strength (en la presente tesis denominada fuerza de conectividad), la cual es una métrica derivada de la teoría de grafos utilizada en la identificación de los centros cerebrales (hubs) (Li et al., 2018). A diferencia del análisis de componentes independientes o el análisis basado en semillas, la Fuerza de Conectividad (FC) mide las relaciones entre un determinado vóxel y la matriz de conectividad de todo el cerebro en lugar de las relaciones con regiones o redes individuales (Zuo et al., 2012). Para ello, esta medida resume el valor promedio de la conexión de todos los nodos de la red y puede calcularse a partir de Valores de Bloqueo de Fase (VBF) que en el caso del EEG indican el grado de sincronización entre

sensores, ya que una sincronización más alta se asocia con un mayor VBF entre sensores (Cea-Cañas et al., 2020).

Diferentes estudios han encontrado asociaciones entre el funcionamiento de mundo pequeño y el rendimiento cognitivo (Langer et al., 2012). Trabajos basados en teoría de grafos que han utilizado en sus análisis tanto parámetros EEG (Yu et al., 2008), como imágenes por resonancia magnética funcional (RMf) (Micheloyannis, 2012), identifican a los elementos centrales de este tipo de redes como determinantes en el funcionamiento cognitivo ya que se ha observado una reducción de su actividad en la realización de tareas cognitivas en pacientes con esquizofrenia frente a personas sanas. Podemos afirmar por tanto que las redes con una configuración de tipo mundo pequeño facilitan el flujo de la información y permiten una reducción del coste energético de las conexiones. En base a estos hallazgos se ha sugerido que las dificultades en la segregación e integración de la información asociadas al funcionamiento de estas redes podrían estar detrás de la aparición de algunos de los síntomas clínicos y cognitivos identificados en las psicosis. Si bien los resultados obtenidos han reafirmado esta hipótesis en algunos casos (Gómez-Pilar et al., 2017; Jhung et al., 2013; Yu et al., 2011), en otros la correlación entre la gravedad clínica de las psicosis y la desorganización de las redes cerebrales no ha podido ser demostrada (Van Den Heuvel et al., 2010; Wang et al., 2012).

En base a lo anteriormente expuesto parece de interés estudiar la relación entre las propiedades de la red, el rendimiento cognitivo y la presencia de síntomas clínicos en población diagnosticada con esquizofrenia y trastorno bipolar. Este tipo de análisis puede realizarse utilizando electrodos de registro extracelular, baterías neuropsicológicas y escalas clínicas como se propone en el presente estudio.

1.4. Alteraciones en la actividad oscilatoria en esquizofrenia

En la esquizofrenia, la alteración de los dominios cognitivos expuestos en el apartado dedicado al tema se ha relacionado también con la descompensación de la actividad oscilatoria (Uhlhaas et al., 2008). Por este motivo, los modelos teóricos de control cognitivo podrían proporcionar una teoría unificadora de las anomalías cognitivas y neuronales subyacentes a la etiología de la enfermedad (Lesh et al., 2011).

Históricamente el estudio neurofisiopatológico ha girado en torno a la identificación de plausibles alteraciones anatómicas en esquizofrenia que pudieran asociarse a la presencia de síntomas en los pacientes (Shepherd et al., 2012), en los últimos años, sin embargo, el foco se ha ido progresivamente trasladando al estudio de la conectividad cerebral (He et al., 2019; Lynall et al., 2010; Micheloyannis et al., 2006; Molina, Álvarez-Astorga et al., 2018).

Autores como Carl Wernicke o Theodor Meynert, propusieron hace ya más de un siglo que los síntomas psicóticos podrían estar asociados a una conectividad cerebral anormal entre regiones corticales. Estas alteraciones que se establecen en múltiples escalas espaciales y/o temporales pueden, aunque no necesariamente, implicar una desconexión anatómica (Lynall et al., 2010).

El análisis de las redes neuronales en el cerebro de los mamíferos nos permite identificar la presencia de varias bandas oscilatorias que cubren frecuencias de aproximadamente 0.05 Hz a 500 Hz. Entendemos por oscilaciones neuronales las fluctuaciones rítmicas que se producen a lo largo del tiempo en la actividad o excitabilidad de neuronas individuales, poblaciones neuronales locales o "conjuntos", y / o múltiples conjuntos neuronales distribuidos regionalmente (Mathalon y Sohal, 2015). Las oscilaciones neuronales son un mecanismo imprescindible para el desarrollo de actividad coordinada en el cerebro, de esta forma, se pueden detectar interrupciones en la sincronía local analizando los patrones de actividad oscilatoria (Buzsáki y Wang, 2012).

Para que la información cognitiva pueda ser integrada es necesario que haya una sincronía de las entradas convergentes, el hecho de que estas oscilaciones se sincronicen permite la formación de ensamblajes neuronales y la comunicación entre las mismas. La covarianza temporal en la actividad pautada se toma como evidencia de interacciones neuronales, así, los cambios en los patrones sincrónicos que acompañan a los cambios en los estados cognitivos y conductuales pueden considerarse un indicador de la relevancia de tales interacciones para estos estados (Spellman et al., 2015). Las frecuencias medias de las categorías de oscilación observadas experimentalmente forman una progresión lineal en una escala logarítmica natural, con una relación constante entre las frecuencias vecinas, lo que lleva a la separación de las bandas de frecuencia (Penttonen y Buzsáki, 2003). Las bandas de frecuencia vecinas dentro de la misma red neuronal están típicamente asociadas con diferentes estados cerebrales y

compiten entre sí, además, varios ritmos pueden coexistir temporalmente en la misma o en diferentes estructuras e interactuar (Klimesch, 1999).

Así, las oscilaciones neuronales en rangos de frecuencias altas (beta y gamma) y bajas (theta y alfa) establecen correlaciones temporales precisas entre respuestas neuronales distribuidas (Womelsdorf et al., 2007). Concretamente, las oscilaciones en los rangos beta y gamma han demostrado ser cruciales en el mantenimiento de una sincronización con gran precisión entre redes corticales locales, las frecuencias más bajas (theta y alfa) por su parte parecen tener una relevancia mayor para la sincronización a distancias corticales más largas (Von Stein et al., 2000).

La evidencia, como se expuso con anterioridad, indica que las regiones cerebrales se comunican entre sí en dominios temporales basándose en la coincidencia de la actividad neuronal para detectar relaciones fásicas entre neuronas y ensamblajes neurales. Se está demostrando también que las fallas de comunicación y coordinación entre diferentes regiones del cerebro pueden explicar una amplia gama de problemas en la esquizofrenia que van desde los síntomas característicos del trastorno a la disfunción cognitiva presente en algunos pacientes (Ford et al., 2007; Gómez-Pilar, Poza, Gómez et al., 2018). La desincronización/desorganización de la actividad cerebral por tanto podría estar asociada en algunos casos a una actividad mental descoordinada manifiesta tanto a través de los síntomas como en el rendimiento en tareas cognitivas de los pacientes. Estas dinámicas presentan alteraciones respecto a la población normal en algunas personas diagnosticadas con esquizofrenia y pueden ser cuantificadas in vivo mediante técnicas de neuroimagen como la electroencefalografía o la resonancia magnética funcional.

Concretamente, a través del registro electrofisiológico que se utilizará en este estudio, se pueden identificar los flujos de corriente local mediados por la activación de grupos de neuronas piramidales (Zhang, 2019). El electroencefalograma se define como la actividad eléctrica de un tipo alterno registrada desde la superficie del cuero cabelludo después de ser recogida por electrodos metálicos y medios conductores (Teplan, 2002). A través del análisis de los registros electrofisiológicos podemos identificar las diferencias entre los potenciales eléctricos causados por la generación de dipolos eléctricos derivados del sumatorio de potenciales postsinápticos en las células piramidales. Como se expondrá más adelante, algunos pacientes diagnosticados con esquizofrenia exhiben una amplia variedad de déficits en el procesamiento de la información que pueden ser identificados mediante esta técnica. Un ejemplo de esto es

el estudio de los potenciales eléctricos relacionados con eventos (PERE) registrados durante diversas tareas de procesamiento de información. Los PERE son cambios en la actividad electrofisiológica del cerebro que ocurren en respuesta a estímulos. Se ha demostrado que, en algunos pacientes diagnosticados de esquizofrenia, estos potenciales presentan una significativa disminución en su amplitud frente a sujetos “sanos” (Bates et al., 2009). Algunas de las principales funciones cognitivas, tales como la selección de estímulos, la integración de subsistemas, la memoria de trabajo o la conciencia son dependientes de la coordinación en la actividad neural distribuida (Uhlhaas y Singer, 2010).

La actividad combinada y constantemente cambiante que permite el funcionamiento sincrónico cerebral podría estar por tanto detrás de lo que entendemos como función cognitiva compleja (Uhlhaas et al., 2008). Como se reflejó con anterioridad, se ha demostrado que las oscilaciones en bandas de frecuencia altas alteradas en algunos pacientes diagnosticados con esquizofrenia se asocian a una peor ejecución de procesamiento cognitivo superior (Reinhart et al., 2011). Se ha observado también un decremento en la actividad oscilatoria espontánea durante estados de disminución de la conciencia y en pacientes con diversas formas de lesión cerebral. Varios estudios han informado además de la presencia de una mayor cantidad de actividad oscilatoria espontánea de baja frecuencia en pacientes diagnosticados de esquizofrenia (Artieda et al., 2009; Hoptman et al., 2010; Moran y Hong, 2011). Por otra parte, mediante el análisis de parámetros FC, nuestro grupo de investigación informó de la presencia de una sincronización hiperactiva entre grupos neuronales que se asociaba a una mayor presencia de déficits cognitivos y síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos frente a controles y bipolares (Cea-Cañas et al., 2020).

En base a lo anteriormente expuesto parece razonable pensar que la alteración sincrónica en estas redes pueda manifestarse en forma de una actividad mental descoordinada que curse con la presencia tanto de síntomas psicóticos como de alteraciones cognitivas y se presente en trastornos como la esquizofrenia.

Son varios los factores que podrían estar sustentando estas alteraciones: la reducción de la conectividad sináptica mediada por la actividad de las células inhibitorias de ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Daviss y Lewis, 1995); la presencia de niveles de

amplitud reducidos como consecuencia de un descenso en la cantidad de neuronas encargadas del establecimiento de ritmos cerebrales (Fryer et al., 2016) o la reducción de los patrones sincrónicos (Cho et al., 2006), son algunos de los candidatos posibles. Este último factor es de especial relevancia para el desarrollo de esta tesis. Estudios previos apuntan a que la reducción de los patrones sincrónicos en la esquizofrenia podría estar mediada por la presencia de anomalías en el desarrollo de actividad rítmica de las interneuronas (Spencer et al., 2003). Otros trabajos apuntan a la descompensación en la neurotransmisión gabaérgica encargada de regular la actividad en las rutas que permiten la sincronía de larga distancia (Nakazawa et al., 2012). En cualquier caso, todo parece indicar que la comprensión del funcionamiento de los mecanismos que median la generación de actividad coherente y coordinada en los circuitos corticales debe ser un objetivo clave en la investigación sobre esquizofrenia y será fundamental para comprender la etiología de esta enfermedad (Uhlhaas y Singer, 2010).

1.5. Déficit inhibitorio y actividad oscilatoria en esquizofrenia.

Como se planteó en el apartado anterior, una de las condiciones determinantes para el funcionamiento cortical es la fluctuación rítmica de grandes grupos de poblaciones neuronales en sincronía. Esta sincronía viene determinada por la actividad sumada de células piramidales e interneuronas, que se activan rítmicamente durante las oscilaciones. La activación de células piramidales transporta la información, mientras que las interneuronas que liberan GABA parecen desempeñar un papel fundamental en la modulación temporal (Klausberger et al., 2005). Las neuronas glutamatergicas y gabaérgicas median en la mayoría de las sinapsis corticales, podemos asumir por tanto que la actividad neuronal depende en buena medida del balance entre inhibición y excitación, sin excitación no podría producirse la actividad cerebral, sin inhibición el cerebro se vería inmerso en un estado epiléptico continuado. La evidencia del papel determinante de estos dos neurotransmisores en la actividad cerebral se justifica en el hecho de que la mayoría de las alteraciones de carácter cortical pueden asociarse a una alteración en este balance excitatorio mediado por glutamato e inhibitorio mediado por GABA (Krystal et al., 2017). Concretamente el GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. Las neuronas corticales de GABA son heterogéneas y

presentan varias subpoblaciones que pueden distinguirse por una combinación de morfología, fisiología y configuración molecular (Lewis et al., 2005). En cuanto a la configuración de sus receptores podemos distinguir tres tipos: GABAA, GABAB y GABAC (Fatemi et al., 2009). En los últimos años el interés por este neurotransmisor ha experimentado un exponencial interés debido a su potencial relevancia en la explicación fisiopatológica de la esquizofrenia. Resulta de especial interés para los investigadores una subclase de interneuronas GABAérgicas corticales que expresan la proteína de unión al calcio parvalbumina (neuronas de parvalbumina). La evidencia derivada de varios estudios sugiere que la velocidad a la que estas neuronas son capaces de generar potenciales de acción (Penttonen et al., 1998) les permite provocar una fuerte y rápida retroalimentación inhibitoria, facilitando de esta forma sincronía en grandes subconjuntos de neuronas tanto excitadoras como inhibitorias en la red local (Hájos y Paulsen, 2009). Además, estudios realizados con modelos animales parecen demostrar la implicación funcional de estas neuronas en la esquizofrenia (Penttonen et al., 1998). Eugene Roberts fue el primer investigador en proponer que la susceptibilidad a la este síndrome podría deberse a un defecto en el control inhibitorio de las neuronas GABAérgicas en circuitos neuronales que rigen las respuestas conductuales (Blum y Mann, 2002), desde ese momento, multitud de estudios han demostrado la relación entre la descompensación de los sistemas GABAérgicos y la presencia de síntomas psicóticos y cognitivos (Blum y Mann, 2002; De Jonge et al., 2017; González-Burgos y Lewis, 2008; Hashimoto et al., 2003; Lewis et al., 2005; Mann y Paulsen, 2007). Son especialmente interesantes para la justificación de esta tesis los estudios que demuestran la relación entre alteraciones en la inhibición mediada por GABA y descompensaciones oscilatorias en bandas de alta frecuencia. Se ha demostrado que las interneuronas GABAérgicas son imprescindibles para la correcta sincronización de poblaciones de neuronas piramidales en circuitos locales (Hestrin y Galarreta, 2005). La generación de potenciales post sinápticos inhibitorios de forma rítmica sobre las neuronas piramidales por parte de estas células parece ser crucial para que se produzca el correcto funcionamiento oscilatorio de las bandas de alta frecuencia (Buzsáki y Wang, 2012; Kawaguchi y Kubota, 1998; Mathalon y Sohal, 2015). Específicamente, las oscilaciones gamma resultan de la fluctuación sincrónica de neuronas corticales en frecuencias de entre 20 y 60 Hz (Penttonen et al., 1998). Hay varios paradigmas útiles para el registro de la actividad oscilatoria en las bandas gamma. Entre ellos está la adquisición de datos en estado de reposo y en forma de respuestas evocadas o inducidas

(Roach y Mathalon, 2008). Los estímulos pueden presentarse en una variedad de modalidades sensoriales diferentes, pero generalmente se utilizan paradigmas visuales o auditivos (Reilly et al., 2018).

La actividad de esta frecuencia se ha relacionado con la propagación de información a través de las áreas corticales (Sirota et al., 2008). Las oscilaciones gamma permiten la sincronización de diferentes grupos neuronales permitiendo de esta forma su cooperación en el reclutamiento de objetivos postsinápticos y favoreciendo de esta forma la transmisión de información (Womelsdorf et al., 2006).

Los circuitos interneuronales GABAérgicos son por tanto un elemento esencial para la generación, modulación y sincronización de las oscilaciones gamma y todo parece indicar que los déficits en la neurotransmisión GABAérgica inhibitoria podrían asociarse a una deficiente modulación en la banda gamma asociada a lo que podríamos llamar actividad desorganizada (Daskalakis et al., 2007). Las alteraciones en la oscilación sincrónica en esta banda se han relacionado además con el desarrollo de procesamiento cognitivo (Mably y Colgin, 2018; Pittman-Polletta et al., 2015; Uhlhaas y Singer, 2010; Ward, 2003).

Como se planteó en el apartado 1.2 se han identificado alteraciones asociadas a determinados dominios cognitivos en algunos pacientes diagnosticados con esquizofrenia. Recientes estudios han mostrado la relación entre las alteraciones en las bandas gamma y la integridad del procesamiento cognitivo de dichos dominios. De esta forma, alteraciones en los patrones de actividad oscilatoria se vinculan al correcto funcionamiento de: memoria (Fell et al., 2001; Montgomery y Buzsáki, 2007), atención visual (Bueno-Junior et al., 2017), memoria de trabajo (Senkowski y Gallinat, 2015), atención selectiva (Lakatos et al., 2016). Todo esto invita a pensar que la actividad gamma juega un papel esencial en la regulación de los circuitos involucrados en el funcionamiento cognitivo complejo. La evidencia de esta relación entre las oscilaciones gamma y el funcionamiento cognitivo se ve reforzada por los resultados del trabajo realizado por Popova y colaboradores. En este estudio los investigadores demostraron que el entrenamiento orientado a la neuroplasticidad puede mejorar la dinámica oscilatoria relacionada con el rendimiento cognitivo. Con este fin se evaluó la actividad cerebral oscilatoria en estado de reposo y el rendimiento cognitivo antes y después del entrenamiento cognitivo en 61 pacientes diagnosticados de esquizofrenia a los cuales se dividió aleatoriamente en dos grupos, 1) entrenamiento cognitivo dirigido mejorar la

neuroplasticidad, 2) tratamiento cognitivo habitual. Los resultados muestran cómo la potencia gamma de 40–90 Hz aumentó en redes frontoparietales después del entrenamiento, aspecto que no se observó en el grupo que recibió el tratamiento habitual, se apreció además una mejoría en el rendimiento cognitivo del grupo en el que se trabajó con este entrenamiento orientado a la neuroplasticidad (Popova et al., 2018). Estos datos ponen de manifiesto la asociación entre una la dinámica oscilatoria anormal y un peor rendimiento cognitivo.

Por otra parte, las oscilaciones gamma anormales, registradas mediante electroencefalografía, se han vinculado a la presencia de síntomas positivos (Reilly et al., 2018). Estudios como el de Steinmann y cols., ponen de manifiesto la relación entre alteraciones en la actividad gamma y la presencia de síntomas alucinatorios, concretamente de carácter auditivo. Estos autores identificaron patrones de conectividad en banda gamma significativamente más fuertes entre las cortezas auditivas bilaterales durante la percepción consciente de sílabas en pacientes con alucinaciones de carácter auditivo en comparación con sujetos controles y pacientes sin este tipo de alucinaciones (Steinmann et al., 2017). Hallazgos como este sustentan la idea de que alteraciones en la banda gamma pueden contribuir al origen de síntomas psicóticos como las alucinaciones auditivas. Se han encontrado resultados en la misma línea al respecto del procesamiento visual (Spencer et al., 2004). Otra fuente de evidencia viene determinada por los estudios postmortem, los cuales demuestran un debilitamiento de las entradas GABAérgicas mediadas por neuronas parvalbumina + sobre las neuronas piramidales en pacientes diagnosticados con esquizofrenia (Woo et al., 2004). Teniendo en cuenta que, como se comentó anteriormente estas neuronas tienen una clara incidencia sobre la regulación de las bandas gamma y estas se relacionan con la integración cognitiva, parece razonable pensar que la descompensación sincrónica de esta frecuencia pueda provocar en el sujeto alteraciones que dificulten su capacidad para discriminar experiencias reales y mentales y generar lo que se han denominado síntomas de desorganización.

La presencia de alteraciones oscilatorias se asocia también a la actividad de otras bandas, como la theta. Se ha informado de déficits significativos en la modulación de la FC de esta banda, tanto en esquizofrenia como en trastorno bipolar (Cea-Cañas et al., 2020). En opinión de los autores podría ser factible que alteraciones de la FC se

relacionen con un desequilibrio excitador / inhibitor. En este estudio se reportó una mayor actividad en el parámetro FC previa a la respuesta ante un estímulo (utilizando un paradigma odd-ball) en la esquizofrenia, lo cual, es coherente con un estado basal hiperactivo (Cea-Cañas et al., 2020) mayor en la esquizofrenia y podría ser coincidente con el déficit de transmisión GABAérgico presente en este trastorno (González-Burgos y Lewis, 2008).

Otro estudio en el que se utilizaron análisis SE, demostró también que una capacidad reducida para la modulación rápida del EEG se asocia con la presencia de síntomas negativos y mayores déficits cognitivos. De esta forma se podría inferir que el déficit de modulación de SE en personas diagnosticadas con esquizofrenia se vincula a una menor capacidad para reorganizar rápidamente los patrones de EEG durante la actividad cognitiva, y que esto podría relacionarse con una menor capacidad para integrar la actividad de regiones distantes (Molina, Bachiller et al., 2018).

Por último, la teoría de la asignación aberrante de relevancia está también en consonancia con estos hallazgos. La desregulación oscilatoria mediada por alteraciones químicas que conlleva una conectividad cerebral alterada, podría propiciar una desorganización de las asambleas neuronales que subyacen a la actividad subjetiva, la emoción y la percepción, lo que, a su vez, provocaría una deficiente relación entre las representaciones mentales y la interpretación de la realidad (Kapur, 2003).

En conjunto, los hallazgos obtenidos en los últimos años apuntan a la existencia de un síndrome de desconectividad funcional mediado por alteraciones en la actividad oscilatoria. En Sudamérica no se ha realizado hasta la fecha ningún estudio de este tipo por lo que sería interesante evidenciar si hay una continuidad de las alteraciones descritas en la literatura en esta población o si por el contrario hay algún tipo de particularidad que pudiera vincularse a la genética o a otras condiciones ambientales.

1.6 Justificación de la investigación

La exploración de la red funcional en las psicosis es un área de trabajo con una larga tradición en países desarrollados, sin embargo, en el conjunto de Latinoamérica y en especial en la región Andina este tipo de estudios son aún muy escasos (Forero et al., 2020). Una de las posibles causas que explica esta situación es la escasez de redes de

colaboración internacionales existentes. Esto dificulta el desarrollo de proyectos de investigación que exploren el funcionamiento de estas redes en la población latinoamericana. Además, en general el financiamiento público para las ciencias biomédicas en la región es todavía muy bajo cuando se compara con los países desarrollados (Moses et al., 2015), siendo esta una de las posibles explicaciones para la baja productividad científica de los países de la región en áreas como el estudio de la conectividad cerebral en salud mental.

Al igual que ocurre en otras regiones en desarrollo, tradicionalmente la financiación pública se ha destinado en su mayoría al estudio de enfermedades infecciosas (Forero et al., 2020), lo que ha relegado a un segundo plano el interés por la investigación en campos como el explorado en este trabajo. Esto está cambiando en las últimas décadas, la transición epidemiológica iniciada en los países de América Latina y el aumento del impacto de los trastornos cerebrales en la salud pública (Whiteford et al., 2015), han puesto de manifiesto la necesidad de aumentar la financiación destinada a la investigación en este campo, consideramos que el proyecto surgido de la presente tesis puede contribuir a mejorar ambas problemáticas.

En los últimos años se ha producido un importante avance en la comprensión de las relaciones que se establecen entre la esquizofrenia y la afectación de las redes cerebrales. Estos avances han venido propiciados en buena medida por el desarrollo tecnológico de las técnicas de neuroimagen y a una capacidad cada vez mayor de mapear las interacciones interregionales que comprenden la conectividad intrínseca del cerebro (Fitzsimmons et al., 2013).

En este sentido y teniendo en cuenta la evidencia actual acerca de la presencia de alteraciones neurofisiológicas en la esquizofrenia y la relación que se ha establecido entre estas y la expresión de otras condiciones neurobiológicas parece altamente relevante estudiar si tales alteraciones identificadas previamente en otros países se presentan de la misma forma en poblaciones con condiciones genéticas, socioeconómicas y culturales diferentes. Como se expuso con anterioridad, en el conjunto de Latinoamérica no se han realizado estudios que exploren esta temática, lo que refleja un importante vacío de conocimiento que pretende ser reducido mediante la realización de la presente tesis.

La población de Ecuador tiene unas condiciones genéticas particulares (Zambrano et al., 2019). Sabemos que los factores genéticos pueden causar errores en el desarrollo del cerebro y las conexiones sinápticas, por tanto, la utilización de medidas neurobiológicas y neuropsicológicas como fenotipos podría ser útil para la identificación de genes de susceptibilidad para la esquizofrenia (Tsuang, 2000; Gottesman y Gould, 2003). En nuestro estudio se utilizan este tipo de medidas para comparar dos poblaciones con condiciones genéticas diferentes, lo cual podría ser importante para la identificación de dicha susceptibilidad.

Por otra parte, la cultura definida como el conjunto de valores, creencias y prácticas que pertenecen a un grupo etnocultural dado (MacCallum y Austin, 2000), es además de la biología un elemento central en la configuración de la complejidad de la función cerebral y sus posibles alteraciones. En este trabajo no pretendemos explorar las relaciones causales que existen entre los factores culturales y la configuración de las redes funcionales. No obstante, la identificación de diferencias entre poblaciones con una patología común podría aportar a la mejora de los modelos conceptuales actuales y justificar la posible adhesión de variables culturales a los modelos teóricos que nos ayuden a comprender la varianza encontrada entre grupos y dentro de los grupos (Clark, 1987).

En resumen, el análisis de los resultados de este trabajo nos permitirá comparar la organización de la red funcional de pacientes y controles españoles y ecuatorianos utilizando paradigmas de investigación y metodologías de análisis idénticos en las dos poblaciones.

La posibilidad de encontrar patrones de organización diferentes en los subgrupos en los que se divide nuestra muestra podría contribuir al descubrimiento de particularidades que conlleven la implementación de líneas de investigación a futuro muy prometedoras. En el caso de que efectivamente se encuentren estas diferencias se abre la posibilidad de implementar otros proyectos que profundicen en dichas particularidades y que a largo plazo supongan el desarrollo de programas de prevención y tratamiento más efectivos. Por contra, en el caso de que los resultados reflejen patrones de configuración similares entre las poblaciones, esto podría ser también de utilidad ya que aportaría más información acerca de la universalidad de las psicosis.

Se ha informado de asociaciones entre la alteración de los parámetros analizados y un mayor grado de afectación clínica en pacientes diagnosticados de esquizofrenia, especialmente síntomas de carácter negativo (Mazza et al., 2013; Millan et al., 2014; Orliac et al., 2013). A su vez, otros trabajos, han demostrado que existe también una relación entre la presencia de patrones conectivos alterados y una reducción en el rendimiento de varios dominios cognitivos, tanto en pacientes como en sujetos sanos (Yu et al., 2008; Micheloyannis, 2012).

