

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



**“CARACTERIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN
LA RESPUESTA AUDITIVA DE ESTADO ESTABLE EN SUJETOS CON ALTO
RIESGO DE PSICOSIS”**

Camila Andrea Abrigo Hidalgo

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN NEUROCIENCIAS**

Director de Tesis: Prof. Dr. Pablo Gaspar

2019

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la(el) candidata(o)

CAMILA ANDREA ABRIGO HIDALGO

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Neurociencias. en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 25 de Enero de 2019

Prof. Dr. Pablo Gaspar Ramos

Director(a) de Tesis

Laboratorio de Psiquiatría Traslacional

Clínica Psiquiátrica Universitaria

Universidad de Chile

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr. Rodrigo Nieto

Prof. Dr. Hayo Breinbauer

Prof. Dr. Antonello Penna

Prof. Dr. José Egaña

Prof. Dr. Paul Délano

Presidente Comisión

DEDICATORIA

A mi madre que siempre da todo por su familia, a mi abuela que ha sabido ser una segunda madre y a mi abuelo, que desde donde se encuentre continúa dándome la fuerza y alegría para poder salir adelante

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, porque a pesar de los problemas y tristezas que le ha impuesto su propia vida, es capaz de seguir a mi lado, especialmente en aquellos momentos mas difíciles. Es un orgullo ser su hija

A mi abuela, que ha sido capaz de apoyarme durante toda mi vida con todo el amor y cuidado de una madre.

A mi abuelo, que si bien ya no está físicamente, su recuerdo está conmigo todos los días.

A mi tutor, el Dr. Pablo Gaspar. Ha sido un gusto y un honor ser parte del laboratorio que ud. lidera. Gracias por desde un principio abrirme las puertas de Psiquislab, por compartir todo el conocimiento que posee y por la gran persona que siempre ha sido conmigo.

A mis compañeros del Laboratorio de Psiquiatría Traslacional: Belén, Rolando, Rocío, Sebastián, Alejandra, Antonieta, Macarena, Paulina y Alicia Figueroas (Psiquiatra y Lingüista). El apoyo y cariño que me han dado en este camino de lograr el magister es inmenso. He aprendido a compartir conocimientos y risas por igual. A Belén, que si bien forma parte de Psiquislab, le agradezco de manera especial, porque es una persona excepcional, porque ve mi tesis como si fuera la propia y porque se ha vuelto una muy querida amiga.

A mis tíos y primos de la familia Hidalgo, porque en los momentos más estresantes los he tenido ahí para apoyarme y hacerme reír.

A mi ahijado Simón, que hace que mi niña interior juegue, ría y viva con él. Y a Alonso, que será una luz más en mi vida cuando llegue a este mundo.

A mi amiga Carolina, que ha sido capaz de demostrarme lo fuerte y hermoso que puede ser un lazo de amistad.

A mi tía Pavy, a mi abuela Violeta y a mis hermanos Vicente, Isidora y Francisca. Porque a pesar de que la rutina a veces nos consume, siempre me tienen presente.

Gracias. Infinitas gracias a todos

INDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODO	14
RESULTADOS	19
CONCLUSIONES	45
DISCUSIÓN	46
REFERENCIAS	49
ANEXOS	51

Resumen

La Esquizofrenia se caracteriza por la presencia de alucinaciones, delirios, desorganización de la conducta y del pensamiento. Investigaciones recientes, han encontrado que alteraciones perceptuales de estímulos auditivos pueden ser observados en etapas iniciales de la enfermedad, como son los cuadros de “primer episodio psicótico” y con “alto riesgo de conversión a psicosis”.

El objetivo inicial de este trabajo fue determinar la asociación entre el potencial evocado P300 auditivo y procesos cognitivos; además, como un segundo objetivo, caracterizar el poder de la actividad oscilatoria de alta frecuencia y su posible alteración en pacientes con riesgo de psicosis. Para lo anterior, se realizaron registros electroencefalográficos durante una tarea de paradigma “*odd-ball*” de modalidad auditiva, y se analizó la actividad oscilatoria en diferentes frecuencias durante esta tarea de “estado-estable”. Los potenciales de estado estable son elicitados por una serie de estímulos que se encuentran a una tasa de repetición lo suficientemente rápida para causar una sobreposición de las respuestas ante estos estímulos sucesivos.

Se trabajó con dos cohortes de sujetos; en la primera (10 pacientes y 9 controles), se observó un desempeño conductual por sobre el 90% de aciertos en ambos grupos, y una latencia de respuesta aproximada de 700 ms. No hubo diferencias significativas entre los grupos. Durante el análisis de la actividad eléctrica cerebral, se obtuvo una onda P300 en ambos grupos y solo una asociación significativa, entre el dominio de memoria de trabajo de la batería MATRICS y la amplitud máxima de la onda P300 en el grupo control.

En la segunda cohorte (4 pacientes y 4 controles), se analizó la actividad “estado-estable”, obteniéndose actividad en 40 Hz para ambos grupos pero no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Si bien el número de pacientes en la segunda cohorte es limitado, la actividad evocada y el análisis frecuencial dan cuenta de un procesamiento auditivo temprano en los pacientes de alto riesgo de psicosis.

El presente trabajo puede servir de base para futuras investigaciones en este campo, pues constituye un avance metodológico importante en una tarea de difícil adquisición y análisis.

Abstract

Schizophrenia is characterized by the presence of hallucinations, delusions, and behavior and thought disorganization. Recent research has found that perceptual alterations of auditory stimuli can be observed in the initial stages of the disease, as in "first episode" individuals and "high risk of conversion to psychosis" subjects.

The initial objective of this project was to determine the association between auditory P300 evoked potential and cognitive functions; in addition, as a second objective, to characterize the power of high frequency oscillatory activity and its possible alteration in patients at risk of psychosis. For this, electroencephalographic recordings were made during a "odd-ball" paradigm of auditory modality, and oscillatory activity was analyzed at different frequencies during this "stable-state" task. Stable-state potentials are elicited by stimuli that are at a repetition rate fast enough to cause an overlap of the responses to these successive stimuli.

We worked with two cohorts of subjects; in the first (10 patients and 9 controls), behavioral performance was over 90% of correct answers in both groups, and an approximate response latency of 700 ms. No significant differences were observed between the groups. In the analysis of brain electrical activity, a P300 wave was obtained in both groups and only one significant association, between the working memory domain of the MATRICS battery and the maximum amplitude of the P300 wave in the control group

In the second cohort (4 patients and 4 controls), the "stable-state" activity was analyzed, obtaining activity at 40 Hz for both groups, but no significant differences were found between groups

Although the number of patients in the second cohort is limited, the activity evoked and the frequency analysis show an early auditory processing in patients at high risk of psychosis. The present work may be useful for future research in this field, since it constitutes an important methodological advance in a difficult task of acquisition and analysis.

Introducción

La Esquizofrenia es una enfermedad severa que afecta al 1% de la población mundial y que muestra un amplio espectro de síntomas capaces de provocar un deterioro personal y familiar importante. Estos son clasificados en síntomas positivos (alucinaciones, delirios), negativos (aplanamiento emocional, anhedonia, habla empobrecida, etc.), y cognitivos (atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, etc.). Quizás el síntoma más común que presentan los sujetos diagnosticados con esquizofrenia, son las alucinaciones de tipo auditiva (sobre el 75% de los pacientes). (CBT for Psychosis: A Symptom-based Approach, 2011)

Cabe mencionar que desde una etapa precoz, se encuentran déficits significativos a nivel sensorial y en el procesamiento perceptual (Gandal et al., 2011). Lo mencionado anteriormente se puede traducir en déficits que presentan los pacientes al momento de determinar la emoción e intensidad de esta en una tercera persona, basándose en la modulación del tono de la voz de su interlocutor (prosodia). Algo similar ocurre cuando por medio de las inflexiones de tono vocal no logran detectar el sarcasmo. (Javitt, 2010)