Este será el primer estudio en Ecuador que analice ese tipo de relaciones, si bien en otras partes del mundo ya se ha explorado esta temática, entendemos que nuestros resultados pueden ser útiles para confirmar dichos resultados en esta población o bien para identificar particularidades que puedan ser objeto de estudio en el futuro.

En resumen, la investigación de los patrones de conectividad cerebral en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar en Ecuador es relevante porque: 1) permitirá una comparación entre dos poblaciones con características genéticas, ambientales y culturales diferentes que podría contribuir a mejorar el conocimiento sobre el papel de la organización de la red funcional en las psicosis; 2) explorará la relación que se establece entre las alteraciones conectivas y los síntomas clínicos en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar de Ecuador; y 3) determinará las relaciones que se establecen entre los parámetros conectivos y el rendimiento cognitivo.

Atendiendo al estado de la literatura precedente es esperable encontrar: 1) una diferencia en la actividad de los parámetros MP, LC, CA y FC entre pacientes y controles ecuatorianos; 2) un patrón de funcionamiento conectivo similar entre la muestra ecuatoriana y la española; 3) una relación entre la alteración de los parámetros conectivos y la mayor presencia de síntomas clínicos; y 4) una asociación entre la alteración de los parámetros y un peor rendimiento cognitivo.

2. Desarrollo de la investigación

2.1 Hipótesis de trabajo:

En base a la evidencia expuesta sobre el estudio cognitivo, clínico y neurofisiológico se plantean las siguientes hipótesis de trabajo:

- H1. Se observarán alteraciones de los parámetros MP, LC, CA y FC en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar.
- H2. No se encontrarán diferencias significativas en los parámetros neurofisiológicos, entre pacientes y controles españoles y ecuatorianos.
- H3. Las alteraciones en parámetros MP, LC, CA y FC se relacionarán con una mayor presencia de síntomas clínicos.
- H4. Las alteraciones en parámetros MP, LC, CA y FC se asociarán a un peor rendimiento cognitivo.

2.2 Objetivos:

Atendiendo a lo desarrollado con anterioridad se proponen los siguientes objetivos:

- O1. Estudiar los patrones de conectividad funcional global en un grupo de personas diagnosticadas con esquizofrenia, en un grupo de personas diagnosticadas con trastorno bipolar y controles sanos mediante los parámetros MP, LC, CA y FC.
- O2. Comprobar si los patrones de la red conectiva funcional son similares en la muestra de Ecuador cuando se compara con una muestra española.
- O3. Comprobar la relación entre las alteraciones conectivas y la presencia de síntomas clínicos en la condición de esquizofrenia y de trastorno bipolar.
- O4. Comprobar la relación entre los parámetros conectivos y el rendimiento cognitivo.

2.3 Metodología

2.3.1. Muestra

La muestra incluye 61 participantes: 24 personas diagnosticadas con esquizofrenia, 12 diagnosticados con trastorno bipolar y 25 controles sanos. El proceso de identificación y reclutamiento de los pacientes se realizó desde los servicios de Psicología y Psiquiatría del Hospital Especializado San Juan de Dios y el Instituto Psiquiátrico Sagrado Corazón, en la ciudad de Quito, Ecuador. Los diagnósticos fueron realizados y revisados previa aplicación de los protocolos de este estudio por los responsables (uno por centro) de los equipos médicos de las dos instituciones participantes en el estudio. Para la identificación de los pacientes se utilizaron los criterios diagnósticos CIE-10 para esquizofrenia, y trastorno bipolar. El procedimiento para la identificación y posterior selección de los participantes de la muestra clínica y la recogida de datos fue el siguiente: 1) El responsable médico de cada centro, junto con el equipo de investigación de la Universidad de Las Américas (UDLA) realizaron un primer análisis de los posibles candidatos a participar en el estudio en base a los criterios de inclusión y exclusión contemplados, 2) posteriormente se envió ese listado al responsable del equipo médico del centro, quien corroboró los diagnósticos y se encargó de proponer la participación en el estudio al paciente, 3) una vez que el paciente fue informado y aceptó participar en el proyecto se explicaron detalladamente cual sería el proceso de recogida de información y se procedió a la firma del consentimiento informado, 4) en la primera fase de la recolección de datos se aplicó la escala de síndromes positivos y negativos (PANSS) y la escala para la valoración de síntomas negativos (BNSS), ambas escalas fueron aplicadas o bien por un psicólogo clínico o bien por un psiquiatra entrenados en su manejo 5) la segunda fase correspondió a la evaluación neuropsicológica, compuesta por las siguientes baterías: La Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) y el Trail Making Test (TMT A&B). Todas las baterías fueron aplicadas por el equipo de investigación de la UDLA bajo la supervisión del director del proyecto 6) por último se realizó el registro electroencefalográfico, esta última fase de la evaluación fue, como la anterior, realizada íntegramente por el equipo de investigación de la UDLA bajo la supervisión del director y la coordinadora del proyecto. Todas las personas que participaron en este estudio recibieron una explicación

detallada del procedimiento previa a la firma de los consentimientos informados. Para garantizar la confidencialidad de los datos recabados, se asignaron códigos de identificación a los participantes teniendo acceso a la codificación de los mismos únicamente la dirección del equipo de investigación en Ecuador y en España. El proyecto fue aprobado por el comité de bioética de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ) de acuerdo con el Código Ético de la Asociación Médica Mundial - Código de Helsinki, 2013). La financiación de este proyecto corrió íntegramente a cargo de la Universidad de Las Américas, cuya concesión fue aprobada por la Dirección General de Investigación de la universidad.

2.3.2 Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de exclusión para el grupo de pacientes se exponen de forma detallada en la tabla 1, fueron los siguientes:

- No haber superado estudios de educación primaria.
- Presencia de enfermedad neurológica central.
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.
- Reunir criterios actuales o en el último año de abuso de drogas (excepto nicotina). Para descartar el abuso de drogas se tuvieron en cuenta los datos de la entrevista psiquiátrica semi-estructurada de inclusión y la información referida en la historia clínica de los hospitales.
- Presencia de cualquier otro proceso psiquiátrico.
- Presencia de terapias con fármacos o tratamientos que actúan sobre el sistema nervioso central.
- Edad menor de 18 años.
- Edad mayor de 55 años.

Los criterios de exclusión para los controles fueron los siguientes:

- No haber superado estudios de educación primaria.
- Presencia de enfermedad neurológica central.

- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de consciencia.
- Reunir criterios actuales o en el último año de abuso de drogas (excepto nicotina). Para descartar el abuso de drogas se tuvieron en cuenta los datos de la entrevista psiquiátrica semi-estructurada de inclusión.
- Presencia de terapias con fármacos o tratamientos que actúan sobre el sistema nervioso central.
- Presencia de cualquier proceso psiquiátrico.
- Edad menor a 18 años.
- Edad mayor a 55 años.
- Antecedentes personales o familiares de esquizofrenia.
- Presencia de terapias con fármacos u otros tratamientos que actúan sobre el sistema nervioso central.

Se incluyeron datos sociodemográficos en todos los participantes tales como: Sexo, edad, estatus laboral, nivel educativo, estado civil e identificación de etnia (caucásico, mestizo, afroamericano e indígena).

2.3.3. Pacientes con esquizofrenia

Los participantes incluidos en la muestra de pacientes debieron cumplir con los criterios CIE -10 (Clasificación internacional de enfermedades, décima revisión) para esquizofrenia. Los pacientes debieron encontrarse en situación clínicamente estable siendo tratados preferiblemente con monoterapia antipsicótica sin cambios de dosis en los últimos 3 meses o en primer episodio.

Para valorar el estado clínico de los pacientes se utilizó la adaptación española de la escala de síndromes positivos y negativos (PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta y Cuesta, 1994), este instrumento fue seleccionado con el fin de identificar síntomas positivos en los pacientes y la escala para la valoración de síntomas negativos (BNSS) (Kirkpatrick et al., 2011).

2.3.4. Pacientes diagnosticados de Trastorno Bipolar.

Los participantes incluidos en la muestra de pacientes debieron cumplir con los criterios CIE -10 (Clasificación internacional de enfermedades, décima revisión) para trastorno bipolar. Los pacientes debieron encontrarse en situación clínicamente estable siendo tratados preferiblemente con monoterapia sin cambios de dosis en los últimos 3 meses o en primer episodio.

Para valorar el estado clínico de los pacientes se utilizó la adaptación española de la escala de síndromes positivos y negativos (PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta y Cuesta, 1994) y la escala para la valoración de síntomas negativos (BNSS) (Kirkpatrick et al., 2011).

2.3.5. Controles sanos

El acceso a la muestra de controles sanos se realizó mediante contactos de los estudiantes y el personal de investigación de la universidad de Las Américas. Una vez se evaluó a la muestra clínica se procedió a la identificación y evaluación del grupo control. Con el objetivo de tener muestras lo más homogéneas posibles entre los grupos clínicos y el control se seleccionaron a aquellos participantes que permitieran un emparejamiento con los pacientes en las variables edad y sexo. Para cumplir con los criterios de inclusión establecidos todos los participantes controles realizaron una entrevista semi-estructurada con un psicólogo que permitió descartar antecedentes de enfermedad mental familiares y personales, así como abuso de drogas o tratamientos psicofarmacológicos. Los participantes no recibieron ningún tipo de compensación económica a cambio de su participación en el estudio. Todas las personas incluidas en esta categoría recibieron una explicación detallada del procedimiento previa a la firma de los consentimientos informados. Se estableció con cada uno de ellos el compromiso de informar en el caso de que se identificaran alteraciones cognitivas importantes y dar retroalimentación de los resultados en el plazo de 30 días en el caso de que esta fuera solicitada.

Tabla 1. Criterios de inclusión para los distintos grupos muestrales de la investigación.

Criterios de inclusión	Pacientes con esquizofrenia	Pacientes con trastorno bipolar	Controles sanos
• Entre 18 y 55 años de edad	✓	✓	✓
• Haber superado estudios de educación primaria	✓	✓	✓
• Consentimiento informado escrito (personal y/o de familiar/tutor responsable)	✓	✓	✓
• Capacidad física y mental de colaboración activa	✓	✓	✓
• Completar los tres principales módulos de evaluación (neuropsicología clínica y neurofisiología)	✓	✓	✓
• Diagnóstico CIE-10 de esquizofrenia.	✓		
• Diagnóstico CIE-10 de trastorno bipolar.		✓	
• Estabilidad clínica psiquiátrica durante el último mes	✓	✓	
• Estabilidad de tratamiento farmacológico durante los últimos 3 meses	✓	✓	
• Si hay consumo de sustancias: inclusión si no desaparecen los síntomas psicóticos tras 14 días desde su interrupción		✓	
• Control y balanceo de edad y sexo con respecto a la muestra de pacientes			✓

Tabla 2. Criterios de exclusión para los distintos grupos muestrales de la investigación

Criterios de exclusión	Pacientes con esquizofrenia	Pacientes con trastorno bipolar	Controles sanos
• Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia (≥ 15 minutos) o secuelas neurológicas	✓	✓	✓
• Antecedentes de enfermedad neurológica (e.g., apoplejía, infarto cerebral o enfermedad de Parkinson)	✓	✓	✓
• Antecedentes de infección del sistema nervioso central	✓	✓	✓
• Abuso de alcohol o sustancias (excepto cafeína y nicotina) un mes antes de la inclusión	✓	✓	✓
• Dependencia de alcohol o sustancias (excepto cafeína y nicotina) sin remisión en los últimos 12 meses	✓	✓	✓
• Tratamiento con psicofármacos anticonvulsivos	✓	✓	✓
• Problemas sensoriales o motores que impidan la adecuada evaluación neuropsicológica o neurofisiológica	✓	✓	✓
• Contraindicaciones para la realización de cualquiera de las pruebas	✓	✓	✓
• Evaluación neuropsicológica en los últimos 6 meses	✓	✓	✓
• Desear abandonar la investigación durante su transcurso	✓	✓	✓
• Antecedentes personales de esquizofrenia			✓
• Haber tomado fármacos antipsicóticos en los últimos 6 meses			✓

2.4. Procedimiento

2.4.1. Evaluación Neuropsicológica.

La aplicación del protocolo de evaluación neuropsicológica fue llevada a término en una sola sesión por investigadores entrenados pertenecientes al grupo de investigación de la UDLA y bajo supervisión de los responsables del proyecto.

En el proceso de valoración cognitiva se utilizaron las siguientes pruebas:

- Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS: Keefe et al., 2008; Keefe et al., 2006) utilizando la adaptación española de la batería (Segarra et al., 2011). La escala breve de la evaluación en esquizofrenia (BACS) es un instrumento que evalúa los aspectos de la cognición que se encuentran más deteriorados y más fuertemente correlacionados con el resultado en pacientes con esquizofrenia. La BACS se divide en las siguientes subescalas; memoria verbal, memoria de trabajo, velocidad motora, fluidez verbal, atención y la velocidad de procesamiento de la información y función ejecutiva. Esta prueba puede aplicarse en menos de 35 minutos y tiene una alta tasa de finalización en pacientes diagnosticados de esquizofrenia, muestra además altos índices de fiabilidad (Keefe et al., 2004).
- Trail Making Test (TMT; Reitan, 1992). Esta prueba se divide en dos partes: TMT-A y B. En el TMT-A, el individuo debe trazar una línea para conectar 25 números en orden ascendente, que están encerrados en un círculo y distribuidos aleatoriamente en una hoja de papel. Los requisitos de la tarea son similares para el TMT-B, en este caso la persona alterna entre números y letras (1-A, 2-B, 3-C, etc.). Mientras que la parte A requiere una atención sostenida, la parte B implica habilidades cognitivas más complejas, como la flexibilidad mental y la capacidad de mantener el ritmo.

La selección de estas pruebas responde a la necesidad de contar con un protocolo de evaluación neuropsicológica que permita una valoración general de los participantes en algunos de los principales dominios que tradicionalmente la literatura ha identificado

como alterados en esquizofrenia y trastorno bipolar (Joyce, 2013), véase, velocidad de procesamiento, función ejecutiva, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, memoria verbal y habilidad motora.

2.4.2. Evaluación clínica

La aplicación del protocolo de evaluación clínica fue realizada en una sola sesión por el personal médico de cada centro (tratantes de psiquiatría y psicología). Los resultados de la evaluación fueron analizados por los responsables del proyecto. Para la evaluación de los síntomas clínicos se utilizaron las siguientes pruebas:

- Positive and Negative Symptoms Scale for Schizophrenia (PANSS). Diseñada para evaluar el síndrome desde un punto de vista dimensional (evalúa la gravedad del síndrome positivo, del negativo y la psicopatología general de dicho trastorno). Para este estudio se utilizó únicamente la dimensión de síntomas positivos.
- Brief Negative Symptom Scale (BNSS). Esta escala es una herramienta de medida del nivel de gravedad de los síntomas negativos en el momento de su evaluación.

2.4.3. Evaluación Electrofisiológica.

Los registros EEG fueron obtenidos por medio del software Brain Recorder® (Brain Products GmbH; Munich, Alemania), un amplificador BrainAmp® de 64 canales (Brain Products GmbH; Munich, Alemania) y un gorro de 64 electrodos de estaño (Electro-Cap International Inc.; Eaton, Ohio, EEUU).

Para el emplazamiento de los electrodos se utilizó el Sistema Internacional 10-20, además de un electrodo de tierra en el emplazamiento AFz (Incluir una tabla o una figura). Durante el registro, la referencia se tomó sobre el electrodo Cz, permitiendo la inclusión final en el estudio de un total de 62 canales de registro. La impedancia de los electrodos se mantuvo en todo momento por debajo de los 5 K Ω . La tasa de muestreo

fue de 250 Hz y la señal se grabó de forma continua. (Incluir una tabla explicativa del registro EEG).

Se extrajeron dos electrodos de la configuración del gorro (FT9 y FT10) y se transformaron en VEOG y HEOG respectivamente con el fin de registrar la posible fuente de ruido derivada de los movimientos oculares.

2.4.3.1 Protocolo de evaluación Electrofisiológica

La evaluación electrofisiológica se dividió en dos periodos; 1) registro basal, 2) Paradigma Odd-ball.

2.4.3.2 Registro basal.

Se evaluó a los sujetos mediante un registro en reposo con una duración de 5 minutos en la que debían estar en silencio, con los ojos cerrados e intentando realizar la menor cantidad de movimientos posible. El objetivo de este registro fue obtener información del funcionamiento conectivo en los participantes en estado de reposo.

2.4.3.3 Paradigma odd-ball.

Para la evaluación electrofisiológica en presencia de estimulación cognitiva se utilizó una tarea auditiva, concretamente un paradigma odd-ball (con estímulo diana inesperado). Este paradigma se diseñó con la finalidad de evocar componentes P300. Todos los participantes escucharon 600 tonos binaurales presentados en orden aleatorio con un intervalo entre estímulos que fluctuaba aleatoriamente entre 1.16 y 1.44 s, el paradigma se extendió durante 13 minutos. Se presentaron tres tipos de tonos : tono diana (tono de 500 Hz; probabilidad; 0.2), tono distractor (tono de 1000 Hz; probabilidad; 0.2) y tono estándar (tono de 2000 Hz; probabilidad; 0.6) (Gómez-Pilar et al., 2015).

Al igual que en el registro basal el sujeto recibió una serie de instrucciones antes de comenzar la evaluación. Para asegurar la total comprensión de dichas instrucciones se realizó un ensayo previo al registro. Se pidió a los participantes que mantuvieran los ojos cerrados durante toda la tarea. En el caso del paradigma odd-ball, las instrucciones fueron las siguientes: 1) presionar el botón izquierdo del ratón siempre que identificase

un tono diana, los otros dos tonos debían ser ignorados y 2) mantener los ojos cerrados y evitar movimientos musculares, principalmente de cara y cuello, así como movimientos oculares. Para incluir al sujeto en el estudio este debía responder de forma correcta a no menos del 50% de los estímulos incluidos en el paradigma (Hernández-Jaramillo y Amórtégui-Osorio, 2016). Solo se utilizó la respuesta a los tonos diana atendidos correctamente para los análisis posteriores del EEG.

La representación en tiempo-frecuencia del EEG se calculó utilizando la transformación de wavelet continua, incluidas las frecuencias de 1 a 70 Hz. De esta forma se generaron dos ventanas derivadas de la división de las respuestas evocadas de 1s $[-300-700]$ ms]: 1) preestímulo $[-3000]$ ms antes del inicio del estímulo diana]; y 2) respuesta $[300]$ ms centrados alrededor del pico de respuesta].

2.4.4 Análisis de los registros EEG

Con el objetivo de sistematizar el rechazo de artefactos se utilizó un enfoque en tres pasos desarrollado por el grupo en estudios anteriores (Bachiller et al., 2015; Gómez-Pilar et al., 2015). En primer lugar, se realizó un análisis de componentes independientes para descomponer cada registro de EEG en un total de 62 componentes. Una vez analizados los mapas y la activación temporal, se procedió a descartar los componentes que estuvieran relacionados con parpadeos y artefactos musculares. A continuación, se dividieron los datos continuos del registro en segmentos de 1 segundo de la siguiente forma; 300 ms antes de del estímulo diana y 700 ms después del mismo. Por último se rechazaron todos los segmentos con una amplitud máxima que excediera un umbral adaptativo basado en estadísticas (más de 2 desviaciones estándar de la media de la amplitud del conjunto de los segmentos) (Gómez-Pilar et al., 2015).

El procesado de los datos se realizó en colaboración con el grupo de Investigación Biomédica de la Universidad de Valladolid. Para ello se establecieron una serie de pasos: 1) filtrado de los registros, 2) eliminación de artefactos oculares y motores, 3) transformación de la señal a tiempo-frecuencia mediante la transformada Wavelet, 4) segmentación de los registros (desde -300 ms hasta 700 ms tras el estímulo diana) y división en dos ventanas temporales: ventana pre-estímulo (desde -300 ms hasta el inicio del tono diana) y ventana de respuesta (desde los 150 ms antes y 150 ms después del pico de respuesta, 5) cálculo de la coherencia de la señal entre cada par de electrodos y de las

matrices de conectividad entre electrodos, y 6) cálculo de parámetros de red en cada ventana temporal.

Para la realización de los análisis se utilizaron los siguientes parámetros; 1) la longitud de camino, el cual ofrece una medida de la proximidad con que un nodo de la red se conecta con otros nodos, el coeficiente de agrupación, cómo de interconectado está un nodo con los nodos adyacentes 3) mundo pequeño, que engloba bajo una misma medida la integración funcional y la segregación de toda la red y es el cociente de LC y CA y 4) la fuerza de conectividad, que permite estimar el grado de conectividad funcional de toda la red.

Para la construcción de grafos derivados del análisis EEG se tomaron las medidas registradas en los 62 electrodos utilizados en el estudio. Se interpretó la actividad de cada uno de ellos como la representación de un nodo de la red, mientras que los enlaces fueron calculados en base al acoplamiento de fase (Phase-locking) entre cada par de electrodos (Stam y Van Straaten, 2012). Para estimar la sincronía de la señal entre electrodos se utilizó el valor de acoplamiento de fase (VAF) en ensayos sucesivos (Lachaux et al., 1999). En el cálculo de VAF se utilizó la transformación de wavelet continua (TWC) (Fernández-Lavin y Ovando-Shelley, 2019), utilizando los análisis desarrollados por el grupo de investigación en estudios anteriores (Cea-Cañas et al., 2020; Gómez-Pilar, Poza, Bachiller et al., 2018), representado en la siguiente fórmula:

$$PLV_{xy}(k, s) = \frac{1}{Nt} \left| \sum_{n=1}^N e^{\Delta\phi_{xy}(k,s,n)} \right|,$$

donde Nt es el número de intentos, $\Delta\phi_{xy}$ es la diferencia de fase entre las señales x e y , k es el intervalo de tiempo y s es el factor de escala de wavelet.

Entre los objetivos propuestos en el diseño de este estudio estuvo analizar varios parámetros conectivos de la red, uno de ellos fue la segregación para lo cual se calculó el parámetro CA (Rubinov y Sporns, 2010). Este análisis se expresa de la siguiente forma:

$$CA = \binom{N}{3} \sum_{\substack{i,j,h \in n \\ i \neq j, i \neq h, j \neq h}} (w_{ij}w_{ih}w_{jh})^{1/3}$$

donde w_{xy} denota el peso de la conexión entre los electrodos i y j .

Con el fin de analizar la integración de la red se utilizó el parámetro LC, el cual se define como la longitud promedio de la ruta más corta entre todos los pares de nodos en la red (Rubinov y Sporns, 2010). Para ello se utilizó la siguiente ecuación:

$$LC = \frac{1}{N \cdot (N-1)} \sum_{\substack{i,j \in n \\ i \neq j}} d_{ij}$$

donde d_{ij} indica la distancia mínima entre los electrodos i y j .

Con el fin de comparar los resultados obtenidos en esta tesis con investigaciones anteriores, se calculó el equilibrio entre CA y LC. Esta relación (conocida como MP) permite analizar las propiedades de la red del tipo “mundo pequeño”. Estas redes se definen como aquellas que presentan un equilibrio entre la de agrupación (CA), y la segregación (LC) que estas (Rubinov y Sporns, 2010). El índice MP representa el balance entre segregación e integración, en el que CA y LC se normalizan para eliminar la dependencia de parámetros básicos de la red, como son el tamaño o la densidad de la red (Gómez-Pilar et al., 2017; Stam et al., 2009).

$$MP = \frac{CA}{LC}$$

La fuerza de conectividad FC se calculó de la siguiente forma:

$$FC = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j>i} w_{ij}}{N(N-1)/2},$$

donde w_{ij} se refiere a VAF entre los nodos i y j , y N es el número total de nodos de la red (Gómez-Pilar, Poza, Gómez et al., 2018). La modulación de FC asociada a la tarea se definió como el cambio en los valores de FC entre las ventanas de preestímulo y respuesta (Cea-Cañas et al., 2020).

2.4.5 Variables de estudio:

Con el objetivo de caracterizar la muestra estudiada se recogieron medidas de variables sociodemográficas y clínicas. El conjunto de variables analizadas en este estudio pueden consultarse en la Tabla 3.

Respecto a los resultados de las pruebas neuropsicológicas, se utilizó una sola medida de resultados para cada uno de los dominios evaluados en las pruebas aplicadas. En el caso del instrumento BACS se obtuvo una puntuación para cada una de las 6 subescalas que integran la prueba (ver apartado 2.4.1.)

La presencia de síntomas clínicos se identificó mediante las escalas PANSS, para identificar síntomas positivos y BNSS para identificar síntomas negativos.

En cuanto a los parámetros electrofisiológicos se generaron índices de mundo pequeño, coeficiente de agrupación, longitud de camino, fuerza de conectividad y las modulaciones de los mismos ante la realización de una tarea cognitiva.

Tabla 3. Datos sociodemográficos, clínicos y cognitivos de pacientes y controles

	Ecuador			<i>F/X²</i>	Pacientes con esquizofrenia			Pacientes con trastorno bipolar		
	Pacientes con esquizofrenia	Pacientes con trastorno bipolar	Controles		España	Ecuador	<i>T/X²</i>	España	Ecuador	<i>T/X²</i>
Relación H:M	17:07	04:08	11:05	5,26	14:08	17:07	0,27	05:05	04:08	0,63
Edad (años)	37,96 (1,76)	39,42 (11,53)	37,60 (9,43)	0,09	36,18 (12,58)	37,96 (12,76)	-0,47	40,00 (10,39)	39,42 (11,53)	-0,05
Educación (años)	12,75 (3,19)	14,08 (2,35)	16,53 (3,74)	6,46**	13,85 (4,04)	12,75 (3,19)	0,91	15,04 (1,93)	14,08 (2,35)	2,42*
PANSS	15,64 (6,32)	13,80 (10,08)	N/A	0,39	12,44 (4,59)	15,64 (6,32)	-1,72	7,25 (0,71)	13,80 (10,08)	-1,82
BNSS	24,45 (14,79)	24,50 (11,52)	N/A	<0,01	33,73 (20,58)	24,45 (14,79)	1,49	4,5 (9)	24,50 (11,52)	-3,09**
Memoria Verbal	32,83 (7,39)	38,33 (6,46)	41,56 (10,86)	5,40**	36,67 (9,21)	32,83 (7,39)	1,43	36,40 (10,69)	38,33 (6,46)	-0,465
Memoria de trabajo	14,57 (4,23)	15,92 (4,01)	17,81 (3,06)	3,19*	15,87 (4,09)	14,57 (4,23)	0,87	16,60 (3,21)	15,92 (4,01)	0,337
Velocidad motora	35,04 (13,26)	48,50 (9,886)	61,50 (7,66)	27,75***	44,2 (14,75)	35,04 (13,26)	2,01	36,50 (12,72)	48,5 (9,886)	-2,09

Fluencia verbal	16,96 (5,47)	21,96 (4,74)	22,72 (3,78)	8,22*	18,61 (8)	16,96 (5,47)	0,76	20,63 (3,97)	21,96 (4,74)	-0,504
Velocidad de procesamiento	46,58 (14,46)	47,83 (15,69)	68,63 (9,71)	14,24***	65,67 (13,51)	46,58 (14,46)	4,11***	69,20 (12,05)	47,83 (15,69)	2,711*
Torre de Londres	11,38 (4,55)	14,58 (2,35)	16,38 (3,22)	8,97***	15,87 (3,66)	11,38 (4,55)	3,22**	13,40 (4,45)	14,58 (2,35)	-0,727
TMT-A	77,58 (40,68)	57,17 (35,78)	41,94 (19,03)	5,34**	N/A	77,58 (40,68)	N/A	N/A	57,17 (35,78)	N/A
TMT-B	190,63 (177,54)	156,33 (116,39)	132,88 (135,89)	0,71	N/A	190,63 (177,54)	N/A	N/A	156,33 (116,39)	N/A

Nota: F=Variación entre medias de grupos (ANOVA), T= T de Student, X^2 =Chi cuadrado utilizado para unicamente para la relación H:M, *=p<0.05, **=p<0.01, ***=p<0.001

2.4.6 Análisis Estadísticos:

Para realizar los análisis estadísticos se aplicó un estudio transversal que incluyó en el modelo las variables cognitivas, neurofisiológicas y clínicas descritas en el apartado precedente en cada uno de los grupos de participantes en el estudio, es decir: controles sanos (con excepción de variables clínicas), pacientes diagnosticados con esquizofrenia y pacientes diagnosticados con trastorno bipolar.