Tradicionalmente se ha caracterizado al inicio clínico de la Esquizofrenia, durante la aparición brusca de alucinaciones y delirios. Sin embargo, durante las últimas dos décadas se ha definido un inicio clínico “prodrómico”, en el cual se pueden encontrar distorsiones de ciertos estímulos visuales y auditivos, llegando a alucinaciones cuando el diagnóstico ya es crónico. (Brenner et al., 2009). Este grupo de sujetos presenta síntomas psicóticos subumbrales y se les ha denominado ‘*ultra high risk*’, estado mental de riesgo, entre otros. Estos individuos, cumplen con ciertas características pre clínicas de la enfermedad que pueden presentarse incluso años antes de ser diagnosticados con el primer episodio psicótico.

Aunque los estudios de esquizofrenia se han centrado mayormente en déficits de las habilidades de orden superior, como la memoria de trabajo y función ejecutiva, hay una comprensión creciente de que en este trastorno, los déficits se pueden encontrar en toda la corteza cerebral y se manifiestan incluso a nivel sensorial temprano.

Es por lo anterior que la investigación de los cuadros de alto riesgo de Psicosis intenta identificar los mecanismos neurales que lo subyacen, y así poder llegar a una mejor intervención y pesquisa más temprana. (Javitt et al., 2015).

Dentro de esta línea de investigación, se encuentra el desarrollo de posibles biomarcadores de la patología. Un biomarcador puede ser cualquier característica biológica medida de manera objetiva, que tenga el potencial de indicar riesgo, ocurrencia, progresión o respuesta ante la intervención terapéutica (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). En el caso de la Esquizofrenia, el término biomarcador es usado también a escala macroscópica y sistémica. Debido a que el tejido cerebral se encuentra afectado y la actividad neuronal guarda información no solo estructural, es que también se consideran como posibles biomarcadores las medidas de resonancia magnética funcional (fMRI) y electrofisiológicas (EEG), como los potenciales evocados (Weickert et al. 2013)

Potenciales evocados relacionados a eventos (ERPs): P300 como potencial biomarcador en Esquizofrenia.

Los ERPs corresponden a pequeñas descargas eléctricas producidas en estructuras cerebrales en respuesta a ciertos estímulos o eventos (sensoriales, motrices o cognitivos). Reflejan la suma de la actividad post sináptica cuando un gran grupo de neuronas piramidales orientadas en dirección similar disparan en sincronía durante el procesamiento de un estímulo.

Los ERPs humanos, se pueden dividir en dos grupos: De corta y larga latencia.

Aquellos potenciales tempranos (de corta latencia), son los que ocurren en los primeros 100 ms. Posterior al estímulo y son también llamados “sensoriales” o “exógenos”, ya que dependen en gran medida de las características físicas del mismo estímulo. Por el contrario, los potenciales tardíos, se relacionan a cómo el sujeto evalúa el estímulo, y son llamados “cognitivos” o “endógenos”.



Al obtener los ERPs, estos pueden ser caracterizados según su amplitud (voltaje) y latencia (tiempo al que ocurren).

Dentro de los potenciales tardíos se encuentra el P300. Esta es una onda positiva, que tiene latencia de aparición de 250 a 400 ms. Para la mayoría de los adultos entre 20 y 70 años. (Sur et al. 2009)

La curva P300 ha sido relacionada a la intensidad del procesamiento mental de estímulos, es decir que la amplitud de esta onda es sensible a la cantidad de recursos cognitivos (atención y memoria) involucrados en una tarea.

Es ampliamente aceptado que la curva P300 es indicador de los mecanismos requeridos para cambiar el modelo mental actual que un sujeto tiene sobre el entorno, para así seleccionar una respuesta adecuada al ambiente.

El paradigma *oddball* es el más utilizado para la elicitación del P300, ya que se puede apreciar como respuesta al estímulo infrecuente o “*target*”.