2.4.6.1 Análisis de variables demográficas, neurofisiológicas, clínicas y cognitivas.

Para generar una caracterización de la muestra participante en el estudio se compararon los datos demográficos, cognitivos, clínicos y neurofisiológicos de cada uno de los grupos en los que se dividió la muestra. Para ello se realizaron pruebas diferencia de medias entre cada uno de estos grupos. Puesto que no se cumplieron los supuestos de normalidad e igualdad de varianzas se realizaron pruebas de Kruskal-Wallis y se analizaron las diferencias entre grupos mediante el método U de Mann-Whitney en los grupos por separado.

Se realizaron además análisis para evaluar los efectos del tratamiento farmacológico en los parámetros conectivos alterados en los pacientes. Dados los pequeños tamaños de muestra correspondientes, las comparaciones se realizaron utilizando pruebas U de Mann-Whitney.

2.4.6.2 Análisis de los parámetros conectivos.

El primer objetivo propuesto en este estudio fue caracterizar el funcionamiento conectivo en varios grupos de población en base a los parámetros descritos en el primer objetivo de esta tesis (O1: Estudiar los patrones de conectividad funcional global en un grupo de personas diagnosticadas con esquizofrenia y de personas diagnosticadas con trastorno bipolar.

Se incluyeron en los análisis los parámetros; Mundo pequeño, longitud de camino, coeficiente de agrupación global, fuerza de conectividad, modulación en la longitud de camino consecuencia de la realización de una tarea atencional y modulación en el parámetro mundo pequeño como consecuencia de la realización de una tarea atencional, modulación en el parámetro coeficiente de agrupamiento como consecuencia de la realización de una tarea atencional y modulación en el parámetro fuerza de conectividad como consecuencia de la realización de una tarea atencional. Para determinar los análisis a realizar se comprobó la normalidad de las variables a través de la prueba de Shapiro-Wilk, dado que las pruebas arrojaron valores $p < 0.05$ se concluyó la no normalidad de los datos y se procedió a utilizar la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación global de la muestra y la prueba Mann-Whitney para la comparación por pares.

2.4.6.3 Comparación de parámetros conectivos entre población clínica ecuatoriana y española

En el segundo objetivo se pretendió comprobar si las alteraciones de la red conectiva funcional eran similares en términos de aparición e intensidad entre pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar naturales de Ecuador y de España y si las manifestaciones de estos parámetros entre pacientes y controles de un país se asemejaban a las manifestaciones presentes en pacientes y controles del otro país. Para ello se realizaron comparaciones entre pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar de Ecuador y España y los correspondientes controles a través de pruebas U-Mann Whitney. Las edades y el sexo de los pacientes fueron balanceadas en ambas muestras.

2.4.6.4 Relación entre alteraciones conectivas y síntomas clínicos.

Para abordar el tercer objetivo planteado en esta tesis (O.3 Comprobar la relación entre las alteraciones conectivas y la presencia de síntomas clínicos en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y pacientes diagnosticados de trastorno bipolar), se comprobó en primer lugar si las diferencias obtenidas eran consecuencia de la distribución de edad y sexo. Para ello se compararon dichas variables entre el grupo de pacientes con esquizofrenia y el grupo de pacientes con trastorno bipolar mediante la realización del test U de Mann-Whitney y χ^2 respectivamente. Se seleccionó esta prueba teniendo en cuenta que escaso tamaño muestral podría provocar pérdidas de ajuste en las condiciones de distribución normal y homocedasticidad. Se exigió un nivel de significación mínimo de $p < 0,05$, y se tuvo en cuenta el nivel de tendencia estadística $p < 0,1$. En segundo lugar se realizaron correlaciones no paramétricas de Spearman en los parámetros conectivos que mostraron diferencias significativas y los valores de las escalas clínicas y se incluyeron en los resultados aquellas relaciones que demostraron significación con la escala clínica aplicada en el estudio, esta es: BNSS dividida en las subcategorías; Evitación negativa, anhedonia, malestar psicológico, abulia, aplanamiento emocional y alogia. La selección de esta estrategia de análisis vino determinada por el tamaño muestral y por el hecho de que la mayoría de las variables incluídas en el análisis no cumplían con los parámetros de normalidad.

2.6.4.5. Relación entre alteraciones conectivas y rendimiento cognitivo.

Para cumplir con el objetivo 4 (Comprobar la relación entre los parámetros conectivos y el rendimiento cognitivo, se realizaron regresiones lineales múltiples por pasos utilizando como variables dependientes las puntuaciones obtenidas por todos los participantes (grupo de esquizofrenia, trastorno bipolar y controles) en las baterías neuropsicológicas aplicadas. Debido al requisito del tamaño muestral se estudió la muestra en conjunto. Para ello se obtuvieron las puntuaciones directas de las subescalas de la batería Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) (Keefe et al., 2008; Keefe et al., 2006) en su adaptación española (Segarra et al., 2011) y las puntuaciones directas del TMT-A y TMT-B (R. Reitan, 1986). Como

variables_independientes_se tuvieron en cuenta los parámetros conectivos que mostraron niveles de alteración en los análisis anteriores (Mundo pequeño, longitud de camino, fuerza de conectividad, coeficiente de agrupación y modulación en el parámetro fuerza de conectividad como consecuencia de la realización de una tarea atencional. Se mantuvo en el modelo solo a aquellas variables que mostraron significación estadística y se informó del poder predictivo a través del R^2 ajustado al número de variables.

3. Resultados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo entre hombres y mujeres entre los grupos de pacientes diagnosticados con esquizofrenia, trastorno bipolar y controles, ($\chi^2=4,93$, $gl=2$, $p=0,09$) y edad ($K=0,831$, $gl=2$, $p=0,66$).

Tampoco se encontraron relaciones estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento farmacológico y el comportamiento de los parámetros estudiados: CA ($r= -0,294$, $p=0,141$); LC ($r=-0,218$, $p=0,284$); FC ($r=-0,194$, $p=0,341$); MP ($r=0,180$, $p=0,379$).

3.1. Patrones de conectividad cerebral.

Se encontraron valores significativamente más altos en los pacientes con esquizofrenia que en los controles en los parámetros Coeficiente de agrupamiento ($U=239$, $p<0.008$); Longitud de camino ($U=223$, $p<0.003$); fuerza de conectividad ($U=270$, $p<0.029$); modulación de la fuerza de conectividad ($U=280$, $p<0.043$) y mundo pequeño ($U=226$, $p<0.004$). La síntesis de estos resultados puede observarse en la tabla 4.

Tabla 4. Comparación de parámetros conectivos entre esquizofrenia y controles.

	Controles	Pacientes con esquizofrenia
MP (pre-estímulo)	0.9281 (0.014)	0.9082 (0.025)**
MP (modulación)	-0.0004 (0.005)	-0.0005 (0.01)
FC (pre-estímulo)	0.3141 (0.020)	0.3226 (0.043)*
FC (modulación)	0.0021 (0.007)	0,0020 (0.009)*
CA (pre-estímulo)	1.0061 (0.002)	1.0086 (0.004)**
CA (modulación)	0.0003 (0.001)	0.0003 (0.002)
LC (pre-estímulo)	1.0845 (0.015)	1.1126 (0.035)**
LC (modulación)	0.0002 (0.007)	0.0011 (0.015)

Diferencias significativas: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ en el grupo de esquizofrenia en comparación con el grupo de control.

La realización de esta prueba no arrojó diferencias significativas en la comparación del resto de grupos. Es decir, no se encontraron diferencias en la comparación entre controles y pacientes diagnosticados con trastorno bipolar, ni en la comparación entre pacientes diagnosticados con esquizofrenia y trastorno bipolar en ninguno de los parámetros estudiados.

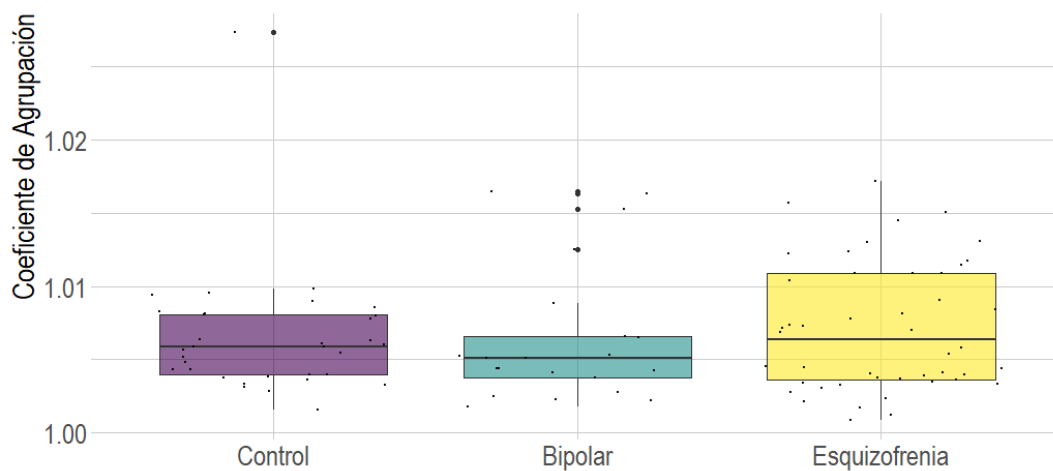


Figura 1. Valores encontrados en los diferentes grupos de estudio para el parámetro coeficiente de agrupacion en estado basal

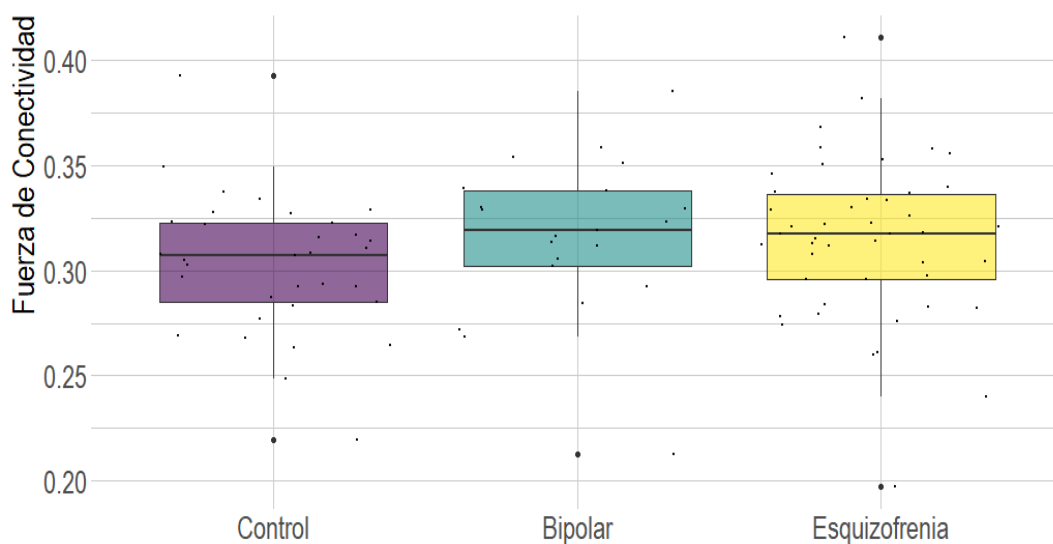


Figura 2. Valores encontrados en los diferentes grupos de estudio para el parámetro fuerza de conectividad en estado basal.

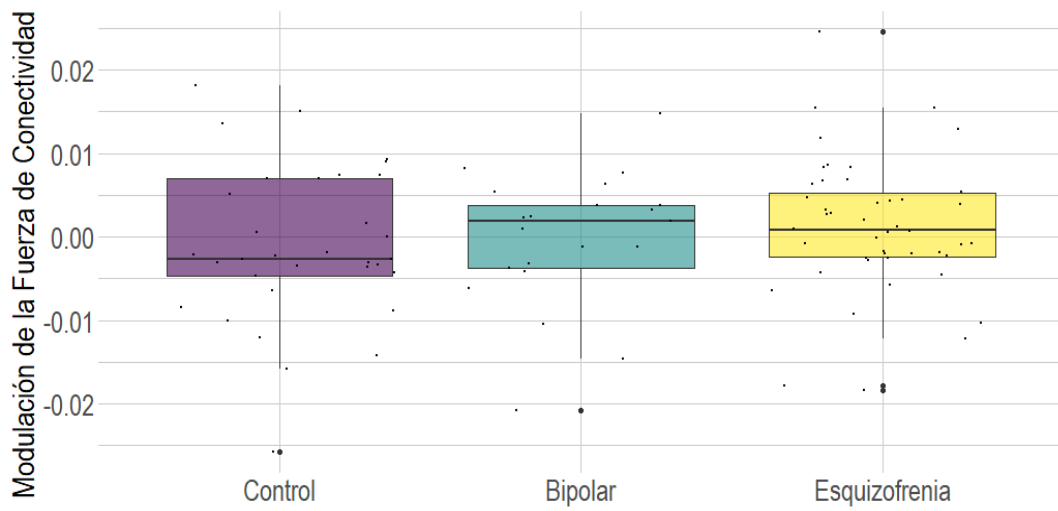


Figura 3. Valores encontrados en los diferentes grupos de estudio para el parámetro modulación de la fuerza de conectividad consecuencia de la realización de una tarea atencional.

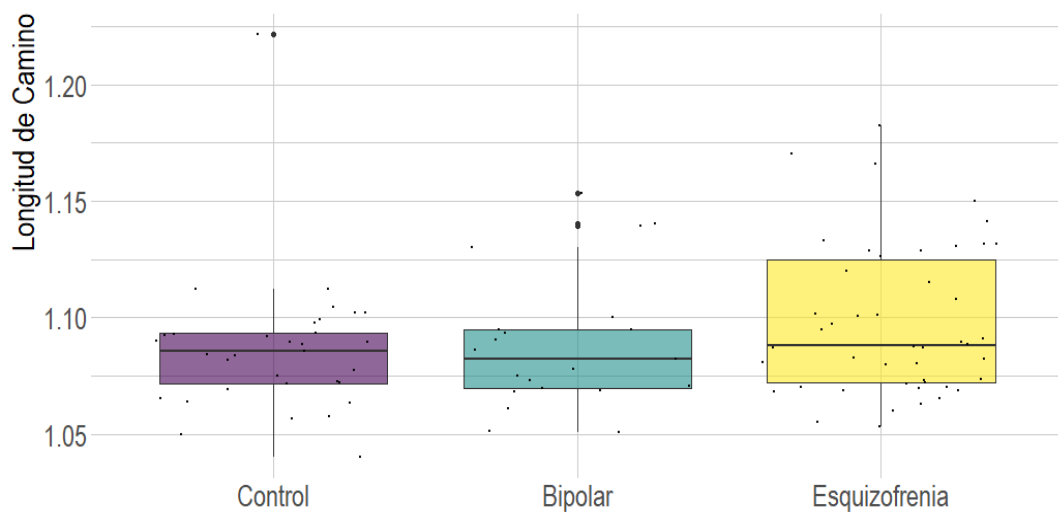


Figura 4. Valores encontrados en los diferentes grupos de estudio para el parámetro longitud de camino en estado basal.

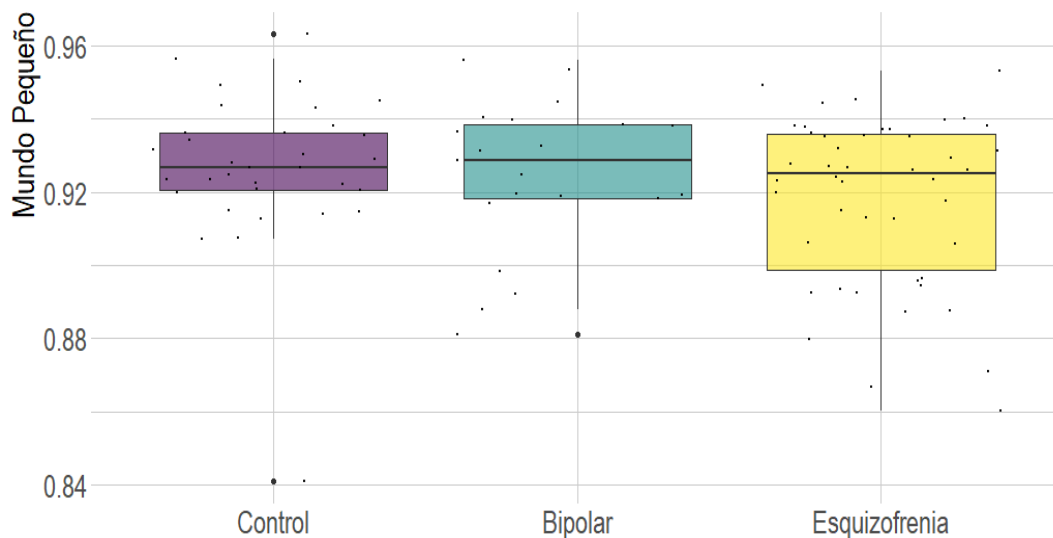


Figura 5. Valores encontrados en los diferentes grupos de estudio para el parámetro mundo pequeño en estado basal.

3.2. Comparación de parámetros conectivos entre la población clínica española y ecuatoriana:

No se encontraron diferencias en el sexo ($\chi^2=0,034$, $gl=1$, $p=0,853$) y en edad ($K=0,28$, $gl=1$, $p=0,6$) en los grupos de pacientes diagnosticados de esquizofrenia, trastorno bipolar y controles.

Como se reflejó en el apartado anterior, en la muestra recogida en Ecuador se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre pacientes diagnosticados de esquizofrenia y controles en las variables: Coeficiente de agrupación ($U=239$, $p<0.008$), longitud de camino ($U=223$, $p<0.003$), fuerza de conectividad ($U=270$, $p<0.029$), modulación de la fuerza de conectividad ($U=280$, $p<0.043$) y mundo pequeño ($U=226$, $p<0.004$). (vease tabla 4).

Dentro de las comparaciones entre pacientes de ambos países se observa que si bien ambas poblaciones muestran un mismo patrón de alteración, es posible identificar diferencias en las magnitudes de dichas alteraciones. Los pacientes ecuatorianos mostraron valores más altos en comparación con los pacientes españoles en los

parámetros Coeficiente de agrupación ($U = 134, p = 0.004$) y Longitud de camino ($U = 138, p = 0.006$) y valores más bajos en el parámetro Small World ($U = 142, p = 0,007$).

Tabla 5. Comparación de parámetros conectivos entre pacientes ecuatorianos y españoles

	España	Ecuador
CA (Pre-estímulo)	1,0054(0,0036)	1,0086(0,0045) **
LC (Pre-estímulo)	1,0828(0,0204)	1,1115 (0,0352) **
FC (Pre-estímulo)	0,3058(0,0291)	0,3226 (0,0432) *
CA (Modulación)	0,0004(0,00107)	0,0003 (0,00150)
PL (Modulación)	0,0021 (0,00683)	0,0011 (0,01455)
FC (Modulación)	0,0003(0,00737)	0,0020 (0,00883)
MP (Pre-estímulo)	0,9288 (0,01436)	0,9082 (0,02533) **
MP (Modulación)	-0,0014(0,00512)	-0,0005(0,01042)

Diferencias significativas: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ en pacientes con esquizofrenia de España y Ecuador.

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en los grupos de trastorno bipolar y controles.

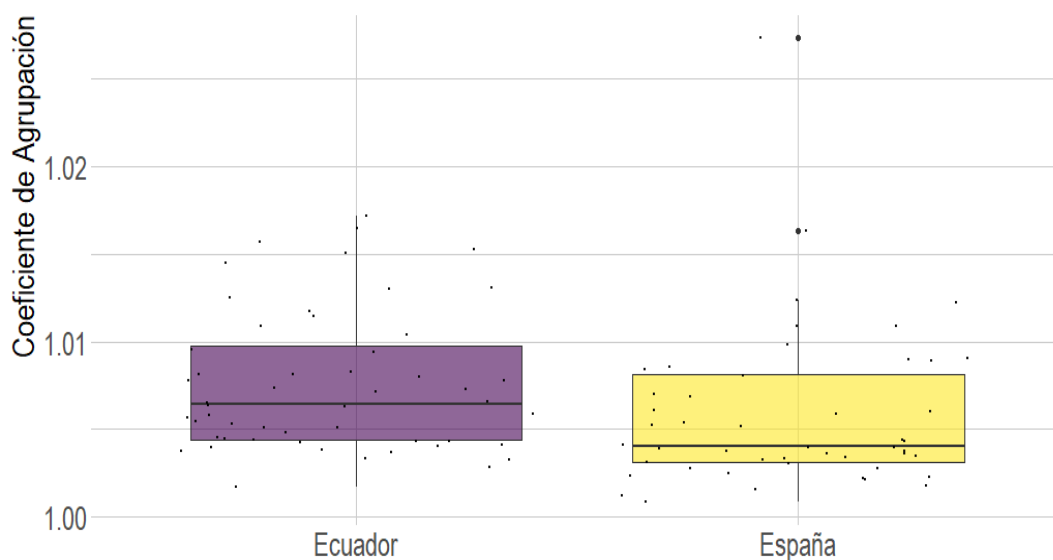


Figura 6. Valores encontrados en el grupo de pacientes esquizofrénicos ecuatorianos y españoles para el parámetro coeficiente de agrupacion en estado basal.

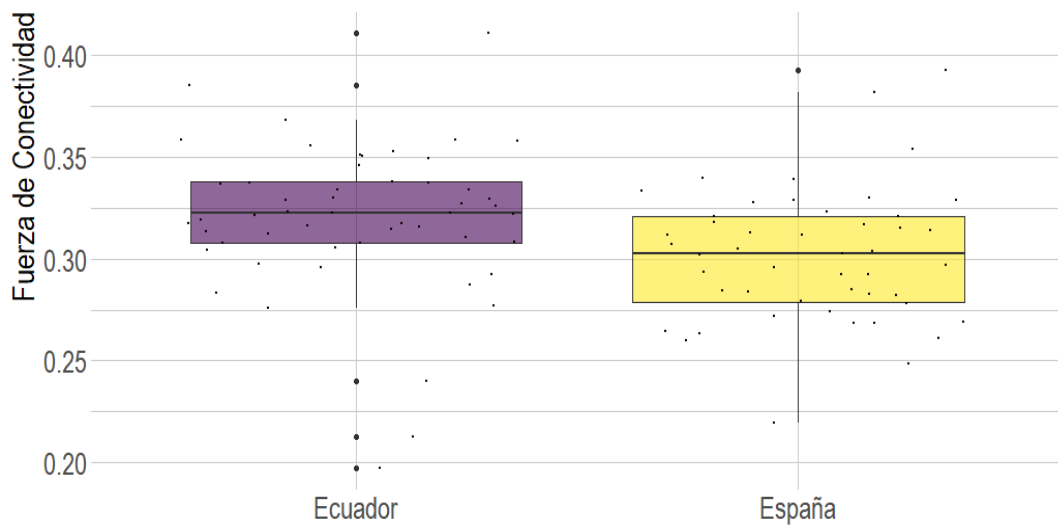


Figura 7. Valores encontrados en el grupo de pacientes esquizofrénicos ecuatorianos y españoles para el parámetro fuerza de conectividad en estado basal.

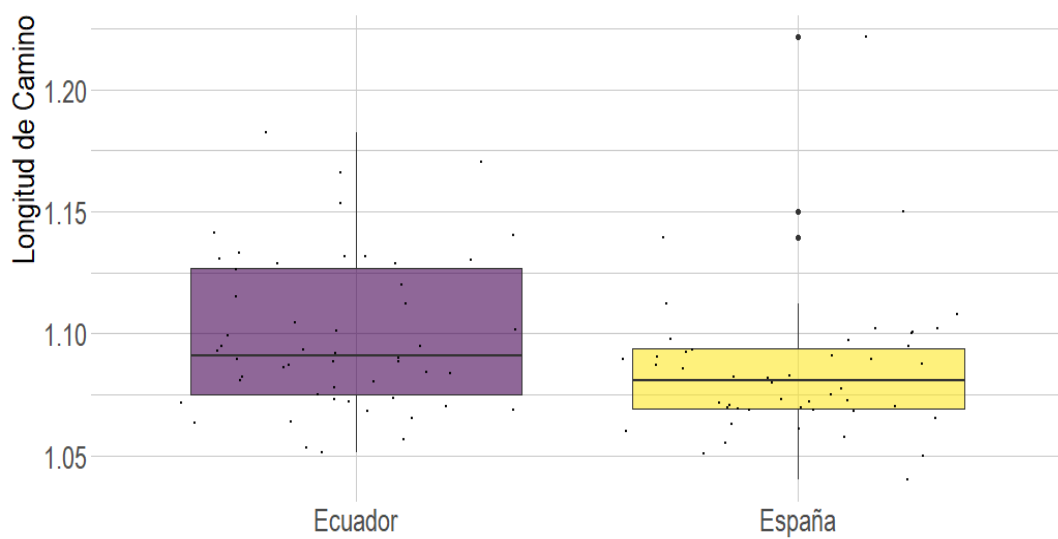


Figura 8. Valores encontrados en el grupo de pacientes esquizofrénicos ecuatorianos y españoles en el parámetro longitud de camino en estado basal.