En términos de dominios cognitivos clásicos, tanto la atención (seleccionar el estímulo desviante en el tren de estímulos irrelevantes) como la memoria de trabajo (mantención de las características de los estímulos para realizar la comparación) parecen jugar un rol importante en la onda P300. La amplitud de este ERP aumenta con una probabilidad más baja de aparición y con una mayor discriminación de los objetivos (*targets*). (Linden, 2005)

P300 en Esquizofrenia

Uno de los hallazgos frecuentemente descritos en la literatura con respecto a pacientes con esquizofrenia, es la anormalidad de la curva P300. Las reducciones de la amplitud en el P300 han sido encontradas no solo en la etapa crónica de la enfermedad (Winterer, 2001; Bramon et al. 2004), sino también en primer episodio y alto riesgo de psicosis (Van der stelt, 2005).

Evaluación cognitiva: MATRICS (*Measurement and*

Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)

La batería cognitiva MATRICS fue desarrollada por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos con el fin de contar con una herramienta confiable de medición cognitiva en pacientes con esquizofrenia. Sus pruebas individuales fueron seleccionadas para representar 7 dominios cognitivos: Velocidad de procesamiento, Atención/Vigilancia, Memoria de trabajo, Aprendizaje verbal, Aprendizaje visual, Razonamiento y resolución de problemas y Cognición social

Se ha confirmado que la batería MATRICS demuestra excelentes características psicométricas, dentro de las cuales posee una alta confiabilidad “test-retest”, resulta útil para medidas repetidas, alta relación con la funcionalidad del sujeto y es una herramienta práctica y tolerable. (Nuechterlein et al., 2008)

De los dominios mencionados más arriba se seleccionaron 4 para analizar si existe correlación entre el desempeño neurocognitivo, con el valor de la amplitud de onda del P300 (Velocidad de procesamiento, Atención/Vigilancia, Memoria de trabajo y Aprendizaje verbal)

ASSR (Auditory Steady-state response)

ASSR es un tipo de ERP que puede evaluar la integridad de la vías auditivas y la capacidad de estas vías de generar actividad sincrónica en frecuencias específicas (Brenner et al. 2009). El ASSR es elicitado por estimulación auditiva modulada temporalmente, como un tren de clicks con un intervalo fijo.

Existe consenso en la literatura acerca de que la frecuencia en que se ve mejor reflejada la respuesta ASSR de la banda gamma al recibir los estímulos auditivos, es alrededor de los 40 Hz. Es decir que al recibir la estimulación auditiva a esta frecuencia, se ve una respuesta de mayor amplitud en el EEG (Galambos et al. 1981, Kwon et al. 1999, Pastor et al. 2002, Picton et al. 2003, Spencer et al. 2008)

ASSR y Esquizofrenia

Muchos de los hallazgos sobre la alteración de respuesta en banda gamma y sincronía de oscilaciones neurales se han hecho gracias a los datos entregados por la prueba ASSR.

Las investigaciones dirigidas a realizar una comparación entre sujetos control e individuos con el diagnóstico de la patología, están principalmente enfocadas a registrar el ASSR en la frecuencia de 40 Hz.

En pacientes con Esquizofrenia (diagnostico crónico), se ha visto que las anomalías de la banda gamma son significativas a los 40 Hz. (Kwon et al. 1999, Light et al. 2006, Tsuchimoto et al. 2011, Shin et al. 2011)

Recientemente, Tada y colaboradores (2016), publicaron el primer estudio acerca de la actividad tardía de la banda gamma, utilizando las medidas de poder espectral promedio y sincronización de fase, que incluye entre los grupos de estudio a individuos con alto riesgo de conversión a psicosis, además de sujetos en fase de primer episodio y controles . Sus hallazgos revelaron que en pacientes en alto riesgo, se encuentra alterada la actividad en banda gamma tardía (300-400 ms.), pero no así la banda gamma temprana (0-100 ms.)

Por otra parte, cuando realizan la correlación con el rendimiento en atención (medida por medio de la *Evaluación Cognitiva Breve para Esquizofrenia*) , se encuentra una correlación directa con la medida de coherencia entre trials en banda gamma.

Tomando en cuenta que la anterior es la primera investigación acerca de la respuesta de la banda gamma tardía en individuos *ultra high risk*, y la importancia de utilizar una herramienta de medición cognitiva completa como la batería MATRICS, la cual ha sido desarrollada específicamente para este tipo de pacientes, creo que es sumamente relevante llevar a cabo una investigación que caracterice la relación que existe entre respuestas electrofisiológicas y el desempeño en dominios neurocognitivos específicos como atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y aprendizaje verbal.