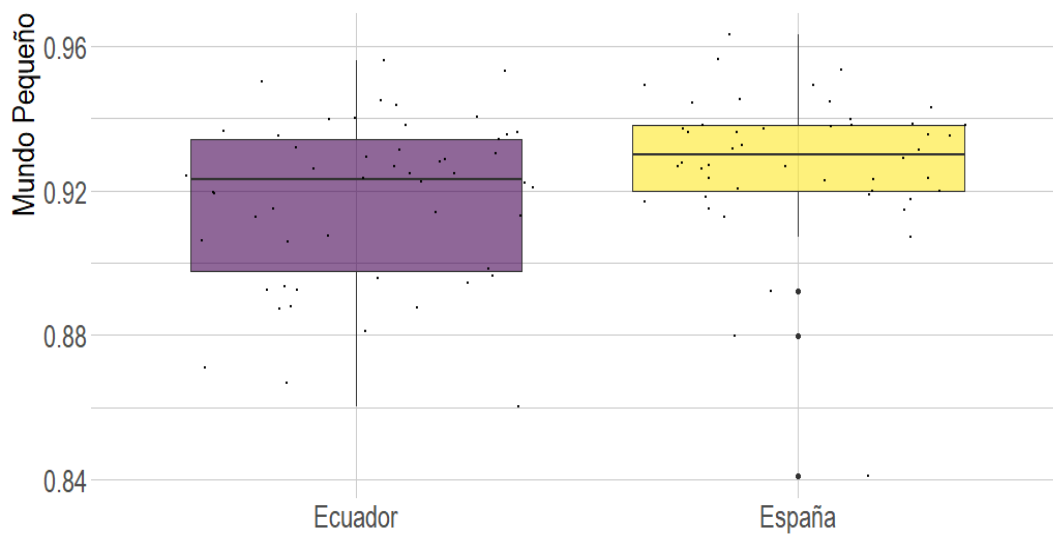


Figura 9. Valores encontrados en el grupo de pacientes esquizofrénicos ecuatorianos y españoles para el parámetro mundo pequeño en estado basal.

3.3. Relación entre patrones de conectividad y síntomas clínicos.

La prueba de Spearman arrojó relaciones estadísticamente significativas entre síntomas clínicos de los pacientes y las siguientes variables; longitud de camino y la medida del BNSS para aplanamiento emocional, ($r=0.408$, $p<0.01$), relación directa moderada; la fuerza de conectividad y la medida del BNSS para anhedonia, ($r=0.353$, $p<0.05$), relación leve directa y mundo pequeño, la medida del BNSS para aplanamiento emocional, ($r=-0.409$, $p<0.05$) y el coeficiente de agrupación y la medida del BNSS para aplanamiento emocional ($r=0.401$, $p<0.05$) relación directa. La tabla 6 detalla estos resultados.

No se identificaron relaciones significativas entre los síntomas positivos medidos mediante la escala PANSS y los parámetros conectivos.

Tabla 6. Relación entre parámetros conectivos y síntomas negativos.

	Anhedonia	Malestar Psicológico	Evitación negativa	Abulia	Aplanamiento emocional	Alogia
CA (Pre-estímulo)	0.073	-0.0111	0.248	0.074	0,401*	0.216
LC (Pre-estímulo)	0.076	-0.111	0.217	0.003	0,408*	0.291
FC (Pre-estímulo)	0,353*	0.173	0.297	0.249	0.327	-0.004
FC (Modulación)	0.029	-0.131	0.192	-0.129	0.120	-0.025
MP (Pre-estímulo)	-0.078	0.121	-0.227	-0.018	-0,409*	-0.312

Diferencias significativas: * $p < 0,05$ en pacientes de esquizofrenia de España y Ecuador.

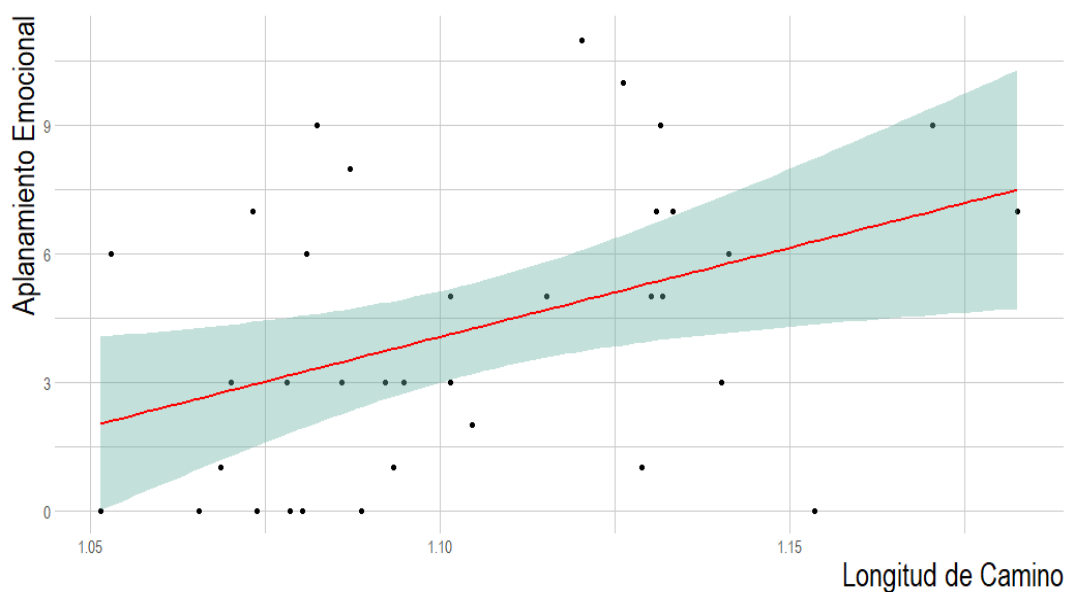


Figura 10. Relación entre en parámetro longitud de camino en estado basal y la medida de aplanamiento emocional evaluada mediante a prueba BNSS en el grupo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia.

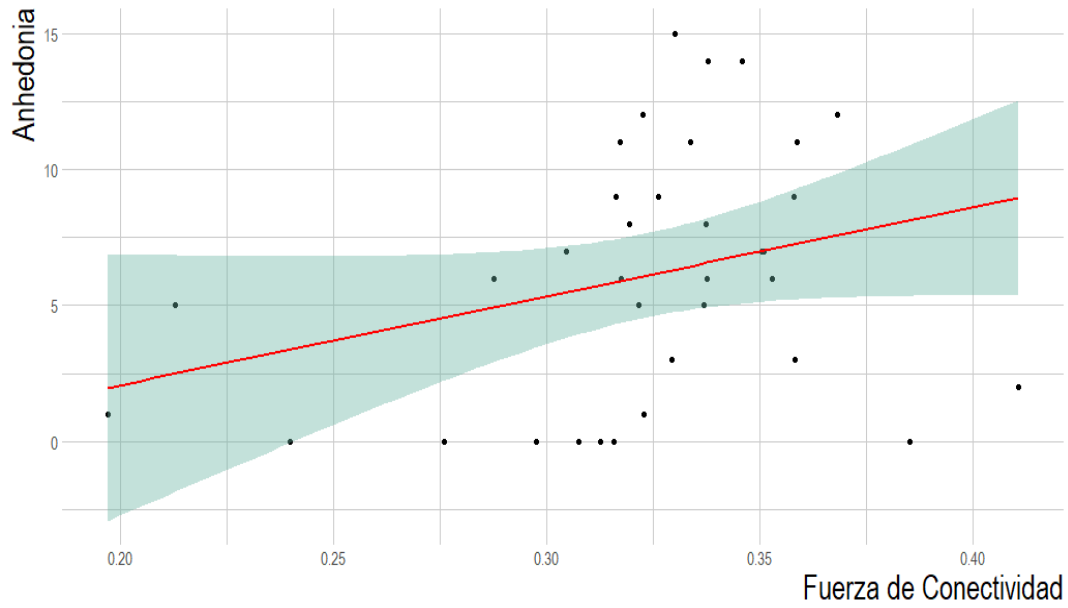


Figura 11. Relación entre en parámetro fuerza de conectividad en estado basal y la medida de anhedonia evaluada mediante a prueba BNSS en el grupo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia.

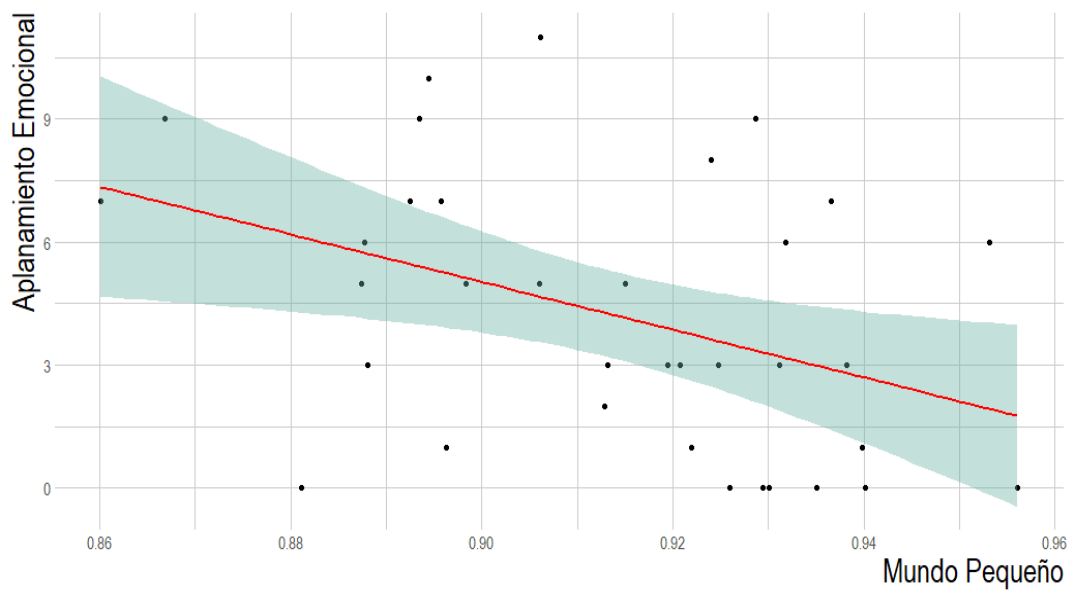


Figura 12. Relación entre en parámetro mundo pequeño en estado basal y la medida de aplanamiento emocional evaluada mediante a prueba BNSS en el grupo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia.

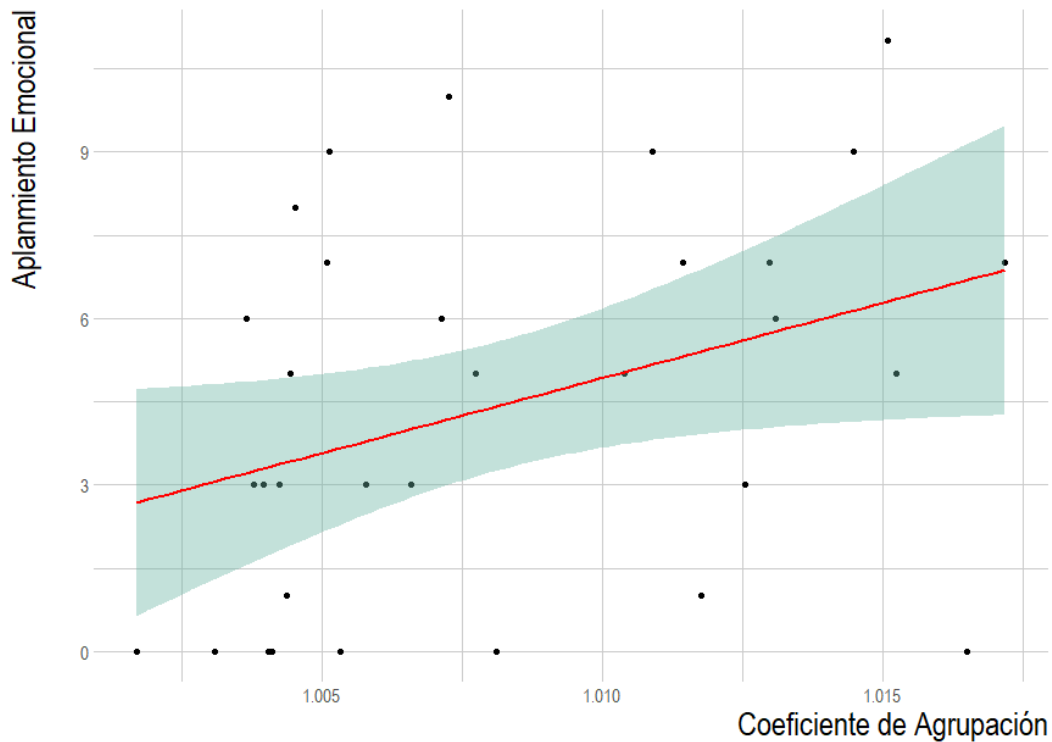


Figura 13. Relación entre en parámetro coeficiente de agrupación y la medida de aplanamiento emocional evaluada mediante a prueba BNSS en el grupo de pacientes.

3.4. Relación entre parámetros conectivos y rendimiento cognitivo.

3.4.1. BACS.

Los análisis de regresión múltiple por pasos realizados sobre los tres grupos de participantes en el estudio (esquizofrenia, trastorno bipolar y controles), mostraron que el parámetro Mundo Pequeño basal es un buen predictor de la variable Fluidez verbal de la BACS ($\beta=0,25$, $t=2,095$, $p=0,04$), la variable obtuvo un R^2 ajustado de 0,048. En este mismo registro en reposo el parámetro MP mostró ser el mejor predictor de la variable Velocidad de Procesamiento de la BACS ($\beta=0,31$, $t=2,657$, $p=0,01$), con un R^2 ajustado de 0,083. Mundo pequeño basal también predijo el rendimiento en la sub-prueba torre de Londres de la BACS con ($\beta=0,28$, $t= 2,380$, $p= 0,020$), y un R^2 ajustado de 0,065. De este modo, los valores más altos en MP se asociaron un mejor rendimiento en las pruebas

de fluidez verbal, velocidad de procesamiento y torre de Londres. El parámetro LC por su parte ($\beta = -0,40$, $t = -3,580$, $p = 0,01$), predijo también la variable velocidad ejecución de la BACS con un R^2 ajustado de 0,15. En este caso niveles más altos de LC se asociaron con un peor rendimiento en esta variable. Por último, el coeficiente de agrupación en estado de reposo predijo inversamente el rendimiento en la sub-categoría Memoria verbal, es decir que niveles más altos en este parámetro supusieron peores resultados en la prueba ($\beta = -0,29$, $t = -2,422$, $p = ,018$) y R^2 ajustado de 0,068. El modelo no mostró capacidad predictiva de ninguno de los parámetros conectivos sobre la sub-categoría Memoria de Trabajo de la prueba BACS.

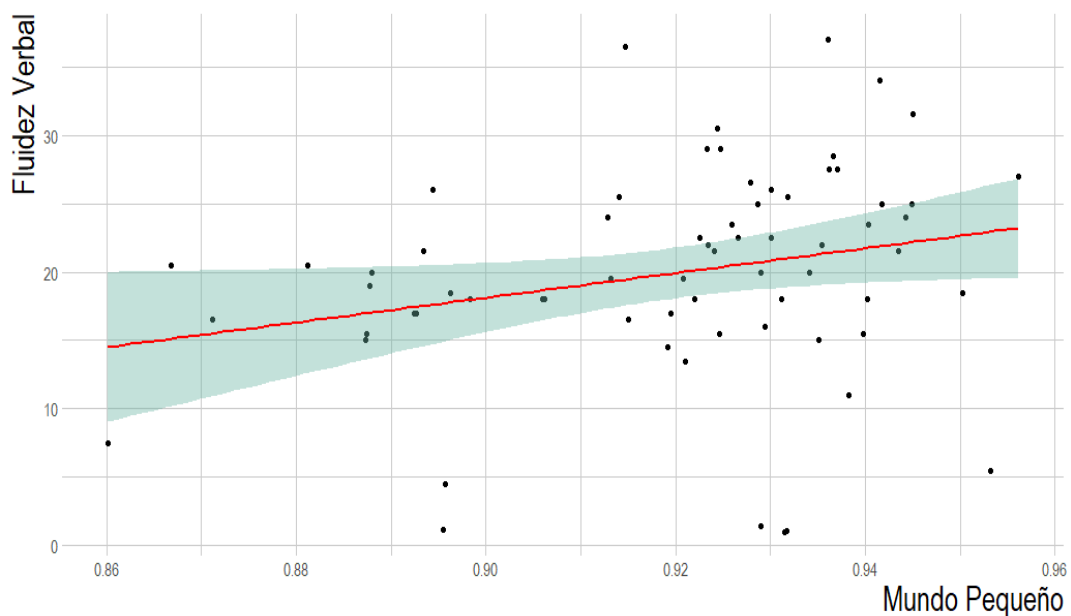


Figura 14. Relación entre el dominio cognitivo fluidez verbal evaluado mediante la prueba BACS y el parámetro conectivo mundo pequeño.

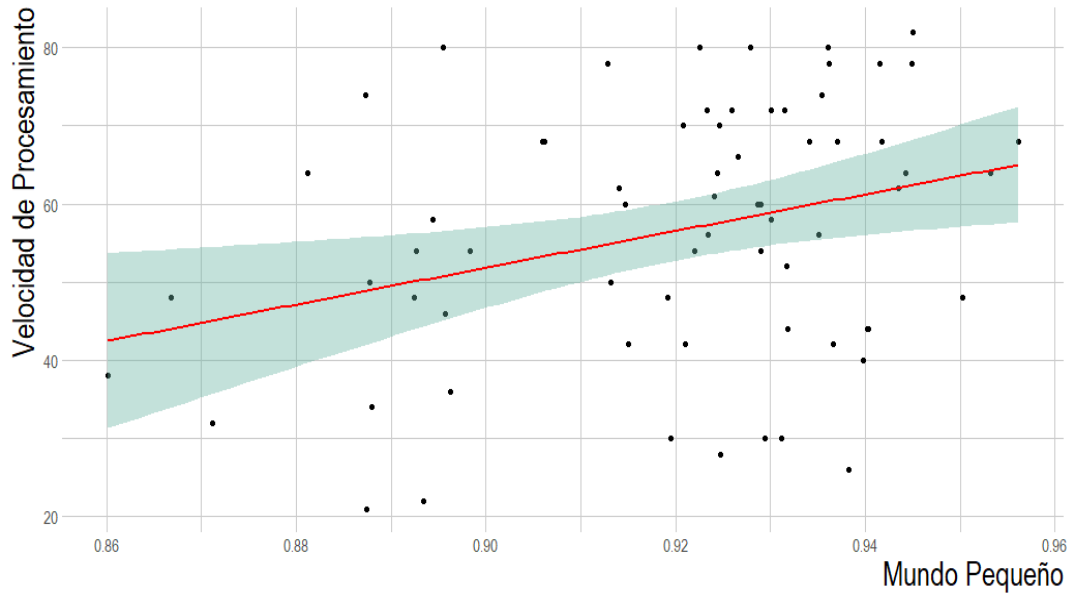


Figura 15. Relación entre el dominio cognitivo velocidad de procesamiento evaluado mediante la prueba BACS y el parámetro conectivo mundo pequeño.

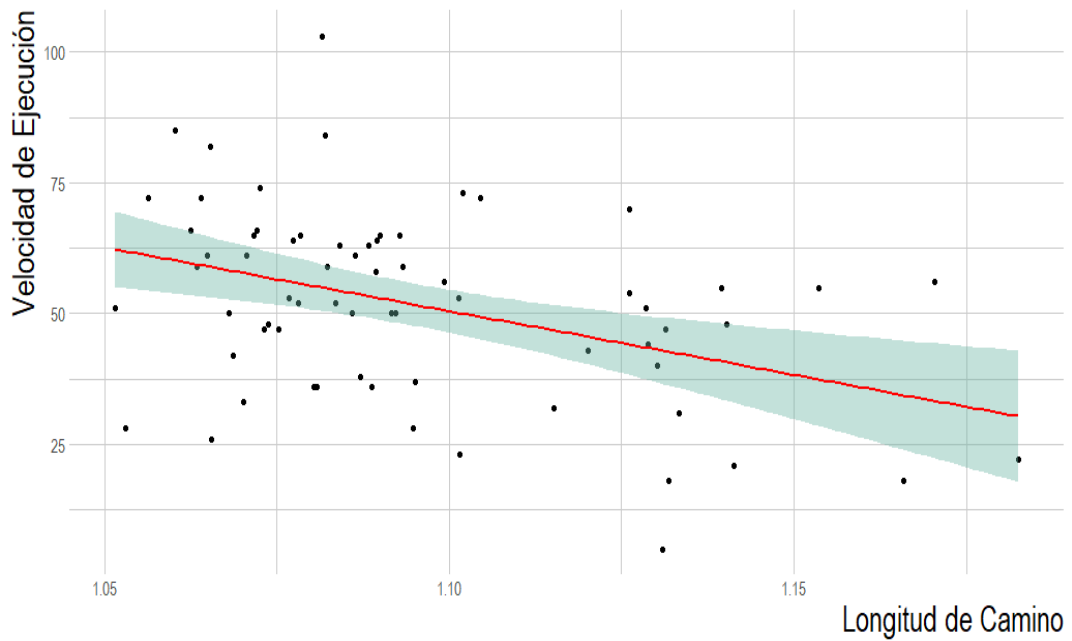


Figura 16. Relación entre el dominio cognitivo velocidad de ejecución evaluado mediante la prueba BACS y el parámetro conectivo longitud de camino.

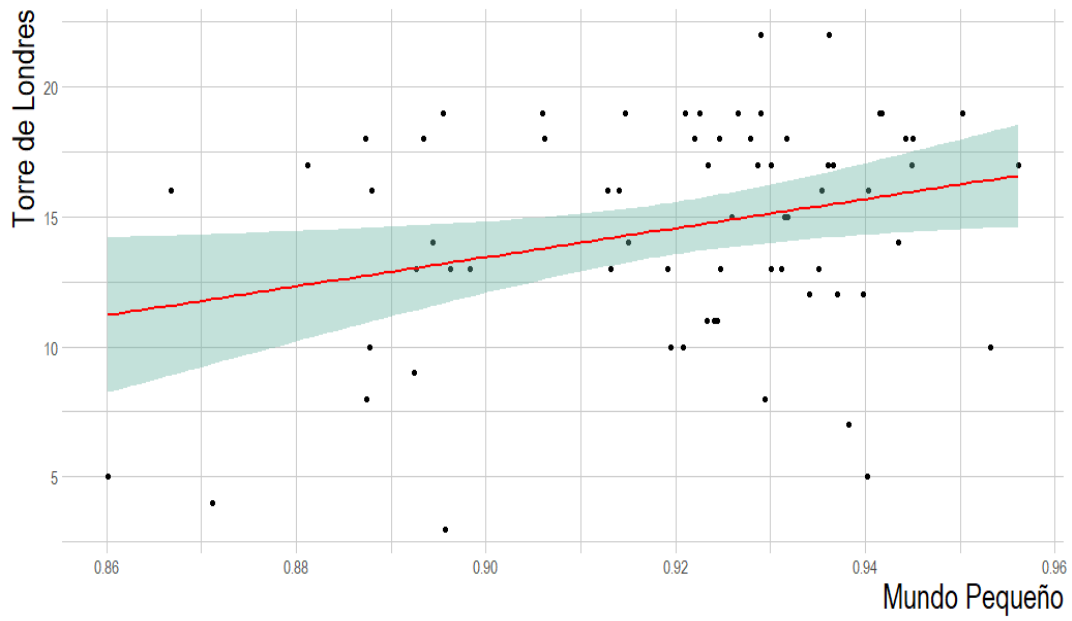


Figura 17. Relación entre la subprueba torre de Londres evaluada mediante la prueba BACS y el parámetro conectivo mundo pequeño.

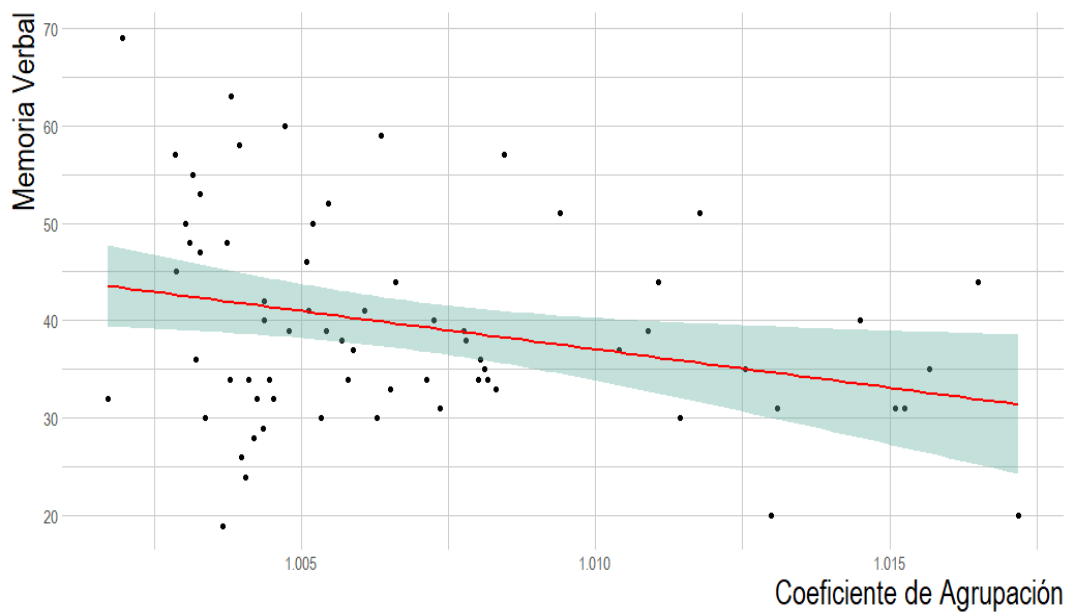


Figura 18. Relación entre el dominio cognitivo memoria verbal evaluado mediante la prueba BACS y el parámetro conectivo coeficiente de agrupación.

3.4.2 TMT

Los resultados mostraron que parámetro Longitud de camino fué un buen predictor de la variable TMT-A ($\beta= 570,36$, $de=130,19$, $t=4,38$, $p=0,00$), la variable obtuvo un R^2 ajustado de 0,22. Cuanto menores fueron los valores de LC mejor fue el rendimiento de los participantes en la prueba. No se encontraron resultados significativos entre la prueba TMT-B y los parámetros conectivos estudiados.

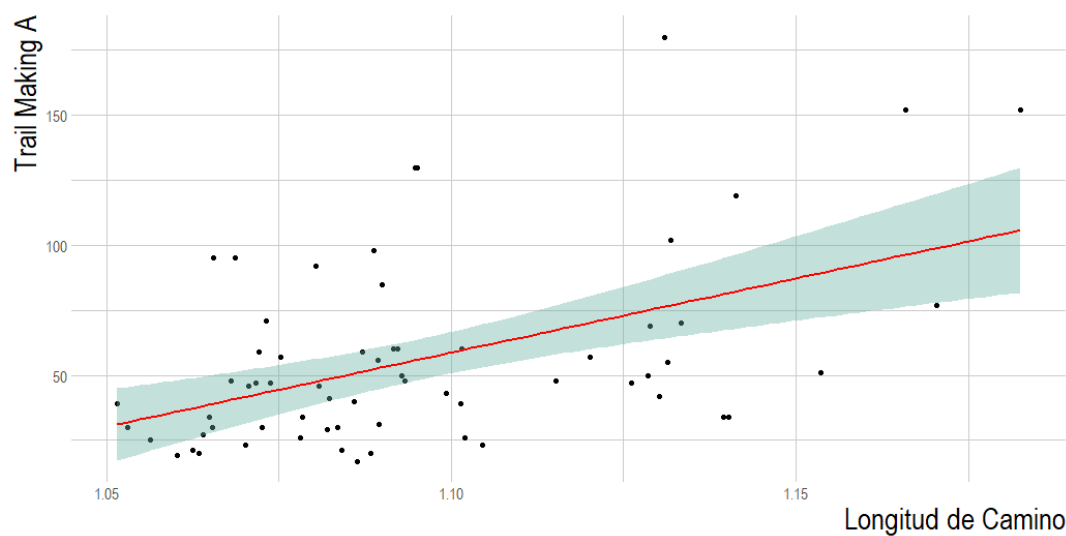


Figura 19. Relación entre el tiempo de ejecución en la prueba TMT-A y el parámetro conectivo longitud de camino.

4. Discusión

4.1. Patrones de conectividad funcional en pacientes esquizofrénicos.

La caracterización inicial de nuestra de pacientes y los análisis realizados confirmaron la hipótesis de partida que apuntaba a la posibilidad de que los pacientes diagnosticados de esquizofrenia presentaran alteraciones en varios de los parámetros conectivos estudiados, concretamente en las medidas: Coeficiente de agrupamiento; Longitud de camino; Fuerza de conectividad; Modulación de la fuerza de conectividad como consecuencia de la realización de una tarea atencional y mundo pequeño.

Los resultados obtenidos han sido ampliamente contrastados en la literatura precedente, diversos estudios han informado con anterioridad de la presencia de un coeficiente de agrupación aumentado en estado de reposo en pacientes diagnosticados de esquizofrenia frente a sujetos sanos (Gómez-Pilar et al., 2017; Tikka et al., 2015; Yu et al., 2011).

Otras investigaciones, sin embargo, han reportado resultados discrepantes con esta premisa, (Ma et al., 2012; Micheloyannis et al., 2006). Algunas de las posibles causas para esta disparidad entre estudios son las diferencias en las estrategias de preprocesamiento utilizadas, las métricas de conectividad, la variabilidad inherente a bajos tamaños muestrales y sobretudo a la probable heterogeneidad biológica presente en este trastorno.

Los valores CA se interpretan como indicadores de la segregación de la red y la eficiencia de esta en la transferencia de la información. Este parámetro nos informa de cómo de conectado está un nodo con los nodos adyacentes. Partiendo de esta idea y teniendo en cuenta que las funciones mentales se basan parcialmente en la coordinación dinámica de las redes cerebrales (Varela et al., 2001), el exceso de segregación en estados basales (valores CA más altos) podría vincularse a una menor cantidad o fuerza de centros. Es posible que esta condición obstaculice la integración cortical y provoque una mayor dificultad para acceder a la experiencia consciente en los pacientes, lo que en último término contribuiría a la alteración de lo que podríamos denominar una adecuada experiencia fenomenológica (Gómez-Pilar et al., 2017).

Mediante la utilización de técnicas de imagen de resonancia magnética por difusión (IRMd) se han identificado asociaciones entre la modulación SE, es decir, el grado de irregularidad en la señal y las propiedades estructurales (IRMd-CA). La presencia de estas asociaciones sugiere que existe una relación entre la densidad de las conexiones estructurales de corta distancia y la modulación de la conectividad funcional (Gómez-Pilar, de Luis-García, Lubeiro, de Uribe et al., 2018). Este planteamiento se ve reforzado por la identificación de relaciones entre la reducción de lo que se ha denominado “densidad de club de ricos” (conexiones entre nodos muy conectados) y la eficiencia global de la conectividad funcional en estado basal (Van Den Heuvel et al., 2013).

Por otra parte, los resultados obtenidos en este trabajo, que identifican un índice LC aumentado en esquizofrenia son también consecuentes con lo reportado por otros autores mediante técnicas diferentes, como resonancia magnética funcional o electroencefalografía (Lynall et al., 2010; Micheloyannis et al., 2006).

Al igual que CA, el parámetro LC permite estudiar la coordinación dinámica de las redes (Bassett y Bullmore, 2017). Concretamente y como se expuso con anterioridad este parámetro ofrece una medida de la capacidad de integración global de información de la red. Puesto que la longitud de la ruta de un nodo expresa lo conectado que está globalmente a otros nodos de la red, longitudes de ruta más cortas reflejan niveles más altos de acceso eficiente a la información (Achard y Bullmore, 2007). Además, como se discutirá más adelante, una mayor eficiencia en la integración se ha relacionado con un mejor desempeño cognitivo (Van Den Heuvel et al., 2009).

En nuestro estudio, los pacientes con esquizofrenia mostraron valores de longitud de camino significativamente mayores, esto nos lleva a pensar que las alteraciones identificadas en la capacidad de integración de la red podrían asociarse también a un déficit de modulación en la agrupación funcional y definir un patrón de funcionamiento conectivo particular de algunos pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

Los resultados obtenidos señalan también índices de alteración de los pacientes frente a los controles en el parámetro fuerza de conectividad. Al igual que en este estudio, se han reportado con anterioridad niveles de respuesta más altos para este parámetro en pacientes diagnosticados de esquizofrenia (Cea-Cañas et al., 2020).

La fuerza de conectividad media (FC, a veces también conocida como densidad), se puede interpretar como el promedio de conexiones entre nodos en una red (Gómez-Pilar, de Luis-García, Lubeiro, de Uribe et al., 2018). Esta medida refleja un promedio de la sincronía de fase de las señales en cada sensor. Los valores de densidad más altos en estado de reposo identificados en el grupo de pacientes podrían ser otra de las alteraciones que contribuyesen a una sobre activación en conjuntos neurales y que, al igual que las alteraciones en la segregación y la integración obstaculicen la capacidad de modulación de los conjuntos neuronales. En este sentido, el déficit GABAérgico identificado en esquizofrenia (Roux et al., 2012) y mediado por una desregulación del balance excitatorio/inhibitorio (González-Burgos y Lewis, 2008), podría provocar la hiper-sincronización basal presente en algunos pacientes diagnosticados de esquizofrenia y reflejarse a través de valores FC más altos.

Además de las alteraciones en la FC en estado basal, los resultados arrojan diferencias significativas también en la modulación de este parámetro para el grupo de pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Estos valores se presentan de manera aumentada en este grupo respecto a los sujetos sanos, lo cual coincide con lo reportado en otros trabajos que utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional y estructural (Salvador et al., 2010; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). En este sentido (Pomarol-Clotet et al., 2008), utilizando también imágenes de RMf, identificaron estados de hiperactivación basal en la red de modo predeterminado, así como una menor capacidad de desactivación de esta red en los pacientes respecto a sujetos sanos. Esto justificaría lo hallado en nuestros resultados, los valores de FC se mantienen más altos en los pacientes cuando realizan una tarea atencional. Tentativamente, las dificultades en la modulación anteriormente reflejadas podrían reflejar que mientras en los controles se produce una disminución de la activación global ante una tarea, lo cual, probablemente responde a la necesidad de activar más las redes implicadas en el procesamiento cognitivo, los pacientes aumentan aún más su actividad (produciéndose de esta forma una falla en la especialización).

Por último, se encontraron valores más bajos en el índice MP en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Los atributos de mundo pequeño se han observado en las redes neuronales del cerebro humano y la evidencia sugiere que este tipo de configuración tanto en redes estructurales como funcionales se vincula a una correcta

optimización del sistema (Iturria-Medina et al., 2008; Liao et al., 2017). La organización de mundo pequeño ha mostrado ser fundamental en la transferencia de información en términos de integración y segregación funcional (Mišić et al., 2015; Strogatz, 2001). Como se reflejó con anterioridad, niveles de segregación e integración eficientes de la información con bajos costos de energía y cableado se vinculan a una serie de beneficios para el funcionamiento conectivo, por ejemplo, un alto grado de comunicación global corta con relativamente pocas conexiones (Latora y Marchiori, 2003). Dado que la organización de mundo pequeño incide sobre esta segregación e integración eficiente de la información, se asume que las métricas relacionadas con este tipo de redes determinan en cierta medida el rendimiento cognitivo individual. Como se verá más adelante en nuestros resultados, además de relacionarse con un mejor rendimiento cognitivo, la presencia de alteraciones en este parámetro, se asociaron también con la presencia de sintomatología clínica más severa, especialmente de carácter negativo, lo cual es consistente con lo reportado por estudios precedentes (Shim et al., 2014).

Algo importante a señalar es que no se encontraron relaciones estadísticamente significativas en relación al tratamiento farmacológico y el comportamiento de los parámetros estudiados. Además, son varios los estudios que han explorado este tipo de intracciones y no han encontrado correlaciones significativas entre las dosis de medicación y los parámetros conectivos (Liu et al., 2008; Lubeiro et al., 2020; Micheloyannis et al., 2006). Esto hace improbable la posibilidad de haya una mediación del factor farmacológico sobre los resultados obtenidos.

En conjunto, los datos obtenidos en este trabajo respaldan la existencia de un estado de hiperconectividad funcional en pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Esta hiperconectividad podría estar detrás de las dificultades que los pacientes presentan para modular la red funcional, lo cual, parece estar en consonancia con los datos reportados en otros estudios que utilizaron otras técnicas de registro (Manoach, 2003).

4.2. Comparación de parámetros conectivos en una muestra Ecuatoriana y Española.

Los resultados obtenidos en la muestra de pacientes diagnosticados de esquizofrenia en Ecuador están en consonancia con los hallazgos reportados para estos parámetros en otras poblaciones como la española. Estudios precedentes informaron sobre la presencia de índices de activación basal superiores en los pacientes con esquizofrenia frente a los controles en los parámetros CA y LC (Gómez-Pilar, de Luis-García, Lubeiro, de la Red et al., 2018; Gómez-Pilar, de Luis-García, Lubeiro, de Uribe et al., 2018). Otro estudio identificó valores de FC más altos en los pacientes tanto en estado basal como en la realización de una tarea atencional frente a controles (Cea-Cañas et al., 2020; Molina et al., 2020). Los resultados de estos trabajos se corresponden con lo identificado en la muestra ecuatoriana. Por último, la menor activación en el parámetro MP identificada en los pacientes de Ecuador respecto a controles ha sido reportada también en la comparación de pacientes y controles en una muestra española (Lubeiro et al., 2017).

Aunque los análisis arrojan diferencias cuantitativas en las magnitudes de algunos de los parámetros entre los pacientes diagnosticados de esquizofrenia españoles y ecuatorianos (ver figuras 6-9), el patrón de alteraciones respecto a los controles sanos es similar en ambas muestras. Una posible explicación de las diferencias encontradas puede venir determinada por la heterogeneidad inherente a la condición estudiada. La heterogeneidad de la esquizofrenia ha sido tradicionalmente una de las grandes dificultades para la comprensión de las relaciones que se establecen entre los marcadores genéticos putativos y su expresión a través de un fenotipo clínicamente identificable (Nenadic et al., 2012). La aplicación de técnicas de neuroimagen funcional y estructural, medidas neuropsicológicas, etc., ha proveído a la comunidad científica en los últimos años de evidencia suficiente para plantear la posibilidad de que existan dentro de la etiqueta de esquizofrenia subpoblaciones diferentes que respondan a etiologías propias y cuyos síntomas no necesariamente correspondan a la construcción de dicha etiqueta diagnóstica (Garver et al., 1999). Esta heterogeneidad, como es lógico, se manifiesta también en las medidas de conectividad cerebral (Nenadic et al., 2012) y podría explicar las diferencias de medias encontradas entre las poblaciones, máxime teniendo en cuenta el carácter aleatorio del muestro y el escaso volumen muestral de

esta investigación. Otra posible explicación de las diferencias encontradas en los parámetros conectivos tiene que ver con el nivel de estudios de los pacientes. Los pacientes ecuatorianos tenían en promedio menos años de estudios que los pacientes españoles (ver tabla 3). No podemos descartar que este factor pueda explicar, al menos en parte, las diferencias identificadas entre ambos grupos.

Hasta donde sabemos, ninguna investigación precedente había realizado un análisis comparativo de la presencia de estas alteraciones en dos poblaciones con condiciones genéticas, socioeconómicas y culturales diferentes. Una de las fortalezas de este estudio es que los resultados fueron comparados con los resultados de investigaciones que aplicaron la misma metodología de procesamiento y análisis de datos, esto garantiza la homogeneidad de los protocolos.

4.3. Asociación entre parámetros conectivos y síntomas clínicos.

En la condición basal, los síntomas negativos se correlacionaron positivamente con la longitud de la ruta, la fuerza de conectividad y el coeficiente de agrupación y negativamente con el índice mundo pequeño en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar.

Estos resultados podrían indicar un aumento de las interacciones inusuales entre las regiones funcionales para pacientes con síntomas negativos. En la literatura precedente podemos encontrar evidencia sólida de la relación que se establece entre las alteraciones de estos parámetros y la presencia de síntomas clínicos, especialmente de carácter negativo (Mazza et al., 2013; Millan et al., 2014; Orliac et al., 2013). La cronicidad de la enfermedad, la heterogeneidad diagnóstica, las diferencias metodológicas y las limitaciones técnicas han sido tradicionalmente un freno en la capacidad de las investigaciones para señalar de manera concluyente marcadores biológicos demostrables de las alteraciones de la red de los síntomas psiquiátricos discapacitantes. A pesar de esto, en las últimas décadas, varias investigaciones han identificado aumentos en la actividad de baja frecuencia en estado de reposo en individuos con esquizofrenia (Sponheim et al., 2000; Sphonheim et al., 1994). Más recientemente, se han descrito correlaciones significativas entre el aumento de actividad en la banda theta

y una mayor intensidad de síntomas negativos en esquizofrenia (Venables et al., 2009). La banda theta se asocia con la capacidad de sincronización entre regiones distantes (Gollo et al., 2011), el aumento de la conectividad de esta banda en estado de reposo podría por tanto interferir con la modulación apropiada de la actividad theta durante los procesos mentales, lo que se traduciría en una peor integración de la red manifestada por los valores LC más altos identificados en este estudio. Se identificó también una relación entre valores CA más altos y una mayor presencia de síntomas negativos, concretamente aplanamiento emocional. Como se expuso con anterioridad, la presencia de valores más altos en los pacientes en este parámetro podría reflejar una actividad cortical más segregada en comparación con los controles.

El hecho de que se produzcan estas alteraciones en el proceso de integración (reflejadas en nuestros resultados por un CA basal mayor) podría suponer que los pacientes presentarían dificultades para integrar fenomenológicamente elementos de la vida mental y explicar la presencia de sintomatología negativa.

Por otra parte, la presencia de valores FC aumentados en esquizofrenia podrían apuntar también a la idea de una menor capacidad en la integración de las señales en este caso mediada por la hipersincronización basal que ha sido descrita en estudios previos (Cea-Cañas et al., 2020). Este estado de “sobreconexión” podría dificultar la capacidad de los pacientes para responder a las demandas del entorno, facilitando de esta forma una mayor presencia de síntomas negativos. En esta línea se han descrito particularidades de la Red Neural por Defecto (RND) en cerebros de pacientes diagnosticados con esquizofrenia que podrían relacionarse con la sobreconexión anteriormente mencionada. Mediante técnicas de RMf en estado de reposo se informó de la presencia de índices de conectividad de la RND más altos en pacientes con esquizofrenia e individuos de alto riesgo frente a controles sanos (Yen-Ling et al., 2013). La RND es una red que incluye estructuras como el precúneo, la corteza cingulada posterior, la corteza prefrontal medial y la unión temporoparietal (Hlinka et al., 2010). Esta red neural por defecto ha mostrado estar más activa cuando el cerebro está en “reposo” (entendemos reposo como un estado en el que el sujeto está alerta y despierto pero no participa de forma consciente en tareas que requieren atención) (Hu et al., 2017). Su sobreactivación se ha vinculado con la hiperactivación de FC (Whitfield-Gabrieli et al., 2009) y con una mayor presencia de síntomas negativos (Mingoia et al., 2012). Toda esta evidencia nos invita a pensar que existe una relación entre la RND y la FC y en la influencia que estas

medidas tienen sobre la capacidad de los sujetos para responder al entorno, ya que una sobreactivación podría producir una merma en la capacidad de respuesta y conllevar por tanto un estado de “aislamiento”.

Finalmente, las alteraciones en el parámetro mundo pequeño son consistentes con lo reportado en estudios precedentes mediante diferentes técnicas de registro (Bullmore y Sporns, 2009; Stam y Reijneveld, 2007; Yu et al., 2011). En nuestros pacientes se identificó una relación entre niveles MP más altos y la menor presencia de síntomas clínicos negativos, concretamente puntuaciones más bajas en la sub-escala para aplanamiento afectivo evaluadas mediante la escala BNSS. Estos resultados son razonables si partimos de la base de que, como se expuso con anterioridad, los índices de mundo pequeño representan un correcto balance entre segregación e integración. Mayores niveles en el parámetro CA se vinculan a una alta especialización regional mientras que valores reducidos en el parámetro LC (y por tanto rutas cortas) representan una adecuada comunicación entre áreas, esto explica que la presencia de valores más “normalizados” en el parámetro MP se asocien a una mayor capacidad de responder ante los elementos externos. Un estudio que utilizó técnicas de tractografía de tensor de difusión reportó resultados en esta misma línea (Wang et al., 2012), los investigadores encontraron correlaciones entre medidas topológicas de redes anatómicas y la gravedad de los síntomas en la esquizofrenia, concretamente una reducción en el parámetro MP asociada a la mayor presencia de síntomas negativos. Este hallazgo, al igual que los derivados de nuestra investigación, sugerirían que la presencia de este tipo de síntomas se asocia con alteraciones en el procesamiento integrador de la información y que, en línea con lo anteriormente expuesto, valores MP más altos en estado de reposo podrían vincularse a una mayor capacidad de procesamiento del entorno, lo que podría conllevar una menor presencia de síntomas negativos. Es importante recalcar que los estudios a los que nos referimos han utilizado metodologías de exploración diferentes (anatómicas y funcionales), el hecho de que los resultados apunten en la misma dirección refuerza la idea de que la relación entre las alteraciones en los parámetros MP y una mayor presencia de síntomas negativos podría ser una constante biológica en algunos pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

No se encontraron relaciones significativas entre los parámetros de conectividad estudiados y los síntomas positivos. A este respecto la literatura ofrece resultados divergentes. Por ejemplo (Wang et al., 2012), utilizando imágenes por tensor de

difusión en una muestra de 79 pacientes diagnosticados de esquizofrenia y 96 controles sanos encontraron que la eficiencia global y local de las redes anatómicas en la esquizofrenia se correlacionaba negativamente con las puntuaciones en este grupo de síntomas obtenidas a través de la aplicación de la escala PANNS. Otros estudios sin embargo no encontraron asociación alguna entre la alteración de patrones de conectividad y manifestaciones sintomatológicas en pacientes diagnosticados de esquizofrenia (Gómez-Pilar et al., 2017). Es razonable pensar que las inconsistencias en los resultados vengan en buena medida determinadas por la variabilidad en las técnicas de registro utilizadas en los estudios. Un ejemplo de esta falta de consistencia se refleja claramente en la investigación conducida por (Skudlarski et al., 2010), en dicho estudio se construyeron mapas conectivos anatómicos y funcionales para 27 pacientes con esquizofrenia y 27 controles, después de comparar el grado de coherencia entre las matrices de conectividad anatómicas y funcionales en las muestras, una de las principales conclusiones a las que los investigadores llegan es la baja correspondencia entre técnicas arrojada por los resultados.

Una de las posibles explicaciones para la ausencia de relaciones significativas entre los síntomas positivos y las alteraciones en los parámetros conectivos en nuestro estudio y en gran parte de la literatura precedente podría venir determinada por el mayor grado de dependencia de este tipo de manifestaciones de los factores de regulación química. Hay motivos suficientes en la bibliografía para asociar las desregulaciones en las vías dopaminérgicas con la instauración de síntomas positivos en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia (Seeman y Kapur, 2000). Dada la mediación de estos factores químicos sobre los síntomas positivos parece razonable asumir que su presencia pudiera tener más que ver con estos factores que con las propiedades conectivas de la red. En relación a esto (Kapur, 2003) propuso que la liberación desordenada de dopamina mesostriatal resultaba en una atribución excesiva de significado y valor motivacional a situaciones ambientales de escasa relevancia. Estas experiencias fueron ya definidas por Jasper de la siguiente forma "hay algún cambio que envuelve todo con una luz sutil, penetrante y extrañamente incierta" (Howes y Nour, 2016).

Otra explicación viene dada por las teorías cognitivas de la psicosis, desde esta perspectiva las experiencias traumáticas pueden provocar en los pacientes un estilo de pensamiento pesimista externo (Garety et al., 2001), esto, puede provocar un análisis de las experiencias novedosas en términos de amenaza, lo cual puede expresarse a través de síntomas positivos como delirios o alucinaciones. Por extensión, cuando la

prominencia se atribuye erróneamente a representaciones internas y acciones autogeneradas, estos fenómenos pueden interpretarse como generados externamente y potenciar la sobreactivación del sistema dopaminérgico. Todo lo anteriormente expuesto apunta a que la existencia de una mayor inestabilidad de los síntomas positivos en esquizofrenia se asocia a una hiperliberación dopaminérgica y que esta descompensación podría no reflejarse en un cambio en las características de la red funcional, además, la mayor incidencia del tratamiento farmacológico sobre los síntomas positivos podría provocar también una atenuación de los mismos, lo cual dificulta el estudio de sus relaciones con los parámetros cerebrales y explica la ausencia de relaciones encontradas.

4.4. Asociación entre alteraciones conectivas y rendimiento cognitivo.

En la literatura actual puede encontrarse evidencia fundamentada de la interacción entre alteraciones en parámetros conectivos como los estudiados en la presente tesis y alteraciones en las capacidades cognitivas de pacientes diagnosticados con esquizofrenia (Argyelan et al., 2014; Repovš et al., 2011).

Como se explicó en el apartado de métodos, los análisis de regresión se realizaron sobre la muestra total del estudio, es decir, en el grupo de esquizofrenia, trastorno bipolar y controles sanos. El objetivo por tanto fue determinar en qué medida la configuración de los parámetros que se mostraron alterados en el grupo de pacientes diagnosticados de esquizofrenia predice el rendimiento en los diferentes dominios cognitivos evaluados en la muestra total.

Los resultados muestran relaciones significativas entre los parámetros mundo pequeño, coeficiente de agrupación y longitud de camino y el rendimiento de los participantes en la mayor parte de dominios cognitivos evaluados mediante la escala BACS: memoria verbal, habilidad motora, fluidez verbal, velocidad de procesamiento y resolución de problemas.

Se identificó una relación directa significativa del parámetro mundo pequeño con los dominios fluencia verbal, velocidad de procesamiento y función ejecutiva. El parámetro coeficiente de agrupación se asoció de forma inversa con el dominio memoria verbal. Por último, el parámetro longitud de camino se asoció de manera inversa con el rendimiento de los participantes en la prueba TMT-A y el dominio velocidad motora.

El estudio de los patrones de alteración cognitiva en síndromes como la esquizofrenia o el trastorno bipolar ha suscitado en los últimos años un creciente interés. Concretamente en esquizofrenia, evidencias como el hecho de que un bajo cociente intelectual sea un factor de riesgo para la enfermedad, que el deterioro cognitivo suele preceder al inicio de la psicosis o que la disminución del rendimiento cognitivo continúe después del inicio de la condición (Kahn y Keefe, 2013) han propiciado que una buena parte de la comunidad científica sitúe al déficit cognitivo como un elemento central de este síndrome. Uno de los motivos que explican el exponencial aumento de los estudios en torno a la cognición en esquizofrenia ha venido dado por la sofisticación de los estudios mediante técnicas de neuroimagen. Los avances técnicos en este campo han propiciado una convergencia renovada entre la neurociencia cognitiva y la ciencia de redes que resulta prometedora para el avance en la comprensión etiológica de la esquizofrenia (Petersen y Sporns, 2015). Los resultados de algunos estudios con técnicas de imagen EEG, RMf o magnetoencefalografía (MEG) sugieren que las redes cerebrales conectadas de manera más eficiente favorecen un mejor rendimiento cognitivo en personas sanas (Douw et al., 2011) y que esta eficiencia conectiva se ve alterada en esquizofrenia (Alexander-Bloch et al., 2010; Hinkley et al., 2010; Phang et al., 2019; Sigmundsson et al., 2001). El estudio de la conectividad funcional en estado de reposo por medio de estas técnicas ha generado en las últimas décadas un importante avance para la comprensión de las relaciones que se establecen entre las fluctuaciones intrínsecas en la actividad neuronal y el rendimiento cognitivo (Sheffield y Barch, 2016).

En el presente trabajo se han obtenido resultados consistentes con la hipótesis planteada al respecto del vínculo entre cognición y parámetros conectivos. Los análisis de regresión realizados señalan una relación positiva significativa entre el parámetro MP basal y el rendimiento en la tarea de fluidez verbal (FV) medida a través de la escala BACS.

Las tareas de fluidez verbal cuantifican la capacidad de generación de palabras en los sujetos en base a un criterio dado (Rodríguez-Lorenzana et al., 2020). Este dominio cognitivo, se ha reportado como uno de los más alterados en algunos pacientes diagnosticados de esquizofrenia (Gold et al., 2002; Keefe et al., 2005) y parece ser un adecuado predictor longitudinal para resultados funcionales y clínicos (Ojeda et al., 2016). Este tipo de pruebas han sido tradicionalmente una de las medidas más utilizadas para la identificación de alteraciones cognitivas después de un daño neurológico ya que

implican exploración y recuperación asociativa de palabras en base a criterios fonológicos o semánticos (Henry y Crawford, 2005).