Por todo lo señalado anteriormente, se puede ver que las alteraciones en la respuesta electroencefalografica han sido bien estudiadas en Esquizofrenia crónica y en primer episodio de Psicosis, no así en la fase prodrómica de la enfermedad. . Esta etapa tiene mucha

importancia para el pronóstico a largo plazo, y por lo tanto se debe pesquisar precozmente. Por último, al revisar la literatura existente hasta este momento acerca de la batería MATRICS, se puede observar lo limitado que ha sido su uso para fines investigativos, y no se encuentra ningún trabajo acerca de la relación entre el desempeño cognitivo de sujetos en las pruebas de esta batería con el comportamiento de la onda P300.

Por lo tanto, la interrogante que este estudio pretende responder es:

¿Existen diferencias en la relación de la actividad neuronal P300 con desempeño neurocognitivo, entre sujetos control y sujetos con alto riesgo de psicosis?

Hipótesis

Sujetos con alto riesgo de psicosis muestran asociación entre el desempeño neurocognitivo y la respuesta neuronal evocada P300, observándose estas dos variables disminuidas al compararlas con el grupo control

Objetivos

Objetivo General

Caracterizar desempeño conductual y actividad electroencefalografica durante una tarea de paradigma oddball en sujetos con alto riesgo de psicosis y grupo control, para luego correlacionarlo con el rendimiento en pruebas neurocognitivas.

Objetivos Específicos

- 1.- Determinar si existen diferencias conductuales entre grupo de alto riesgo y controles
- 2.- Comprobar que los estímulos de la prueba ASSR, efectivamente produce respuestas en las bandas de frecuencia a estudiar (20 y 40 Hz.)
- 3.- Correlacionar la amplitud de la onda P300 con el desempeño neurocognitivo de ambos grupos de estudio.

4.- Comparar la actividad tiempo-frecuencia (poder evocado) entre grupo de alto riesgo y controles

Materiales y Método

Reclutamiento de pacientes

Esta investigación corresponde a un estudio transversal, de caso-control. Los pacientes (síndrome de alto riesgo de psicosis) fueron sujetos consultantes de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile, mientras que el grupo control fue conformado por personas que voluntariamente se ofrecieron a ser parte de este estudio.

El grupo de pacientes fue determinado como tal por medio de la Entrevista Estructurada para Síndromes prodrómicos y la Escala de Síntomas prodrómicos (SIPS / SOP en inglés).

Estos instrumentos permiten:

I. Descartar psicosis actual y/o pasada

II. Identificar uno o más de los tres tipos de estados prodrómicos (Síndrome Psicótico Breve e Intermitente, Síndrome de Síntomas Positivos Atenuados, Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro Funcional)

III. Valorar la gravedad actual de los síntomas prodrómicos

El síndrome de riesgo de psicosis ha sido definido dentro de uno de los siguientes puntos:

1. Individuos que tengan el síndrome de psicosis atenuada (APS), de acuerdo a los criterios de DSM-5

2. Familiares de primer grado de un paciente que padece de Esquizofrenia, con un declive cognitivo (vulnerabilidad)
3. Individuos que tengan breves brotes psicóticos, pero que no ha sido diagnosticados con Esquizofrenia (BIPS)

Los criterios de inclusión de pacientes fueron:

1. Pacientes que reúnan los criterios para el Síndrome de alto riesgo
2. Rango etario de 12 a 30 años
3. Sujetos que no tengan un diagnóstico de ninguna enfermedad relacionada con Esquizofrenia
4. Individuos sin historial de abuso o dependencia de drogas.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Enfermedad neurológica severa
2. Hipoacusia
3. Diagnóstico de retardo mental severo
4. Cualquier inhabilidad para leer el formulario de asentimiento o consentimiento

Para la selección del grupo control, los individuos fueron reclutados usando la entrevista clínica estructurada MINI para mayores de 18 años y MINI-KID para menores de edad, para excluir cualquier enfermedad psiquiátrica del espectro de psicosis.