Teniendo en cuenta el rol de la fluidez verbal sobre no solo la organización eficiente de la recuperación verbal y el recuerdo, sino también sobre la autoiniciación e inhibición de respuestas inapropiadas, este dominio cognitivo puede ser considerado un marcador tanto para el desarrollo de procesos asociativos como para el de habilidades estratégicas (Egan et al., 2001; Elvevåg et al., 2002).

Como se expuso con anterioridad, nuestros resultados vinculan la actividad de base en el parámetro MP con un mejor rendimiento en la medida de fluencia verbal. Esto implicaría que el adecuado funcionamiento de este parámetro (que indica un correcto balance entre segregación e integración de la red) favorece el rendimiento de los pacientes en una tarea cognitiva que requiere de este tipo de configuración de red, es decir, niveles de activación adecuados en grupos neuronales implicados en el acceso a la información (segregación) y capacidad de acceso rápido a otras redes implicadas en el procesamiento (integración). Del mismo modo, la actividad ineficaz de este parámetro, manifestada a través de niveles reducidos en estado de reposo podría ser consecuente con una alteración electrofisiológica de carácter patológico que interfiriera con el desempeño cognitivo en este dominio. El primer objetivo de esta tesis fue identificar patrones de conectividad funcional en los diferentes grupos que formaron a muestra. Los resultados mostraron que los pacientes presentaban niveles de actividad diferentes en el parámetro MP cuando eran comparados con los controles. Teniendo en cuenta que los resultados en este último objetivo apuntan a la asociación entre valores de normalidad en el parámetro MP y mejores puntuaciones en la prueba de fluidez verbal, nuestros resultados coinciden con la evidencia reportada en estudios precedentes que indica una reducción en la fluidez verbal en pacientes diagnosticados de esquizofrenia (Krukow et al., 2017). Las redes con arquitectura de mundo pequeño se caracterizan por una combinación de agrupamiento local fuerte y una corta longitud de camino característico (Micheloyannis et al., 2006). Este tipo de organización, común en los cerebros de mamíferos, es considerada la organización más eficiente para la realización de tareas cognitivas (Stam, 2004), puesto que representa un término medio entre las redes aleatorias y las redes regulares (Shim et al., 2014) y está altamente organizada en estado de reposo (Raichle y Snyder, 2007). En esquizofrenia, pese a que varios estudios han mostrado este tipo de configuración en los cerebros de los pacientes (Bassett et al., 2008; Hilgetag y Goulas, 2016; Rubinov y Bullmore, 2013), el análisis de la

organización funcional de la red mediante modalidades de imagen como EEG, fMRI o MEG apunta a la posibilidad de una mayor tendencia a la aleatorización (Bassett et al., 2008; Ma et al., 2012; Rubinov et al., 2009) y la falta de eficiencia (Lynall et al., 2010) frente a controles. Esto se traduce generalmente en índices MP más bajos en esquizofrenia (Liu et al., 2008; Ma et al., 2012).

A día de hoy sabemos que las redes de mundo pequeño facilitan la generación tasas de procesamiento de información en mayor medida que las configuraciones aleatorias (Simard et al., 2004). Nuestros resultados muestran que los valores MP son más bajos en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia, cosa que no ocurre en la muestra bipolar y que esta reducción en el parámetro se asocia a un peor rendimiento en la prueba de fluencia verbal. Los resultados obtenidos confirman los hallazgos precedentes ya mencionados y se suman al ya de por sí amplio cuerpo de literatura que apunta a la existencia de una conectividad funcional anormal en las redes de mundo pequeño en estado de reposo que interfiere con el rendimiento cognitivo en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

Se encontró la misma tendencia de asociación entre el índice MP y la sub-escala de la prueba BACS para velocidad de procesamiento (VP), es decir, niveles MP en estado de reposo más altos se asociaron con mejores puntuaciones de los participantes en este parámetro. Las alteraciones en la velocidad de procesamiento han mostrado ser, al igual que la fluencia verbal uno de los dominios más prevalentes en la población esquizofrénica (Knowles et al., 2010). Los pacientes con esquizofrenia exhiben habitualmente dificultades a la hora de procesar información novedosa de forma rápida y eficiente, además, las alteraciones en este dominio pueden incidir sobre el correcto funcionamiento de otras operaciones cognitivas, como la codificación y la recuperación (Kalkstein et al., 2010). Entre otras interacciones, la velocidad de procesamiento ha mostrado contribuir al rendimiento óptimo de la fluencia verbal (Troyer et al., 1998), por tanto, no es sorprendente que en nuestros resultados un mejor rendimiento en ambos dominios se asocie con valores más altos en el mismo parámetro (MP).

Se identificó una última asociación entre el parámetro MP y los dominios cognitivos con la misma tendencia observada en los parámetros anteriores. Valores más altos en el parámetro MP predijeron mejores puntuaciones en la función ejecutiva, evaluada mediante la Torre de Londres (TL). Esta prueba, desarrollada por Shallice y McCarthy

permite identificar alteraciones en la planificación y ofrece una medida del funcionamiento adecuada en términos psicométricos para lo que denominamos función ejecutiva (Krikorian et al., 1994; Schnirman et al., 1998). La función ejecutiva (FE), se ha definido como un dominio que determina la capacidad para analizar el contexto y las reglas de manera flexible con el fin de generar comportamientos orientados a metas (Banich, 2009). Este dominio, que incluye además de la capacidad de planificación funciones como la atención dirigida, codificación de representaciones mentales o inhibición, depende en gran medida de la integridad del lóbulo frontal (Eisenberg y Berman, 2010). Puesto que el rendimiento en los dominios tanto de fluidez verbal como de velocidad de procesamiento han demostrado estar ligados a la integridad de la FE (Piras et al., 2019) las relaciones identificadas en nuestros resultados entre las medidas de MP y estos tres parámetros cognitivos podrían ser indicativas de la dependencia más directa de estos a un mismo patrón de organización conectiva, representada este caso por la configuración de mundo pequeño de las redes en estado basal.

Por otro lado, las alteraciones en la FE parecen guardar una relación muy directa con la presencia de síntomas negativos (Bagny et al., 2013). En nuestros resultados, como se expuso en el apartado se identifica también esta relación, concretamente encontramos que el aplanamiento afectivo aumenta conforme se reducen los índices MP. Una posible explicación para esto fue propuesta por (Frith, 2014). Frith planteó que la generación de planes de acción es dependiente de la actividad de la función ejecutiva y estos planes se traducen más tarde en intenciones voluntarias que pasan a ser acciones. Para el autor, el desarrollo de síntomas negativos podría estar mediado por la dificultad para transformar planes en intenciones voluntarias, hecho que desde nuestro planteamiento podría evidenciarse a través de índices MP más bajos en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. En esta misma línea, se puede establecer una relación entre la disfunción ejecutiva y los resultados derivados de la aplicación de la prueba BACS.

Es interesante que, los valores más altos en MP predijesen mejores puntuaciones en los tres dominios cognitivos que mostraron asociación con este parámetro.

FV, VP y TL requieren para su funcionamiento óptimo de una selección adecuada entre alternativas competidoras, por tanto, la asociación encontrada podría señalar una dependencia más directa de estas funciones cognitivas de una correcta configuración cerebral en redes de mundo pequeño, por lo que consideramos que es importante que esta relación se explore en profundidad en futuros trabajos.

El conjunto de resultados obtenidos en la relación entre el parámetro MP y los dominios cognitivos están en consonancia con los reportados por la literatura precedente y apoyan la posibilidad de que la organización funcional del cerebro en estado de reposo se relacione con la cognición y que una mayor actividad del parámetro MP en este estado se asocie al aumento en el rendimiento de varios dominios cognitivos (Kambeitz et al., 2016).

Además, dado que todos los dominios que se asociaron con el parámetro MP requieren de un adecuado funcionamiento ejecutivo, es razonable pensar que los resultados obtenidos para este parámetro puedan ser al menos parcialmente explicados por alteraciones en las dinámicas conectivas de los lóbulos frontales, como apuntan recientes revisiones sobre el tema (Sheffield y Barch, 2016).

Nuestros resultados muestran también una asociación entre índices LC más altos y un peor rendimiento en la tarea de velocidad de ejecución o velocidad motora. Las alteraciones motoras han sido descritas con asiduidad en esquizofrenia (Boks et al., 2000; Schröder et al., 1991), siendo la velocidad motora una de las más prevalentes (Chih-Ken et al., 2018). Estudios llevados a cabo mediante la utilización de diferentes técnicas de imagen como tomografía por emisión de positrones (TEP) o fMRI han señalado con anterioridad alteraciones en la conectividad funcional entre territorios subcorticales y áreas vinculadas al funcionamiento motor como son la corteza sensoriomotora (CS) o el área motora suplementaria (AMS). Se ha propuesto que una activación disminuida en estos territorios (Giraldo-Chica y Woodward, 2017; Guenther et al., 1994; Krukow et al., 2018; Magioncalda et al., 2020), podría guardar relación con la patogenia de la enfermedad.

Se define a la longitud de ruta característica como el promedio de ruta más corta entre dos nodos (Van Den Heuvel et al., 2008). De esta forma, una longitud total de la ruta corta demuestra que los nodos de la misma subred y la de diferentes subredes están unidos por enlaces cortos (Watts y Strogatz, 1998), entendiéndose que esta característica de la red facilita la transferencia de comunicación eficiente entre regiones adyacentes y una transferencia de información optimizada entre regiones distales (Van Den Heuvel et al., 2008).

En nuestros resultados, los valores LC más altos (y por tanto longitudes de ruta también mayores) asociados a un peor rendimiento en la velocidad de procesamiento motor apoyan la importancia de este parámetro para la correcta realización de tareas cognitivas que requieren la integración de diferentes niveles de procesamiento. Esta necesidad de integración puede ser especialmente demandante en la realización de tareas motoras ya en ellas el sujeto requiere de una transición rápida entre pensamiento y acción. Las disfunciones motoras sutiles, típicas de la esquizofrenia, que se manifiestan como signos neurológicos menores y/o tiempos de reacción lentos (Andreasen et al., 1999) podrían ser por tanto un reflejo de las dificultades de integración manifestadas por la presencia de longitudes de ruta más largas en esquizofrenia. Desde un punto de vista teórico, estos signos podrían ser consecuencia de alteraciones oscilatorias mediadas por las desregulaciones inhibitorias identificadas en la enfermedad (González-Burgos y Lewis, 2012). Es importante recordar en este punto que el procesamiento cognitivo depende en buena medida de la precisión del transporte de la información en términos espaciales y temporales entre y dentro de diferentes regiones cerebrales (Varela et al., 2001). Los hallazgos obtenidos en este campo de estudio sugieren que los mecanismos inhibitorios podrían tener un rol fundamental para la formación de agrupaciones neurales subyacentes a la organización perceptiva (Silverstein y Keane, 2011) y su desregulación podría contribuir negativamente en el rendimiento cognitivo (Schmidt-Wilcke et al., 2018).

Por otra parte, se encontró una relación de dependencia entre el rendimiento en la tarea de memoria verbal (MV) y los índices CA. A medida que estos valores de agrupación aumentaban menor fue el rendimiento de los participantes en la sub categoría de la prueba BACS para memoria verbal. . La memoria verbal es otro de los dominios más alterados en algunos pacientes diagnosticados de esquizofrenia (Guimond et al., 2016; Lewis y González-Burgos, 2006). Se ha demostrado que los pacientes exhiben notables dificultades para recordar información verbal (Libby et al., 2013), siendo las interrupciones en los procesos de codificación y recuperación de información lingüística una de las causas propuestas para la génesis cognitiva de dicha problemática (Cirillo y Seidman, 2003). A nivel funcional, varios estudios realizados mediante diferentes técnicas de neuroimagen apuntan a la presencia de interrupciones en redes vinculadas a la corteza prefrontal y el lóbulo temporal medial como origen de las dificultades en la recuperación de información lingüística (Brébion et al., 1997; Guimond et al., 2017;

Kubota et al., 2005; Spence et al., 2000; Vandavelde et al., 2018). La relación predictiva encontrada en nuestros resultados, que vincula un mayor índice CA a peores resultados en la prueba de fluidez verbal, sugiere que el rendimiento en este dominio podría estar supeditado al nivel de segregación funcional que muestran las redes en estado basal. Dicho de otro modo, es posible que un exceso de segregación en estado de reposo interfiera con el rendimiento en las pruebas de memoria verbal. Esto es coherente con los resultados obtenidos en el primer objetivo de esta tesis. Las personas diagnosticadas con esquizofrenia mostraron índices CA significativamente más altos, por tanto, es razonable asumir que una menor segregación basal en estado de reposo favorece el rendimiento en tareas que impliquen fluidez verbal. Trabajos precedentes apuntan en esta misma dirección, un ejemplo de ello es el estudio dirigido por (Yu et al., 2011), realizado mediante RMf en una muestra de 19 pacientes esquizofrénicos donde se hallaron mayores niveles de agrupación en pacientes. Otros estudios sin embargo no encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles en los niveles de agrupación utilizando técnicas de magnetoencefalografía (Rutter et al., 2013), la discrepancia entre estudios es tal que incluso hay un trabajo que ofrece resultados opuestos. En una muestra compuesta por 28 pacientes con esquizofrenia y 28 controles (Ma et al., 2012) informaron mediante RMf de niveles de agrupación más bajos en pacientes. Al igual que ocurre en apartados anteriores, los estudios con los que se comparan los resultados emplearon técnicas de registro y/o análisis diferentes, por tanto, debemos ser prudentes a la hora de compararlos juntos.

Existe sin embargo un trabajo anterior desarrollado por el grupo de investigación en el que se enmarca esta tesis que utilizando las mismas metodologías de registro y análisis encontró asociaciones significativas entre niveles de segregación basal aumentados y un peor rendimiento cognitivo en el grupo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia (Gómez-Pilar et al., 2017). El hecho de que se encontraran relaciones similares en dos estudios independientes con muestras diferentes refuerza la idea de la existencia de una relación entre la presencia de una red hipersegregada en estado de reposo y la manifestación de alteraciones cognitivas asociadas.

En el desarrollo de este apartado se han descrito las relaciones identificadas entre diferentes parámetros conectivos y los dominios cognitivos evaluados mediante la prueba BACS, todos ellos se relacionaron con alguno de los parámetros estudiados. No obstante, la memoria de trabajo (MT), uno de los dominios evaluados por la prueba

BACS no mostró relación significativa alguna con ninguno de los parámetros estudiados. La memoria de trabajo se ha definido como un sistema encargado de mantener información importante disponible durante un corto período de tiempo (Park et al., 1995). La evidencia acumulada sitúa a los déficits en la MT como una característica central de la esquizofrenia (Breton et al., 2011; Chan et al., 2006; Cohen y Servan-Schreiber, 1992), sin embargo, la base etiológica de estos déficits genera aún muchas controversias (Van Snellenberg et al., 2016). La mayoría de las pruebas neuropsicológicas que se utilizan para hipotetizar el funcionamiento de la MT no fueron diseñadas para evaluar este dominio en sí mismo y por tanto hay dudas respecto a que función/es están realmente cuantificando (Lee y Park, 2005). Esto, junto al limitado tamaño de nuestra muestra, podría explicar que una posible alteración de los procesos neurofisiológicos relacionados con la memoria de trabajo no se refleje en ninguno de los parámetros estudiados.

Por último se identificó al parámetro LC como un buen predictor del rendimiento de los participantes en la parte A de la prueba Trail Making Test. Esta prueba, compuesta de dos partes, evalúa funciones cognitivas como la velocidad de procesamiento, la alternancia de secuencias, la flexibilidad cognitiva, la búsqueda visual, el rendimiento motor y el funcionamiento ejecutivo (Mahurin et al., 2006; Szöke et al., 2005; Wölwer y Gaebel, 2002). El Trail Making Test ha sido una herramienta frecuente en el estudio del rendimiento cognitivo disfuncional en esquizofrenia (Periáñez et al., 2007) debido a la sensibilidad mostrada para identificar alteraciones en el procesamiento atencional, ejecutivo y la velocidad motora (Laere et al., 2018). El rendimiento en la parte A del test depende principalmente de la búsqueda visual y la velocidad psicomotora, mientras que la parte B se ha vinculado más habitualmente al control ejecutivo (Reitan y Wolfson, 1995). El parámetro LC informa del grado de longitud en que los nodos de una misma subred y de diferentes subredes están conectados (Watts y Strogatz, 1998), las longitudes de ruta cortas informan de altos niveles de eficiencia de comunicación global (Latora y Marchiori, 2003) y se ha sugerido que la presencia de regiones centrales altamente conectadas median en su configuración (Van Den Heuvel et al., 2008). Esto asegura un adecuado transporte y procesamiento de la señal y logra un equilibrio entre máxima eficiencia de comunicación y un cableado mínimo (Grigorov, 2005).

Los resultados mostraron que índices más altos en este parámetro (rutas más largas) se relacionaron con un peor rendimiento en la parte A del TMT (representado por mayores

tiempos de ejecución). Como se señaló con anterioridad se ha vinculado a la parte A del TMT con el rendimiento en el dominio de velocidad motora, al igual que esta, la subcategoría del BACS que evalúa ese mismo dominio mostró la misma relación con el parámetro LC, lo cual pone de manifiesto la relevancia de la integración funcional para el rendimiento en pruebas que involucran el funcionamiento de la velocidad motora. En esquizofrenia, pese a identificarse una mayor agrupación en estado basal, se ha informado también de una menor densidad de conexiones en lo que denominamos hubs o nodos concentradores (Bassett et al., 2008; Zhang et al., 2012). La reducción de nodos concentradores es una de las posibles explicaciones para la presencia de índices LC aumentados en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia de este estudio así como para la asociación entre mayores valores en LC y peores resultados en el TMT- A.

Tomados en conjunto, consideramos que los resultados obtenidos en este apartado sugieren que el rendimiento en diferentes dominios cognitivos se ve influenciado por la actividad conectiva del cerebro en estado de reposo. Concretamente hemos informado de una asociación entre un aumento en los valores MP y un mejor rendimiento en los dominios FV, VP y FE, una relación inversa entre CA y MV y una relación en esta misma dirección entre LC y VM y TMT A.

4.5. Limitaciones y futuras líneas de investigación

En líneas generales las hipótesis planteadas al inicio de esta tesis se han confirmado, sin embargo, como se expondrá a continuación, hay una serie de limitaciones que conviene señalar:

- En primer lugar, todos los participantes en este estudio recibieron medicación antipsicótica durante las evaluaciones. Pese a que los análisis de regresión realizados apuntan a la no relación entre las dosis de medicación y las variables estudiadas, no nos fue posible realizar cálculos de las dosis acumuladas de antipsicóticos y como consecuencia, no podemos descartar el posible efecto del tratamiento prolongado sobre la conectividad funcional de los pacientes.
- Por otra parte, el número de participantes en este trabajo fue menor al

esperado en un inicio, un tamaño de muestra más grande hubiera aumentado el poder del estudio y podría haber ayudado a identificar alteraciones más confiables en la conectividad cerebral de los pacientes, especialmente en el grupo de bipolares, donde solo pudimos acceder a una muestra de 12 sujetos. Esta limitación ha podido tener una especial incidencia en las comparaciones realizadas entre los grupos de pacientes diagnosticados de esquizofrenia de Ecuador y España (n=24) y (n=22) respectivamente, y pudo ser una de las circunstancias que contribuyeron a las diferencias encontradas entre los parámetros conectivos de ambas poblaciones. No obstante, a pesar de este inconveniente y pese a que las diferencias alcanzaron niveles de significación estadística, la tendencia mostrada por los datos en la población ecuatoriana fue consistente con la identificada en estudios precedentes realizados sobre poblaciones similares en otros países. La heterogeneidad inherente al síndrome, que ha sido discutida en varios apartados de esta tesis podría también haber contribuido a la presencia de estas diferencias.

- Otra limitación y posible crítica a este trabajo viene determinada por la técnica de registro fisiológico utilizada, el EEG ha demostrado ser una herramienta adecuada en términos de resolución temporal, sin embargo, a consecuencia de la escasa sensibilidad demostrada para captar actividad neural en estructuras profundas subcorticales, podría no ser la técnica más adecuada para el estudio de la distribución espacial de la actividad neurofisiológica (Parra-Bolaños, 2015). Esta limitación podría corregirse mediante la utilización de RMf, la cual permite obtener información más precisa en términos de resolución espacial, sin embargo, al igual que el EEG tiene limitaciones, en este caso, la pobre resolución temporal (Parra-Bolaños, 2015). Teniendo en cuenta esto, la utilización simultánea de estas dos técnicas hubiera sido ideal para la consecución de esta tesis, sin embargo, las limitaciones logísticas y técnicas hicieron inviable esta posibilidad. Futuras investigaciones que estudien la desorganización cerebral en ESQ deberían utilizar ambas técnicas de registro de manera simultánea.
- Para la evaluación del rendimiento cognitivo se utilizaron las pruebas BACS y TMT. Si bien estas pruebas han demostrado una adecuada sensibilidad para el estudio de las alteraciones cognitivas en esquizofrenia (Periáñez et al.,

2007; Segarra et al., 2011), futuros estudios podrían contemplar la posibilidad de utilizar instrumentos de evaluación más completos como por ejemplo la prueba MATRICS.

- El método de selección de la muestra para el grupo control se realizó mediante contactos de los estudiantes y el personal de investigación de la universidad de Las Américas. Este tipo de reclutamiento pudo provocar la inclusión en el estudio de personas con un mayor nivel funcional y/o una mayor motivación.
- En este estudio se utilizó un diseño transversal, sin embargo, sabemos que las características dinámicas de la conectividad cerebral tienden a fluctuar en el tiempo mediadas entre otros, por factores como el tratamiento psicoterapéutico, cognitivo o farmacológico. Futuras investigaciones deberían explorar la relación que se produce entre estos tratamientos clínicos y los cambios en la dinámica conectiva desde un enfoque longitudinal.
- Finalmente, las alteraciones de los patrones de conectividad estudiados en la presente tesis se han identificado también en otras patologías tales como Alzheimer, Parkinson, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) (Ji et al., 2019; Stam et al., 2007; Wang et al., 2009). Sería interesante que estudios futuros realizaran análisis comparativos entre los patrones de alteración de parámetros conectivos en estas patologías y la esquizofrenia con el fin de identificar elementos diferenciales.
- En resumen, a pesar de la posible influencia e interés de los puntos anteriormente reflejados para la consecución de este estudio, su abordaje no fue posible debido por un lado a la decisión de centrarnos en la comprobación de las hipótesis de partida, y por otro, a la necesidad de limitar la complejidad resultante de su inclusión para este trabajo.

Para superar las limitaciones anteriormente descritas se sugiere que futuros estudios tomen en cuenta las siguientes recomendaciones: 1) aumentar el volumen muestral de los grupos participantes en el estudio; 2) incorporar evaluaciones simultáneas de RMf para mejorar el estudio de los parámetros neurofisiológicos; 3) incluir otros paradigmas cognitivos en el registro de la actividad EEG; 4) estudiar la desorganización de la actividad cortical sana y

patológica en las diferentes bandas de frecuencia; 5) analizar el comportamiento longitudinal de los parámetros estudiados, durante el tratamiento psicoterapéutico, cognitivo y farmacológico; y 10) analizar y comparar con la esquizofrenia la alteración de los parámetros estudiados en diferentes entidades neurológicas y psiquiátricas.

5. Conclusiones

- C1. En primer lugar, como se esperaba se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en varios de los parámetros conectivos estudiados, concretamente se identificaron valores aumentados en los pacientes esquizofrénicos en los parámetros coeficiente de agrupación global, longitud de camino, fuerza de conectividad y modulación de la fuerza de conectividad y valores disminuidos frente a los controles en el parámetro mundo pequeño.
- C2. Los pacientes ecuatorianos y españoles mostraron patrones de alteración en los mismos parámetros conectivos. Las diferencias en estas medidas no fueron explicadas por variables tales como la edad o el nivel educativo de los participantes al hallarse suficientemente balanceadas.
- C3. Los parámetros de conectividad cerebral en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia se asociaron a los síntomas negativos, concretamente se identificaron correlaciones positivas entre la longitud de la ruta y aplanamiento emocional y fuerza de conectividad y anhedonia y correlaciones negativas entre el índice mundo pequeño y aplanamiento emocional. En los pacientes diagnosticados de trastorno bipolar se identificó una relación inversa entre la modulación de la fuerza de conectividad y la abulia.
- C4. En nuestra muestra el parámetro Mundo Pequeño basal mostró ser un buen predictor de rendimiento en los dominios fluidez verbal, velocidad de procesamiento y función ejecutiva. El parámetro longitud de camino por su parte predijo la variable velocidad ejecución y el coeficiente de agrupación lo hizo con el dominio memoria verbal.

Bibliografía

- Achard, S. y Bullmore, E. (2007). Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks. *PLoS Computational Biology*, 3(2), e17.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030017>
- Alexander-Bloch, A. F., Gogtay, N., Meunier, D., Birn, R., Clasen, L., Lalonde, F., Lenroot, R., Giedd, J. y Bullmore, E. T. (2010). Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(147), 1-16.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00147>
- American Psychiatry Association. (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-V*. Editorial Médica Panamericana.
- Andreasen, N., Flaum, M., Swayze, V. W., Tyrrell, G. y Arndt, S. (1990). Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia: A Critical Reappraisal. *Archives of General Psychiatry*, 47(7), 615–621.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810190015002>
- Andreasen, N. C., Nopoulos, P., O’Leary, D., Miller, D., Wassink, T. y Flaum, M. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: Cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biological Psychiatry*, 46(7), 908–920.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00152-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00152-3)
- Argyelan, M., Ikuta, T., DeRosse, P., Braga, R. J., Burdick, K. E., John, M., Kingsley, P., Malhotra, A. y Szeszko, P. (2014). Resting-state fMRI connectivity impairment in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 100–110.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbt092>
- Artieda, J., Alegre, M., Valencia, M., Urrestarazu, E., Pérez-Alcázar, M., Nicolás, M., López Azcárate, J. y Iriarte, J. (2009). Oscilaciones cerebrales: papel fisiopatológico y terapéutico en algunas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(3), 45-60.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000600004&lng=es&tlng=es.

- Bachiller, A., Díez, A., Suazo, V., Domínguez, C., Ayuso, M., Hornero, R., Poza, J. y Molina, V. (2014). Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(6), 533–543. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0488-6>
- Bachiller, A., Lubeiro, A., Díez, Á., Suazo, V., Domínguez, C., Blanco, J., Ayuso, M., Hornero, R., Poza, J. y Molina, V. (2015). Decreased entropy modulation of EEG response to novelty and relevance in schizophrenia during a P300 task. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(6), 525–535. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0525-5>
- Bagney, A., Rodriguez-Jimenez, R., Martínez-Gras, I., Sanchez-Morla, E. M., Santos, J. L., Jimenez-Arriero, M. A., Lobo, A., McGorry, P. y Palomo, T. (2013). Negative Symptoms and Executive Function in Schizophrenia: Does Their Relationship Change with Illness Duration? *Psychopathology*, 46(4), 241–248. <https://doi.org/10.1159/000342345>
- Banich, M. (2009). Executive Function: the search for an integrated account. *Current Directions in Psychological Science*, 18(2), 89–94. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01615.x>
- Bartos, M., Vida, I. y Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 45–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2044>
- Bassett, D. y Bullmore, E. (2017). Small-World Brain Networks Revisited. *Neuroscientist*, 23(5), 499–516. <https://doi.org/10.1177/1073858416667720>
- Bassett, D., Bullmore, E., Verchinski, B., Mattay, V., Weinberger, D. y Meyer-Lindenberg, A. (2008). Hierarchical organization of human cortical networks in health and Schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 28(37), 9239–9248. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1929-08.2008>
- Bates, A., Kiehl, K., Laurens, K. y Liddle, P. (2009). Low-frequency EEG oscillations associated with information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 115(2-3), 222-230. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.036>
- Berner, P., Gabriel, E., Katschnig, H., Kieffer, W., Koehler, K. y Lenz, G. (2010). Diagnostic Criteria for Functional Psychoses Second Edition. *Cambridge*

- University Press. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511663208>
- Blum, B. y Mann, J. (2002). The GABAergic system in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(2), 159–179.
<https://doi.org/10.1017/S1461145702002894>
- Boks, M., Russo, S., Knegtering, R. y Van Den Bosch, R. J. (2000). The specificity of neurological signs in schizophrenia: A review. *Schizophrenia Research*, 43(2–3), 109–116. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00145-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00145-0)
- Bora, E., Yucel, M. y Pantelis, C. (2010). Cognitive Impairment in Schizophrenia and Affective Psychoses: Implications for DSM-V Criteria and Beyond. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 36–42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp094>
- Brébion, G., Amador, X., Smith, M. J. y Gorman, J. M. (1997). Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27(2), 383–393.
<https://doi.org/10.1017/S0033291796004448>
- Breton, F., Planté, A., Legauffre, C., Morel, N., Adès, J., Gorwood, P., Ramoz, M. y Dubertret, C. (2011). The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia*, 49(2), 203–208. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.019>
- Brown, A. y Lau, F. (2016). A Review of the Epidemiology of Schizophrenia. In *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 23, 17–30. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800981-9.00002-X>
- Bueno-Junior, L. S., Simon, N. W., Wegener, M. A. y Moghaddam, B. (2017). Repeated Nicotine Strengthens Gamma Oscillations in the Prefrontal Cortex and Improves Visual Attention. *Neuropsychopharmacology*, 42(8), 1590–1598.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.15>
- Bullmore, E. y Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 186–198.
<https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Buzsáki, G. y Wang, X. (2012). Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), 203–225. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150444>
- Carruthers, S., Van Rheenen, T., Gurvich, C., Sumner, P. y Rossell, S. (2019).

- Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and narrative synthesis. *Bioscience and Biobehavioral Reviews*, 107, 252-278. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm062>
- Cea-Cañas, B., Gomez-Pilar, J., Núñez, P., Rodríguez-Vázquez, E., de Uribe, N., Díez, Á., Pérez-Escudero, A. y Molina, V. (2020). Connectivity strength of the EEG functional network in schizophrenia and bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 98. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109801>
- Chan, R., Chen, E. y Law, C. (2006). Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naïve schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82(1), 51–64. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.020>
- Chattopadhyaya, B. y Di Cristo, G. (2012). GABAergic circuit dysfunctions in neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 3(51), 1-9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00051>
- Chih-Ken, C., Chun-Yi, L., Yu, L., Chi-Fa, H., Yu-Chi, H., Sheng-Yu, L., Ming-Chyu, H., Mian-Yoon, C., Yi-Chih, C. y Liang-En, W. (2018). Could schizoaffective disorder, schizophrenia and bipolar I disorder be distinguishable using cognitive profiles? *Psychiatry Research*, 266, 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.062>
- Cho, R., Konecky, R. y Carter, C. (2006). Impairments in frontal cortical γ synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(52), 19878–19883. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609440103>
- Cirillo, M. A. y Seidman, L. (2003). Verbal Declarative Memory Dysfunction in Schizophrenia: From Clinical Assessment to Genetics and Brain Mechanisms. *Neuropsychology Review*, 13, 43–77. <https://doi.org/10.1023/A:1023870821631>
- Clark, L. A. (1987). Mutual relevance of mainstream and cross-cultural psychology. *Journal of consulting and clinical psychology*, 55(4), 461–470. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.55.4.461>
- Cohen, J. D. y Servan-Schreiber, D. (1992). Context, Cortex, and Dopamine: A Connectionist Approach to Behavior and Biology in Schizophrenia. *Psychological*

- Review*, 99(1), 45–77. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.99.1.45>
- Coleman, M. J., Levy, D. L., Lenzenweger, M. F. y Holzman, P. S. (1996). Thought disorder, perceptual aberrations, and schizotypy. *Journal of Abnormal Psychology*, 105(3), 469–473. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.105.3.469>
- Daskalakis, Z. J., Fitzgerald, P. B. y Christensen, B. (2007). The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 56(2), 427–442. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.09.006>
- Daviss, S. R. y Lewis, D. A. (1995). Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia: selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. *Psychiatry Research*, 59(1–2), 81–96. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(95\)02720-3](https://doi.org/10.1016/0165-1781(95)02720-3)
- De Jonge, J., Vinkers, C., Hulshoff Pol, H. y Marsman, A. (2017). GABAergic mechanisms in schizophrenia: Linking postmortem and In vivo studies. *Frontiers in Psychiatry*, 8(118), 1-12. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00118>
- Dickerson, F., Schroeder, J., Stallings, C., Origoni, A., Katsafanas, E., Schwienfurth, L., Savage, C., Khushalani, S. y Yolken, R. (2014). A longitudinal study of cognitive functioning in schizophrenia: Clinical and biological predictors. *Schizophrenia Research*, 156(2–3), 248–253. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.019>
- Douw, L., Schoonheim, M., Landi, D., van der Meer, M., Geurts, J., Reijneveld, J., Klein, M. y Stam, C. (2011). Cognition is related to resting-state small-world network topology: An magnetoencephalographic study. *Neuroscience*, 175, 169–177. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.11.039>
- Egan, M., Goldberg, T., Gscheidle, T., Weirich, M., Rawlings, R., Hyde, T., Bigelow, L. y Weinberger, D. (2001). Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(2), 98–107. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01133-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01133-7)
- Eisenberg, D. y Berman, K. (2010). Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 35, 258–277. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.111>
- Elvevåg, B., Fisher, J. E., Gurd, J. M. y Goldberg, T. (2002). Semantic clustering in verbal fluency: Schizophrenic patients versus control participants. *Psychological*

- Medicine*, 32(5), 909–917. <https://doi.org/10.1017/S0033291702005597>
- Fatemi, S., Folsom, T., Reutiman, T. J. y Thuras, P. (2009). Expression of GABAB Receptors Is Altered in Brains of Subjects with Autism. *Cerebellum*, 8(1), 64–69. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0075-3>
- Fell, J., Klaver, P., Lehnertz, K., Grunwald, T., Schaller, C., Elger, C. E. y Fernández, G. (2001). Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nature Neuroscience*, 4(12), 1259–1264. <https://doi.org/10.1038/nn759>
- Fernández-Lavin, A. y Ovando-Shelley, E. (2019). Interpretación de señales usando transformadas wavelet continuas. *IOS Press*, 138-145. <https://doi.org/10.3233/STAL190033>
- Fitzsimmons, J., Kubicki, M. y Shenton, M. E. (2013). Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 26(2), 172–187. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835d9e6a>
- Ford, J., Krystal, J. y Mathalon, D. (2007). Neural synchrony in schizophrenia: from networks to new treatments. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 848-852. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm062>
- Forero, D., Trujillo, M., González-Giraldo, Y. y Barreto, G. (2020). Scientific productivity in neurosciences in Latin America: a scientometrics perspective. *International Journal of Neuroscience*, 130(4), 398-406. <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1692837>
- Freedman, R. (2003). Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 349(18), 1731-1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035458>
- Frith, C. D. (2014). The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia. *Psychology Press*, 1-184. <https://doi.org/10.4324/9781315785011>
- Fryer, S. L., Roach, B. J., Wiley, K., Loewy, R. L., Ford, J. M. y Mathalon, D. (2016). Reduced amplitude of low-frequency brain oscillations in the psychosis risk syndrome and early illness schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 41(9), 2388–2398. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.51>
- Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., Freeman, D. y Bebbington, P. (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychological Medicine*,

- 31(2), 189–195. <https://doi.org/10.1017/S0033291701003312>
- Garver, D. L., Nair, T. R., Christensen, J. D., Holcomb, J., Ramberg, J. y Kingsbury, S. (1999). Atrophic and static (neurodevelopmental) schizophrenic psychoses: Premorbid functioning, symptoms and neuroleptic response. *Neuropsychopharmacology*, 21(1), 82–92. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00138-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00138-9)
- Giraldo-Chica, M. y Woodward, N. D. (2017). Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 180, 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.005>
- Gold, J. M., Goldberg, R. W., McNary, S. W., Dixon, L. B. y Lehman, A. F. (2002). Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *American Journal of Psychiatry*, 159(8), 1395–1402. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.8.1395>
- Gollo, L. L., Mirasso, C. R., Atienza, M., Crespo-Garcia, M. y Cantero, J. L. (2011). Theta Band Zero-Lag Long-Range Cortical Synchronization via Hippocampal Dynamical Relaying. *PLoS ONE*, 6(3), e17756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017756>
- Gómez-Pilar, J., de Luis-García, R., Lubeiro, A., de la Red, H., Poza, J., Núñez, P., Hornero, R. y Molina, V. (2018). Relations between structural and EEG-based graph metrics in healthy controls and schizophrenia patients. *Human Brain Mapping*, 39(8), 3152–3165. <https://doi.org/10.1002/hbm.24066>
- Gómez-Pilar, J., de Luis-García, R., Lubeiro, A., de Uribe, N., Poza, J., Núñez, P., Ayuso, M., Hornero, R. y Molina, V. (2018). Deficits of entropy modulation in schizophrenia are predicted by functional connectivity strength in the theta band and structural clustering. *NeuroImage: Clinical*, 18, 382–389. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.005>
- Gómez-Pilar, J., Lubeiro, A., Poza, J., Hornero, R., Ayuso, M., Valcárcel, C., Haidar, K., Blanco, J. y Molina, V. (2017). Functional EEG network analysis in schizophrenia: Evidence of larger segregation and deficit of modulation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 76, 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.004>

- Gómez-Pilar, J., Poza, J., Bachiller, A., Gómez, C., Molina, V. y Hornero, R. (2015). Neural Network Reorganization Analysis During an Auditory Oddball Task in Schizophrenia Using Wavelet Entropy. *Entropy*, 17(12), 5241–5256.
<https://doi.org/10.3390/e17085241>
- Gómez-Pilar, J., Poza, J., Bachiller, A., Gómez, C., Núñez, P., Lubeiro, A., Molina, V. y Hornero, R. (2018). Quantification of Graph Complexity Based on the Edge Weight Distribution Balance: Application to Brain Networks. *International Journal of Neural Systems*, 28(1), 1–19.
<https://doi.org/10.1142/S0129065717500320>
- Gómez-Pilar, J., Poza, J., Gómez, C., Northoff, G., Lubeiro, A., Cea-Cañas, B., Molina, V. y Hornero, R. (2018). Altered predictive capability of the brain network EEG model in schizophrenia during cognition. *Schizophrenia Research*, 201, 120–129.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.04.043>
- González-Burgos, G. y Lewis, D. (2008). GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: Implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 944–961.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn070>
- González-Burgos, G. y Lewis, D. (2012). NMDA receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 950–957. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs010>
- Gottesman, I. y Gould, T. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Grigorov, M. G. (2005). Global properties of biological networks. *Drug Discovery Today*, 10(5), 365–372. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03369-6](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03369-6)
- Guenther, W., Brodie, J. D., Bartlett, E. J., Dewey, S. L., Henn, F. A., Volkow, N. D., Alper, K., Wolkin, A., Cancro, R. y Wolf, A. P. (1994). Diminished cerebral metabolic response to motor stimulation in schizophrenics: a PET study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 244(3), 115–125.
<https://doi.org/10.1007/BF02191884>
- Guimond, S., Chakravarty, M. M., Bergeron-Gagnon, L., Patel, R. y Lepage, M. (2016).

- Verbal memory impairments in schizophrenia associated with cortical thinning. *NeuroImage: Clinical*, 11, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.12.010>
- Guimond, S., Hawco, C. y Lepage, M. (2017). Prefrontal activity and impaired memory encoding strategies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 91, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.024>
- Hájos, N. y Paulsen, O. (2009). Network mechanisms of gamma oscillations in the CA3 region of the hippocampus. *Neural Networks*, 22(8), 1113–1119. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2009.07.024>
- Hashimoto, T., Volk, D. W., Eggan, S. M., Mirnics, K., Pierri, J. N., Sun, Z., Sampson, A. y Lewis, D. A. (2003). Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 23(15), 6315–6326. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-15-06315.2003>
- He, B., Astolfi, L., Valdes-Sosa, P., Marinazzo, D., Palva, S., Benar, C., Michel, C. y Koenig, T. (2019). Electrophysiological Brain Connectivity: Theory and Implementation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 66(7), 2115–2137. <https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2913928>
- Henry, J. D. y Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10(1), 1–33. <https://doi.org/10.1080/13546800344000309>
- Hernández-Jaramillo, J. y Amórtegui-Osorio, D. (2016). Valencia en pacientes con daño cerebral. *Acta Neurológica Colombiana*, 32(2), 115–121. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482016000200005
- Herrera, F. (1997). Incidencia de esquizofrenia en el hospital psiquiátrico Julio Endara, 1995. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 22(1). http://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/issue/view/90/VOL_22_1
- Hestrin, S. y Galarreta, M. (2005). Electrical synapses define networks of neocortical GABAergic neurons. *Trends in Neurosciences*, 28(6), 304–309. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.04.001>
- Hilgetag, C. C. y Goulas, A. (2016). Is the brain really a small-world network?. *Brain*

Structure and Function, 221(4), 2361–2366. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1035-6>

- Hinkley, L., Owen, J., Fisher, M., Findlay, A., Vinogradov, S. y Nagarajan, S. (2010). Cognitive impairments in schizophrenia as assessed through activation and connectivity measures of magnetoencephalography (MEG) data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(73), 1-13. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.073.2009>
- Hlinka, J., Alexakis, C., Diukova, A., Liddle, P. F. y Auer, D. (2010). Slow EEG pattern predicts reduced intrinsic functional connectivity in the default mode network: An inter-subject analysis. *NeuroImage*, 53(1), 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.002>
- Hoptman, M., D'Angelo, D., Catalano, D., Mauro, C., Shehzad, Z., Clare, A., Castellanos, F., Javitt, D. y Milham, M. (2010). Amygdalofrontal functional disconnectivity and aggression in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 1020-1028. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp012>
- Howes, O. D. y Nour, M. (2016). Dopamine and the aberrant salience hypothesis of schizophrenia. *World Psychiatry*, 15(1), 3–4. <https://doi.org/10.1002/wps.20276>
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2015). *Compendio Estadístico 2015*. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2015/Compendio.pdf>
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Canales-Rodríguez, E. J., Alemán-Gómez, Y. y Melie-García, L. (2008). Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *NeuroImage*, 40(3), 1064–1076. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.060>
- Jhung, K., Cho, S., Jang, J., Young, J., Shin, D., Ran, K., Le, E., Cho, K. y Kyoon, S. (2013). Neuroscience Letters Small-world networks in individuals at ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia during a working memory task. *Neuroscience Letters*, 535, 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.11.051>
- Ji, G., Ren, C., Li, Y., Sun, J., Liu, T., Gao, Y., Xue, D., Shen, L., Cheng, W., Zhu, C., Tian, Y., Hu, T., Chen, X. y Wang, K. (2019). Regional and network properties of white matter function in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 40(4), 1253–1263. <https://doi.org/10.1002/hbm.24444>

- Jobe, T. H. y Harrow, M. (2005). Long-Term Outcome of Patients with Schizophrenia: A Review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 50(14), 892–900.
<https://doi.org/10.1177/070674370505001403>
- Joyce, E. M. (2013). Cognitive function in schizophrenia: insights from intelligence research. *British Journal of Psychiatry*, 203(3), 161–162.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.109553>
- Kahn, R. S. y Keefe, R. S. E. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107–1112.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kalkstein, S., Hurford, I. y Gur, R. C. (2010). Neurocognition in schizophrenia. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 4, 373–390.
https://doi.org/10.1007/7854_2010_42
- Kambeitz, J., Kambeitz-Ilanovic, L., Cabral, C., Dwyer, D. B., Calhoun, V. D., Van Den Heuvel, M., Falkai, P., Koutsouleris, N. y Malchow, B. (2016). Aberrant Functional Whole-Brain Network Architecture in Patients with Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(1), S13–S21.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv174>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 13–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Kaufmann, T., Skåtun, K., Alnæs, D., Doan, N., Duff, E., Tønnesen, S., Rousos, E., Ueland, T., Aminoff, S., Lagerberg, T., Agartz, I., Melle, I., Smith, S., Andreassen, O. y Westlye, L. (2015). Disintegration of Sensorimotor Brain Networks in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1326–1335.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv060>
- Kawaguchi, Y. y Kubota, Y. (1998). Neurochemical features and synaptic connections of large physiologically-identified GABAergic cells in the rat frontal cortex. *Neuroscience*, 85(3), 677–701. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00685-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00685-4)
- Kay, S., Fiszbein, A. y Opler, L. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276.
<https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>

- Keefe, R., Eesley, C. y Poe, M. (2005). Defining a cognitive function decrement in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57(6), 688-691. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003>
- Keefe, R. y Fenton, W. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment?. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 912–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm046>
- Keefe, R., Goldberg, T., Harvey, P., Gold, J., Poe, M. y Coughenour, L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research*, 68(2–3), 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.011>
- Keefe, R., Harvey, P., Goldberg, T., Gold, J., Walker, T., Kennel, C. y Hawkins, K. (2008). Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophrenia Research*, 102(1–3), 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.024>
- Keefe, R. y Kahn, R. (2017). Cognitive Decline and Disrupted Cognitive Trajectory in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74(5), 535. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0312>
- Keefe, R., Poe, M., Walker, T., Kang, J. y Harvey, P. (2006). The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *The American Journal of Psychiatry*, 163(3), 426-432. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.426>
- Kirkpatrick, B., Strauss, G. P., Nguyen, L., Fischer, B. A., Daniel, D. G., Cienfuegos, A. y Marder, S. R. (2011). The brief negative symptom scale: Psychometric properties. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 300–305. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq059>
- Klausberger, T., Marton, L., O'Neill, J., Huck, J., Dalezios, Y., Fuentealba, P., Suen, W., Papp, E., Kaneko, T., Watanabe, M., Csicsvari, J. y Somogyi, P. (2005). Complementary roles of cholecystokinin- and parvalbumin-expressing GABAergic neurons in hippocampal network oscillations. *The Journal of Neuroscience*, 25(42), 9782-9793. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3269-05.2005>
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory

- performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2-3), 169-195.
[https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(98)00056-3)
- Knowles, E., David, A. S. y Reichenberg, A. (2010). Processing speed deficits in schizophrenia: Reexamining the evidence. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 828–835. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09070937>
- Kremen, W., Seidman, L., Faraone, S., Toomey, R. y Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(4), 743–752. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.4.743>
- Kremen, W., Seidman, L., Faraone, S., Toomey, R. y Tsuang, M. T. (2004). Heterogeneity of schizophrenia : a study of individual neuropsychological profiles. *Schizophrenia Research*, 71(2-3), 307–321.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.02.022>
- Krikorian, R., Bartok, J. y Gay, N. (1994). Tower of London Procedure: A Standard Method and Developmental Data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(6), 840–850. <https://doi.org/10.1080/01688639408402697>
- Krukow, P., Harciarek, M., Moryłowska-Topolska, J., Karakuła-Juchnowicz, H. y Jonak, K. (2017). Ineffective initiation contributes to deficient verbal and non-verbal fluency in patients with schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 22(5), 391–406. <https://doi.org/10.1080/13546805.2017.1356710>
- Krukow, P., Jonak, K., Karakuła-Juchnowicz, H., Podkowiński, A., Jonak, K., Borys, M. y Harciarek, M. (2018). Disturbed functional connectivity within the left prefrontal cortex and sensorimotor areas predicts impaired cognitive speed in patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 275, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.03.001>
- Krystal, J., Davis, L., Neylan, T., Raskind, M., Schnurr, P., Stein, M., Vessicchio, J., Shiner, B., Gleason, T. y Huang, G. (2017). It Is Time to Address the Crisis in the Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder: A Consensus Statement of the PTSD Psychopharmacology Working Group. *Biological Psychiatry*, 82(7), e51-e59. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.03.007>
- Kubota, Y., Toichi, M., Shimizu, M., Mason, R. A., Coconcea, C. M., Findling, R. L.,

- Yamamoto, K. y Calabrese, J. (2005). Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia - A near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Schizophrenia Research*, 77(1), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.01.007>
- Lachaux, J., Rodríguez, E., Martinerie, J. y Varela, F. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, 8(4), 194-208. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C)
- Laere, E., Tee, S. F. y Tang, P. (2018). Assessment of cognition in schizophrenia using trail making test: A meta-analysis. *Psychiatry Investigation*, 15(10), 945–955. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.07.22>
- Lakatos, P., Barczak, A., Neymotin, S. A., McGinnis, T., Ross, D., Javitt, D. C. y O’Connell, M. N. (2016). Global dynamics of selective attention and its lapses in primary auditory cortex. *Nature Neuroscience*, 19(12), 1707–1717. <https://doi.org/10.1038/nn.4386>
- Langer, N., Pedroni, A., Gianotti, L. R. R., Hänggi, J., Knoch, D. y Jäncke, L. (2012). Functional brain network efficiency predicts intelligence. *Human Brain Mapping*, 33(6), 1393–1406. <https://doi.org/10.1002/hbm.21297>
- Latora, V. y Marchiori, M. (2003). Economic small-world behavior in weighted networks. *The European Physical Journal B - Condensed Matter and Complex Systems*, 32(2), 249–263. <https://doi.org/10.1140/EPJB/E2003-00095-5>
- Laursen, T. M., Munk-Olsen, T. y Vestergaard, M. (2012). Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(2), 83–88. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835035ca>
- Lee, J. y Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 599–611. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.4.599>
- Lesh, T. A., Niendam, T. A., Minzenberg, M. J. y Carter, C. S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: Mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*, 36, 316–338. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.156>
- Lewis, D. A. y González-Burgos, G. (2006). Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. *Nature Medicine*, 12, 1016–1022. <https://doi.org/10.1038/nm1478>

- Lewis, D. A., Hashimoto, T. y Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 312–324.
<https://doi.org/10.1038/nrn1648>
- Lewis, D. A. y Lieberman, J. A. (2000). Review Catching Up on Schizophrenia: Natural History and Neurobiology. *Neuron*, 28, 325-334. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00111-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00111-2)
- Liao, X., Vasilakos, A. V. y He, Y. (2017). Small-world human brain networks: Perspectives and challenges. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 286–300. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.018>
- Libby, L., Yonelinas, A., Ranganath, C. y Ragland, J. (2013). Recollection and familiarity in schizophrenia: A quantitative review. *Biological Psychiatry*, 73(10), 944–950. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.027>
- Lindquist, M., Meng Loh, J., Atlas, L. y Wager, T. (2009). Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling. *NeuroImage*, 45(1), S187-S198. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.065>
- Liu, Y., Liang, M., Zhou, Y., He, Y., Hao, Y., Song, M., Yu, C., Liu, H., Liu, Z. y Jiang, T. (2008). Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, 131(4), 945–961. <https://doi.org/10.1093/brain/awn018>
- Loughland, C., Draganic, D., McCabe, K., Richards, J., Nasir, A., Allen, J., Catts, S., Jablensky, A., Henskens, F., Michie, P., Mowry, B., Pantelis, C., Schall, U., Scott, R., Tooney, P. y Carr, V. (2010). Australian Schizophrenia Research Bank: A database of comprehensive clinical, endophenotypic and genetic data for aetiological studies of schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(11), 1029–1035. <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.501758>
- Lubeiro, A., Fatjó-Vilas, M., Guardiola, M., Almodóvar, C., Gomez-Pilar, J., Cea-Cañas, B., Poza, J., Palomino, A., Gómez-García, M., Zugasti, J. y Molina, V. (2020). Analysis of KCNH2 and CACNA1C schizophrenia risk genes on EEG functional network modulation during an auditory odd-ball task. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270, 433-442.
<https://doi.org/10.1007/s00406-018-0977-0>
- Lubeiro, A., Gomez-Pilar, J., Martín, O., Palomino, A., Fernández, M., González-Pinto,

- A., Poza, J., Hornero, R. y Molina, V. (2017). Variation at NRG1 genotype related to modulation of small-world properties of the functional cortical network. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(1), 25–32. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0659-0>
- Lubeiro, A., Rueda, C., Hernández, J. A., Sanz, J., Sarramea, F. y Molina, V. (2016). Identification of two clusters within schizophrenia with different structural, functional and clinical characteristics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.015>
- Lynall, M. E., Bassett, D. S., Kerwin, R., McKenna, P. J., Kitzbichler, M., Muller, U. y Bullmore, E. (2010). Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 30(28), 9477–9487. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0333-10.2010>
- Ma, S., Calhoun, V. D., Eichele, T., Du, W. y Adali, T. (2012). Modulations of functional connectivity in the healthy and schizophrenia groups during task and rest. *NeuroImage*, 62(3), 1694–1704. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.048>
- Mably, A. J. y Colgin, L. L. (2018). Gamma oscillations in cognitive disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 52, 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.07.009>
- MacCallum, R. y Austin, J. (2000). Applications of Structural Equation Modeling in Psychological Research. *Annual Review of Psychology*, 51, 201–226. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.51.1.201>
- Magioncalda, P., Martino, M., Conio, B., Lee, H., Ku, H., Chen, C. J., Inglese, M., Amore, M., Lane, T. y Northoff, G. (2020). Intrinsic brain activity of subcortical-cortical sensorimotor system and psychomotor alterations in schizophrenia and bipolar disorder: A preliminary study. *Schizophrenia Research*, 218, 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.009>
- Magliano, L., Citarelli, G. y Read, J. (2019). The beliefs of non-psychiatric doctors about the causes, treatments, and prognosis of schizophrenia. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 93, 674–689. <https://doi.org/10.1111/papt.12252>
- Mahurin, R. K., Velligan, D. I., Hazleton, B., Davis, J. M., Eckert, S. y Miller, A.