Previo a comenzar la prueba, todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

En los casos de sujetos menores de edad, estos fueron acompañados por su tutor legal, completándose el asentimiento por parte del menor y el consentimiento para padres.

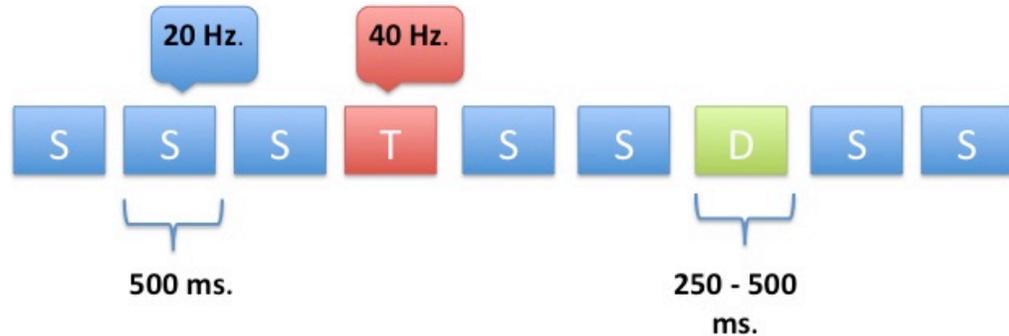
Los procedimientos de esta investigación, tanto las diferentes evaluaciones como los análisis correspondientes, tuvieron lugar en el laboratorio de Psiquiatría Traslacional, cuyo Director es el Dr. Pablo Gaspar.

Prueba aplicada

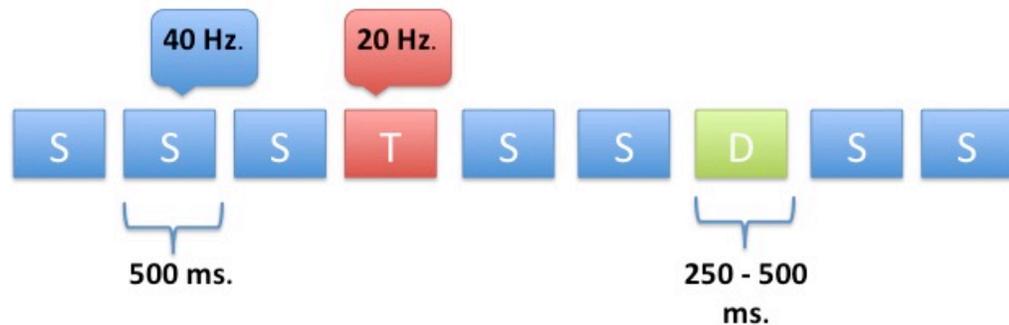
La prueba *Auditory Steady-State Response (ASSR)* es un test auditivo, el que fue aplicado a los sujetos mientras se les realizaba el registro electroencefalográfico con una gorra de 64 electrodos distribuidos por el cuero cabelludo y 8 electrodos externos faciales.

La prueba consta de dos subtests, cada uno de 7 minutos de duración aproximada; en los cuales la persona debía escuchar una serie de tonos (entregados a intensidad de 80 db. SPL SIN audífonos), dentro de la cual, hay tres tipos de estímulos, con una frecuencia carrier de 1000 Hz.:

Bloque I: Sub prueba de 40 Hz → 7 minutos aprox.



Bloque II: Sub prueba de 20 Hz → 7 minutos aprox.



1. Tono *standard* o irrelevante: Tasa de estimulación de 20 o 40 Hz. (dependiendo de la sub prueba aplicada). La duración de estos estímulos es de 500 ms.
 2. Tono *target*: Tasa de estimulación de 20 o 40 Hz. (dependiendo de la sub prueba aplicada). La duración de estos estímulos es de 500 ms.
 3. Sonido distractor: Sonido complejo, totalmente diferente a los anteriores (onomatopeyas: Sonidos de auto, instrumentos musicales, burbujas, animales, etc.). La duración de estos estímulos va desde los 250 a los 500 ms.
- * El silencio entre estímulos es de 750 ms.
4. Mediante una botonera, la persona debe indicar cuando escuchase el tono *target* dentro de un tren de estímulos *standard*. Se le indica explícitamente que solo debe responder ante el tono *target*, ignorando aquellos tonos frecuentes y sonidos distractores.

Metodología de análisis

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando el software MATLAB y una de sus herramientas asociadas, EEGLAB.

Posterior al preprocesamiento de los registros se obtuvieron los erp, los cuales fueron medidos con la opción de EEGLAB llamada “*ERP Measurement Tool*”. De esta forma se obtuvo la medida de *peak amplitude* que es utilizada para realizar las asociaciones estadísticas con los dominios de la batería neurocognitiva MATRICS.

Para obtener el poder evocado por frecuencia (EFFT), en primer lugar se promediaron los erp de cada sujeto y posteriormente se aplicó una transformación de datos incluida dentro de las herramientas de EEGLAB llamada “*Compute Evoked Power Spectrum from current averaged ERP data*”

Por último, las cartas tiempo-frecuencia (formato tfa) se obtuvieron a partir de los erp utilizando la herramienta “*Get Evoked Spectrum*”

Evaluación Neurocognitiva

Para contar con una aproximación al desempeño cognitivo de los sujetos, se utilizó los puntajes de 4 dominios de la *Batería consensuada sobre procesos cognitivos MATRICS*. Estos ítems corresponden a Velocidad de procesamiento, Atención/vigilancia, Memoria de trabajo y Aprendizaje Verbal.

Resultados

1. Información demográfica

	Grupo Control	Grupo Pacientes	Test Mann- Whitney
Edad Promedio (D.E)	19.4 (5.7)	17.9 (5.2)	Pvalue= 0,5344 No significativo
Años de educación	12.5 (3.5)	10.4 (2.9)	Pvalue= 0,1996 No significativo
Género (Masculino/Femenino)	2/7	7/3	

Mediante el test Mann-Whitney, se comprueba que no existen diferencias significativamente estadística entre los grupos de estudio, tanto para la edad como para los años de educación (gráficos a continuación)

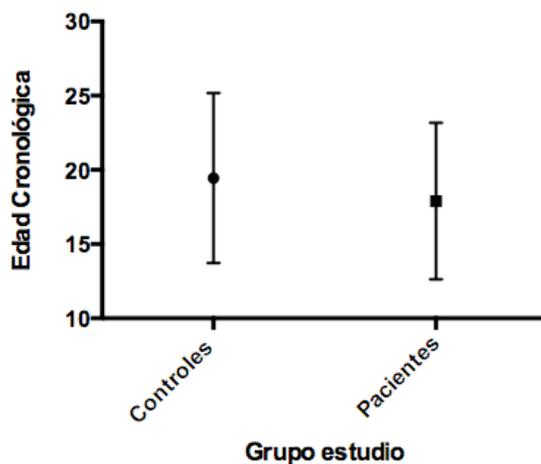


Gráfico 1. Edad Cronológica de los Grupos de estudio

Test estadístico no paramétrico Mann- Whitney
Pvalue= 0,5344

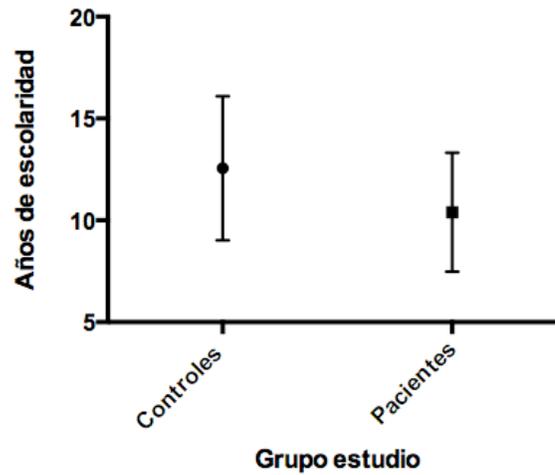


Gráfico 2. Años de Escolaridad de los Grupos de estudio

Test estadístico no paramétrico Mann-Whitney
Pvalue= 0,1996

2. Determinar diferencias conductuales entre grupo de alto riesgo y controles

Al comparar tanto la cantidad de respuestas correctas, como la latencia de respuesta, se observa que no existe una diferencia significativa (test estadístico Mann-Whitney) entre sujetos con alto riesgo de psicosis y el grupo control. Lo descrito anteriormente, se observó en las subpruebas de 20 y 40 Hz. del ASSR (gráficos a continuación)