- (2006). Trail making test errors and executive function in schizophrenia and depression. *Clinical Neuropsychologist*, 20(2), 271–288.
<https://doi.org/10.1080/13854040590947498>
- Mann, E. y Paulsen, O. (2007). Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 343–349.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.003>
- Manoach, D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: Reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 285-298. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00294-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00294-3)
- Martín-Santiago, O. (2016). *Relación entre experiencias de tipo psicótico en la población general : rendimiento cognitivo y modulación de la actividad cerebral* [Tesis Doctoral, Universidad de Valladolid]. <https://doi.org/10.35376/10324/18776>
- Martín-Santiago, O., Suazo, V., Rodríguez-Lorenzana, A., Ruiz De Azúa, S., Valcárcel, C., Díez, Á., Grau, A., Domínguez, C., Gallardo, R. y Molina, V. (2016). Relaciones entre síntomas psicóticos subclínicos y rendimiento cognitivo en la población general. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 9(2), 78–86.
<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.004>
- Mathalon, D. H. y Sohal, V. S. (2015). Neural oscillations and synchrony in brain dysfunction and neuropsychiatric disorders it's about time. *JAMA Psychiatry*, 72(8), 840–844. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0483>
- Mazza, M., Catalucci, A., Pino, M. C., Giusti, L., Nigri, A., Pollice, R., Roncone, R., Casacchia, M. y Gallucci, M. (2013). Dysfunctional neural networks associated with impaired social interactions in early psychosis: An ICA analysis. *Brain Imaging and Behavior*, 7(3), 248–259. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9223-6>
- Menkes, M. W., Armstrong, K., Blackford, J. U., Heckers, S. y Woodward, N. D. (2019). Neuropsychological functioning in early and chronic stages of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 206, 413–419. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.10.009>
- Micheloyannis, S. (2012). Graph-based network analysis in schizophrenia. *World Journal of Psychiatry*, 2(1), 1-12. <https://doi.org/10.5498/wjp.v2.i1.1>
- Micheloyannis, S., Pachou, E., Stam, C. J., Breakspear, M., Bitsios, P., Vourkas, M.,

- Erimaki, S. y Zervakis, M. (2006). Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 87(1–3), 60–66.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.028>
- Millan, M. J., Fone, K., Steckler, T. y Horan, W. P. (2014). Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology*, 24(5), 645–692.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.008>
- Mingoia, G., Wagner, G., Langbein, K., Maitra, R., Smesny, S., Dietzek, M., Burmeister, H., Reichenbach, J., Schlosser, R., Gaser, C., Sauer, H. y Nenadic, I. (2012). Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophrenia Research*, 138(2-3), 143-149.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.036>
- Mišić, B., Betzel, R. F., Nematzadeh, A., Goñi, J., Griffa, A., Hagmann, P., Flammini, A., Ahn, Y. y Sporns, O. (2015). Cooperative and Competitive Spreading Dynamics on the Human Connectome. *Neuron*, 86(6), 1518–1529.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.035>
- Molina, V. (2012). *La Psicosis-Ideas sobre la locura*. Siglo Veintiuno.
- Molina, V., Álvarez-Astorga, A., Lubeiro, A., Ortega, D., Jiménez, M., del Valle, P., Marqués, P. y de Luis-García, R. (2018). Early neglect associated to prefrontal structural disconnectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 192, 487–488.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.005>
- Molina, V., Bachiller, A., Gomez-Pilar, J., Lubeiro, A., Hornero, R., Cea-Cañas, B., Varcarecel, C., Haidar, M. y Poza, J. (2018). Deficit of entropy modulation of the EEG in schizophrenia associated to cognitive performance and symptoms. A replication study. *Schizophrenia Research*, 195, 334–342.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.057>
- Molina, V. y Blanco, J. (2013). A Proposal for reframing schizophrenia research. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 201(9), 744–752.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182a21444>
- Molina, V., Lubeiro, A., de Luis Garcia, R., Gomez-Pilar, J., Martín-Santiago, O.,

- Iglesias-Tejedor, M., Holgado-Madera, P., Segarra-Echeverría, R., Recio-Barbero, M., Núñez, P., Karim, M., Fernández-Sevillano, J. y Sanz-Fuentenebro, J. (2020). Deficits of entropy modulation of the EEG: A biomarker for altered function in schizophrenia and bipolar disorder? *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 45(5), 322-333. <https://doi.org/10.1503/jpn.190032>
- Montgomery, S. M. y Buzsáki, G. (2007). Gamma oscillations dynamically couple hippocampal CA3 and CA1 regions during memory task performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(36), 14495–14500. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701826104>
- Moran, L. y Hong, E. (2011). High vs low frequency neural oscillations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 659-663. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr056>
- Moses, H., Matheson, D. H., Cairns-Smith, S., George, B. P., Palisch, C. y Dorsey, E. R. (2015). The anatomy of medical research: US and international comparisons. *JAMA Psychiatry*, 313(2), 174–189. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15939>
- Murray, R. M., Lewis, S. W. y Lecturer, L. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 295(6600), 681–682. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6600.681>
- Nakazawa, K., Zsiros, V., Jiang, Z., Nakao, K., Kolata, S., Zhang, S. y Belforte, J. E. (2012). GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*, 62(3), 1574–1583. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.022>
- Nenadic, I., Gaser, C. y Sauer, H. (2012). Heterogeneity of brain structural variation and the structural imaging endophenotypes in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 66(1), 44–49. <https://doi.org/10.1159/000338547>
- Nestor, P., Kubicki, M., Nakamura, M., Niznikiewicz, M., McCarley, R. W. y Shenton, M. (2010). Comparing prefrontal gray and white matter contributions to intelligence and decision making in schizophrenia and healthy controls. *Neuropsychology*, 24(1), 121–129. <https://doi.org/10.1037/a0016981>
- Newman, M. E. J. (2002). Assortative Mixing in Networks. *Physical Review Letters*, 89(20). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.89.208701>

- Ojeda, N., del Pino, R., Ibarretxe-Bilbao, N., Schretlen, D. J. y Peña, J. (2016). Montreal cognitive assessment test: Normalization and standardization for Spanish population | Test de evaluación cognitiva de Montreal: Normalización y estandarización de la prueba en población española. *Revista de Neurología*, 63(11), 488-496.
https://www.researchgate.net/publication/311929400_Montreal_Cognitive_Assessment_Test_normalization_and_standardization_for_Spanish_population
- Orliac, F., Naveau, M., Joliot, M., Delcroix, N., Razafimandimby, A., Brazo, P., Dollfus, S. y Delamillieure, P. (2013). Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 148(1-3), 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.007>
- Palmer, B., Heaton, R., Paulsen, J., Kuck, J., Braff, D., Harris, M., Zisook, S. y Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?. *Neuropsychology*, 11(3), 437-446. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.3.437>
- Park, S., Holzman, P. S. y Goldman-Rakic, P. S. (1995). Spatial Working Memory Deficits in the Relatives of Schizophrenic Patients. *Archives of General Psychiatry*, 52(10), 821-828.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950220031007>
- Parra-Bolaños, N. (2015). Impacto de las técnicas de neuroimagen en las ciencias sociales. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 10(1), 31-37.
<https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.07>
- Patel, V. (2016). Universal Health Coverage for Schizophrenia: A Global Mental Health Priority. *Schizophrenia Bulletin*, 42(4), 885-890.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv107>
- Penttonen, M., Kamondi, A., Acsády, L. y Buzsáki, G. (1998). Gamma frequency oscillation in the hippocampus of the rat: intracellular analysis in vivo. *European Journal of Neuroscience*, 10(2), 718-728. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00096.x>
- Penttonen, M. y Buzsáki, G. (2003). Natural logarithmic relationship between brain oscillators. *Thalamus & Related Systems*, 2(02), 154-152.
[https://doi.org/10.1016/S1472-9288\(03\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1472-9288(03)00007-4)

- Peralta, V. y Cuesta, M. J. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Espanolas de Neurologia, Psiquiatria y Ciencias Afines*, 22(4), 171–177.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7810373>
- Periáñez, J. A., Ríos-Lago, M., Rodríguez-Sánchez, J. M., Adrover-Roig, D., Sánchez-Cubillo, I., Crespo-Facorro, B., Quemada, J. y Barceló, F. (2007). Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 433–447. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.022>
- Petersen, S. E. y Sporns, O. (2015). Brain Networks and Cognitive Architectures. *Neuron*, 88(1), 207–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.027>
- Phang, C.-R., Ting, C.-M., Noman, F. y Ombao, H. (2019). Classification of EEG-Based Brain Connectivity Networks in Schizophrenia Using a Multi-Domain Connectome Convolutional Neural Network. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 24(5), 1333–1343. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2941222>
- Piras, F., Piras, F., Banaj, N., Ciullo, V., Vecchio, D., Edden, R. y Spalletta, G. (2019). Cerebellar GABAergic correlates of cognition-mediated verbal fluency in physiology and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(6), 582–594. <https://doi.org/10.1111/acps.13027>
- Pittman-Polletta, B. R., Kocsis, B., Vijayan, S., Whittington, M. A. y Kopell, N. J. (2015). Brain rhythms connect impaired inhibition to altered cognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 77(12), 1020–1030. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.005>
- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, Á., Guerrero, A., Hill, J., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Seamanos, J. y McKenna, P. J. (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: Dysfunction of the default mode network? *Psychological Medicine*, 38(8), 1185–1193. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003565>
- Popova, P., Rockstroh, B., Miller, G. A., Wienbruch, C., Carolus, A. M. y Popov, T. (2018). The impact of cognitive training on spontaneous gamma oscillations in schizophrenia. *Psychophysiology*, 55(8), 1-15. <https://doi.org/10.1111/psyp.13083>

- Raichle, M. E. y Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea, *Neuroimage*, 37(4), 1083-1090.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.041>
- Reilly, T. J., Nottage, J. F., Studerus, E., Rutigliano, G., Micheli, A. I. D., Fusar-Poli, P. y McGuire, P. (2018). Gamma band oscillations in the early phase of psychosis: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 90, 381–399.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.006>
- Reinhart, R., Mathalon, D., Roach, B. y Ford, J. (2011). Relationships between pre-stimulus gamma power and subsequent P300 and reaction time breakdown in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 79(1), 16–24.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.08.009>
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test Manual for Administration and Scoring*. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Reitan, R. M. y Wolfson, D. (1995). Category Test and Trail Making Test as Measures of Frontal Lobe Functions. *The Clinical Neuropsychologist*, 9(1), 50–56.
<https://doi.org/10.1080/13854049508402057>
- Repovs, G., Csernansky, J. G. y Barch, D. M. (2011). Brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings. *Biological Psychiatry*, 69(10), 967–973. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.11.009>
- Roach, B. y Mathalon, D. (2008). Event-related EEG time-frequency analysis: An overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 907–926.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn093>
- Rodríguez-Lorenzana, A., Núñez-Fernández, S., Adana-Díaz, L., Mascialino, G., Ponce, T. Y., Rivera, D. y Arango-Lasprilla, J. C. (2020). Normative data for test of learning and memory in an ecuadorian adult population. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(1), 1–16. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1775892>
- Roux, F., Wibrál, M., Mohr, H. M., Singer, W. y Uhlhaas, P. J. (2012). Gamma-band activity in human prefrontal cortex codes for the number of relevant items maintained in working memory. *Journal of Neuroscience*, 32(36), 12411–12420.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0421-12.2012>

- Rubinov, M. y Bullmore, E. (2013). Schizophrenia and abnormal brain network hubs. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(3), 339–349.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.3/mrubinov>
- Rubinov, M., Knock, S. A., Stam, C. J., Micheloyannis, S., Harris, A. W. F., Williams, L. M. y Breakspear, M. (2009). Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 30(2), 403–416.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20517>
- Rubinov, M. y Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Rutter, L., Nadar, S. R., Holroyd, T., Carver, F. W., Apud, J., Weinberger, D. R. y Coppola, R. (2013). Graph theoretical analysis of resting magnetoencephalographic 9 functional connectivity networks. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7(93), 1-21.
<https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00093>
- Sakata, S., Komatsu, Y. y Yamamori, T. (2005). Local design principles of mammalian cortical networks. *Neuroscience Research*, 51(3), 309–315.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.11.004>
- Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., Vila, F., Capdevila, A., Bullmore, E., McKenna, P. y Pomarol-Clotet, E. (2010). Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 31(12), 2003–2014. <https://doi.org/10.1002/hbm.20993>
- Schmidt-Wilcke, T., Fuchs, E., Funke, K., Vlachos, A., Müller-Dahlhaus, F., Puts, N., Harris, R. y Edden, R. A. E. (2018). GABA—from Inhibition to Cognition: Emerging Concepts. *Neuroscientist*, 24(5), 501–515.
<https://doi.org/10.1177/1073858417734530>
- Schnirman, G. M., Welsh, M. C. y Retzlaff, P. D. (1998). Development of the Tower of London-Revised. *Assessment*, 5(4), 355–360.
<https://doi.org/10.1177/107319119800500404>
- Schretlen, D. J., Cascella, N. G., Meyer, S. M., Kingery, L. R., Testa, S. M., Munro, C. A., Pulver, A., Rivkin, P., Rao, V., Díaz-Asper, C., Dickerson, F., Yolken, R. y

- Pearlson, G. (2007). Neuropsychological Functioning in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 62(2), 179–186.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.025>
- Schröder, J., Niethammer, R., Geider, F. J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M. y Sauer, H. (1991). Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6(1), 25–30. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(91\)90017-L](https://doi.org/10.1016/0920-9964(91)90017-L)
- Seeman, P. y Kapur, S. (2000). Schizophrenia: More dopamine, more D2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(14), 7673–7675. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.14.7673>
- Segarra, N., Bernardo, M., Gutierrez, F., Justicia, A., Fernandez-Egea, E., Allas, M., Safont, G., Contreras, F., Gascon, J., Soler-Insa, P., Menchon, J., Junque, C. y Keefe, R. (2011). Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *European Psychiatry*, 26(2), 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.11.001>
- Seidman, L. J., Cassens, G. P., Kremen, W. S. y Pepple, J. R. (1992). *Neuropsychology of schizophrenia*. In R. F. White (Ed.), *Clinical syndromes in adult neuropsychology: The practitioner's handbook*. Elsevier Science.
- Senkowski, D. y Gallinat, J. (2015). Dysfunctional prefrontal gamma-band oscillations reflect working memory and other cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 77(12), 1010–1019. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.034>
- Sheffield, J. M. y Barch, D. M. (2016). Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 61, 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.007>
- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J. y Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1342–1356. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.015>
- Shim, M., Kim, D. W., Lee, S. H. y Im, C. H. (2014). Disruptions in small-world cortical functional connectivity network during an auditory oddball paradigm task in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 156(2–3), 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.012>

- Sigmundsson, T., Suckling, J., Maier, M., Williams, S., Bullmore, E., Greenwood, K. E., Fukuda, R., Ron, M. y Toone, B. K. (2001). Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 158(2), 234–243. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.234>
- Silverstein, S. M. y Keane, B. P. (2011). Perceptual organization impairment in schizophrenia and associated brain mechanisms: Review of research from 2005 to 2010. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 690–699. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr052>
- Simard, D., Nadeau, L. y Kröger, H. (2004). Fastest learning in small world neural networks. *Physics Letters, Section A: General, Atomic and Solid State Physics*, 336(1), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2004.12.078>
- Singer, W. (2013). Cortical dynamics revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(12), 616–626. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.006>
- Sirota, A., Montgomery, S., Fujisawa, S., Isomura, Y., Zugaro, M. y Buzsáki, G. (2008). Entrainment of Neocortical Neurons and Gamma Oscillations by the Hippocampal Theta Rhythm. *Neuron*, 60(4), 683–697. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.014>
- Skudlarski, P., Jagannathan, K., Anderson, K., Stevens, M. C., Calhoun, V. D., Skudlarska, B. A. y Pearlson, G. (2010). Brain Connectivity Is Not Only Lower but Different in Schizophrenia: A Combined Anatomical and Functional Approach. *Biological Psychiatry*, 68(1), 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.035>
- Spellman, T., Rigotti, M., Ahmari, S., Fusi, S., Gogos, J. y Gordon, J. (2015). Hippocampal-prefrontal input supports spatial encoding in working memory. *Nature*, 522(7556), 309–314. <https://doi.org/10.1038/nature14445>
- Spence, S., Liddle, P. F., Stefan, M., Hellewell, J., Sharma, T., Friston, K. J., Hirsch, S., Frith, C., Murray, R., Deakin, W. y Grasby, P. (2000). Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *British Journal of Psychiatry*, 176(1), 52–60. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.1.52>

- Spencer, K., Nestor, P., Niznikiewicz, M., Salisbury, D., Shenton, M. y McCarley, R. (2003). Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 23(19), 7407–7411. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-19-07407.2003>
- Spencer, K., Nestor, P., Perlmutter, R., Niznikiewicz, M., Klump, M., Frumin, M., Shenton, M. y McCarley, R. W. (2004). Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(49), 17288–17293. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406074101>
- Sponheim, S. R., Clementz, B. A., Iacono, W. G. y Beiser, M. (1994). Resting EEG in first-episode and chronic schizophrenia. *Psychophysiology*, 31(1), 37–43. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1994.tb01023.x>
- Sponheim, S. R., Clementz, B. A., Iacono, W. G. y Beiser, M. (2000). Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 48(11), 1088–1097. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00907-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00907-0)
- Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M. y Hilgetag, C. C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 418–425. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.008>
- Stam, C. (2004). Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: A “small-world” network? *Neuroscience Letters*, 355(1–2), 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.10.063>
- Stam, C., De Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B., Manshanden, I., Van Cappellen Van Walsum, A., Montez, T., Verbunt, J., Munck, J., Van Dijk, B., Berendse, H. y Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer’s disease. *Brain*, 132(1), 213–224. <https://doi.org/10.1093/brain/awn262>
- Stam, C., Jones, B., Nolte, G., Breakspear, M. y Scheltens, P. (2007). Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer’s disease. *Cerebral Cortex*, 17(1), 92–99. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj127>
- Stam, C. y Reijneveld, J. (2007). Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomedical Physics*, 1(3), 1-19. <https://doi.org/10.1186/1753->

4631-1-3

- Stam, C. y Van Straaten, E. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, 123(6), 1067–1087.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011>
- Steinmann, S., Leicht, G., Andreou, C., Polomac, N. y Mulert, C. (2017). Auditory verbal hallucinations related to altered long-range synchrony of gamma-band oscillations. *Scientific Reports*, 7(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09253-7>
- Strauss, J. S. (1969). Hallucinations and Delusions as Points on Continua Function: Rating Scale Evidence. *Archives of General Psychiatry*, 21(5), 581–586.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1969.01740230069010>
- Strauss, J. S. (2007). Prognosis in Schizophrenia and the Role of Subjectivity. *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 201–203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn001>
- Strogatz, S. (2001). Exploring complex networks Steven. *Nature*, 410(6801), 268–276.
<https://doi.org/10.1038/35025203>
- Szöke, A., Schürhoff, F., Mathieu, F., Meary, A., Ionescu, S. y Leboyer, M. (2005). Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 35(6), 771–782.
<https://doi.org/10.1017/S0033291704003460>
- Tamminga, C. y Holcomb, H. (2005). Phenotype of schizophrenia: A review and formulation. *Molecular Psychiatry*, 10, 27–39.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001563>
- Tandon, R., Keshavan, M. S. y Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, 102(1–3), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
- Teplan, M. (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Measurement Science Review*, 2(2), 1-11,
https://www.researchgate.net/publication/220049098_Fundamentals_of_EEG_measurement
- Tikka, S. K., Nizamie, S. H., Goyal, N., Pradhan, N., Tikka, D. L. y Katshu, M. (2015). Evaluation of spontaneous dense array gamma oscillatory activity and minor

- physical anomalies as a composite neurodevelopmental endophenotype in schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 40(1), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.11.002>
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P. y Stuss, D. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36(6), 499–504. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00152-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00152-8)
- Tsuang, M. (2000). Schizophrenia: genes and environment. *Biological Psychiatry*, 47(3), 210–220. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00289-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00289-9)
- Uhlhaas, P. J., Haenschel, C., Nikolić, D. y 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), 927–943. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn062>
- Uhlhaas, P. J., Pipa, G., Lima, B., Melloni, L., Neuenschwander, S., Nikolić, D. y Singer, W. (2009). Neural synchrony in cortical networks: History, concept and current status. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3(17), 1–19. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.017.2009>
- Uhlhaas, P. J. y Singer, W. (2010). Negative symptoms Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Review Neuroscience*, 11, 100–113. <https://doi.org/10.1038/nrn2774>
- Uhlhaas, P. J. y Singer, W. (2011). The development of neural synchrony and large-scale cortical networks during adolescence: Relevance for the pathophysiology of schizophrenia and neurodevelopmental hypothesis. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 514–523. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr034>
- Van Den Heuvel, M., Mandl, C., Stam, C., Kahn, S. y Pol, H. (2010). Aberrant Frontal and Temporal Complex Network Structure in Schizophrenia : A Graph Theoretical Analysis. *Journal of Neuroscience*, 30(47), 15915–15926. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2874-10.2010>
- Van Den Heuvel, M., Sporns, O., Collin, G., Scheewe, T., Mandl, R., Cahn, W., Goñi, J., Hulshoff, H. y Kahn, R. S. (2013). Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 783–792.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1328>

Van Den Heuvel, M., Stam, C., Boersma, M. y Pol, H. (2008). Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *NeuroImage*, *43*(3), 528–539.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.010>

Van Den Heuvel, M., Stam, C., Kahn, R. y Pol, H. (2009). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *Journal of Neuroscience*, *29*(23), 7619–7624. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1443-09.2009>

Van Os, J. (2016). “Schizophrenia” does not exist: Disease classifications should drop this unhelpful description of symptoms. *BMJ (Online)*, *352*(375),

<https://doi.org/10.1136/bmj.i375>

Van Snellenberg, J., Girgis, R., Horga, G., van de Giessen, E., Slifstein, M., Ojeil, N., Weinstein, J., Moore, H., Lieberman, J., Shohamy, D., Smith, E. y Abi-Dargham, A. (2016). Mechanisms of Working Memory Impairment in Schizophrenia.

Biological Psychiatry, *80*(8), 617–626.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.02.017>

Vandavelde, A., Leroux, E., Delcroix, N. y Dollfus, S. (2018). Fronto-subcortical functional connectivity in patients with schizophrenia and bipolar disorder during a verbal fluency task. *World Journal of Biological Psychiatry*, *19*(3), S124–S132.

<https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1349339>

Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E. y Martinerie, J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(4),

229–239. <https://doi.org/10.1038/35067550>

Vecchio, F., Miraglia, F. y Rossini, P. (2017). Connectome: Graph theory application in functional brain network architecture. *Clinical Neurophysiology Practice*, *2*, 206–

213. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.09.003>

Venables, N., Bernat, E. y Sponheim, S. (2009). Genetic and disorder-specific aspects of resting state EEG abnormalities in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(4),

826–839. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn021>

Von Stein, A., Chiang, C. y Konig, P. (2000). Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*,

- 97(26), 14748-14753. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.26.14748>
- Wang, Q., Su, T. P., Zhou, Y., Chou, K. H., Chen, I. Y., Jiang, T. y Lin, C. P. (2012). Anatomical insights into disrupted small-world networks in schizophrenia. *NeuroImage*, 59(2), 1085–1093. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.035>
- Wang, L., Zhu, C., He, Y., Zang, Y., Cao, Q., Zhang, H., Zhong, Q. y Wang, Y. (2009). Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 30(2), 638–649. <https://doi.org/10.1002/hbm.20530>
- Ward, L. M. (2003). Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(12), 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.10.012>
- Watts, D. y Strogatz, S. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 393(6684), 440–442. <https://doi.org/10.1038/30918>
- Whiteford, H., Ferrari, A. J., Degenhardt, L., Feigin, V. y Vos, T. (2015). The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PloS One*, 10(2), e0116820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116820>
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H., Milanovic, S., Tsuang, M., Faraone, S., McCarley, R., Shenton, M., Green, A., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J. y Seidman, L. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(4), 1279–1284. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Wölwer, W. y Gaebel, W. (2002). Impaired Trail-Making Test-B performance in patients with acute schizophrenia is related to inefficient sequencing of planning and acting. *Journal of Psychiatric Research*, 36(6), 407–416. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(02\)00050-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(02)00050-X)
- Womelsdorf, T., Fries, P., Mitra, P. P. y Desimone, R. (2006). Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature*, 439(7077), 733–736. <https://doi.org/10.1038/nature04258>
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. y Fries, P. (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal

- synchronization. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5831), 1609-1612.
<https://doi.org/10.1126/science.1139597>.
- Woo, T., Walsh, J. y Benes, F. (2004). Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61(7), 649–657.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.7.649>
- World Health Organization. (2003). *Clasificación Estadística Internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud*. Organización Panamericana de la Salud.
- Yen-Ling, C., Pei-Chi, T., Ying-Chiao, L., Ying-Shiue, C., Cheng-Ta, L. y Tung-Ping, S. (2013). Resting-state fMRI mapping of cerebellar functional dysconnections involving multiple large-scale networks in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 149(1–3), 26–34.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.029>
- Yu, S., Huang, D., Singer, W. y Nikolic, D. (2008). A Small World of Neuronal Synchrony. *Cerebral Cortex*, 18(12), 2891-2901.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhn047>
- Yu, Q., Sui, J., Rachakonda, S., He, H., Gruner, W., Pearlson, G., Kiehl, K. y Calhoun, V. D. (2011). Altered topological properties of functional network connectivity in schizophrenia during resting state: A small-world brain Network study. *PLoS ONE*, 6(9), e25423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025423>
- Zambrano, A., Gaviria, A., Cobos-Navarrete, S., Gruezo, C., Rodriguez-Pollit, C., Armendáriz-Castillo, I., García-Cárdenas, J., Guerrero, S., López-Cortés, A., Leone, P., Pérez-Villa, A., Guevara-Ramírez, P., Yumiceba, V., Fiallos, G., Vela, M. y Paz-y-Miño, C. (2019). The three-hybrid genetic composition of an Ecuadorian population using AIMS-InDels compared with autosomes, mitochondrial DNA and Y chromosome data. *Scientific Reports*, 9(9247), 1-8.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-45723-w>
- Zhang, X. (2019). Foreign Language Anxiety and Foreign Language Performance: A Meta-Analysis. *The Modern Language Journal*, 103(4), 763-781.
<https://doi.org/10.1111/modl.12590>

- Zhang, Y., Lin, L., Lin, C. P., Zhou, Y., Chou, K. H., Lo, C., Su, T. y Jiang, T. (2012). Abnormal topological organization of structural brain networks in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 141(2–3), 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.021>
- Zuo, X. N., Ehmke, R., Mennes, M., Imperati, D., Castellanos, F. X., Sporns, O. y Milham, M. P. (2012). Network centrality in the human functional connectome. *Cerebral Cortex*, 22(8), 1862–1875. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr269>