Porcentaje de respuestas correctas 40 Hz.

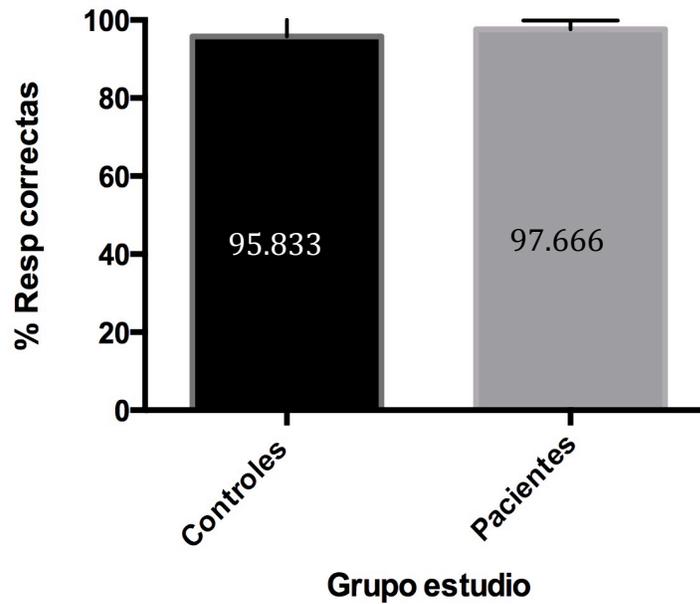


Gráfico 3. Respuestas correctas en cada grupo de estudio

Corresponden a aquellos estímulos de 40 hz. (desviantes) que fueron señalados por los sujetos mediante la botonera.

Test estadístico no paramétrico Mann-Whitney
Pvalue= 0,5794

Porcentaje de respuestas correctas 20 Hz.

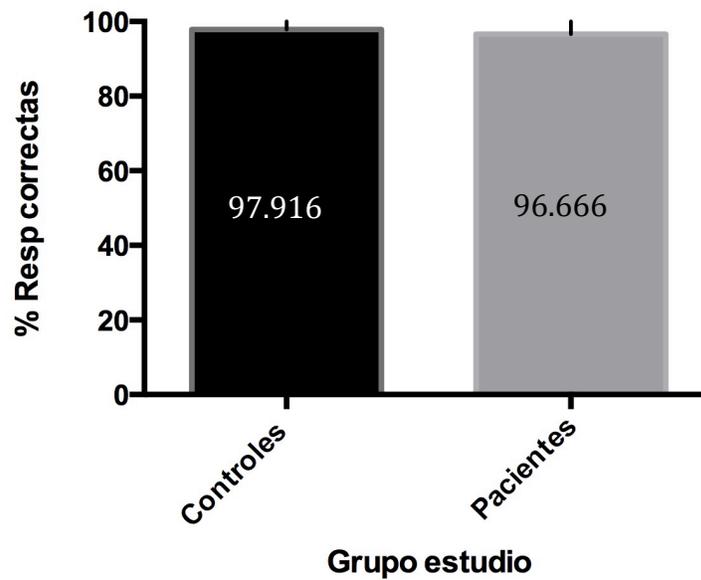


Gráfico 4. Respuestas correctas en cada grupo de estudio

Corresponden a aquellos estímulos de 20 hz. (desviantes) que fueron señalados por los sujetos mediante la botonera.

Test estadístico no paramétrico Mann-Whitney

Pvalue= 0,5303



Promedio latencia respuestas correctas 40 Hz.

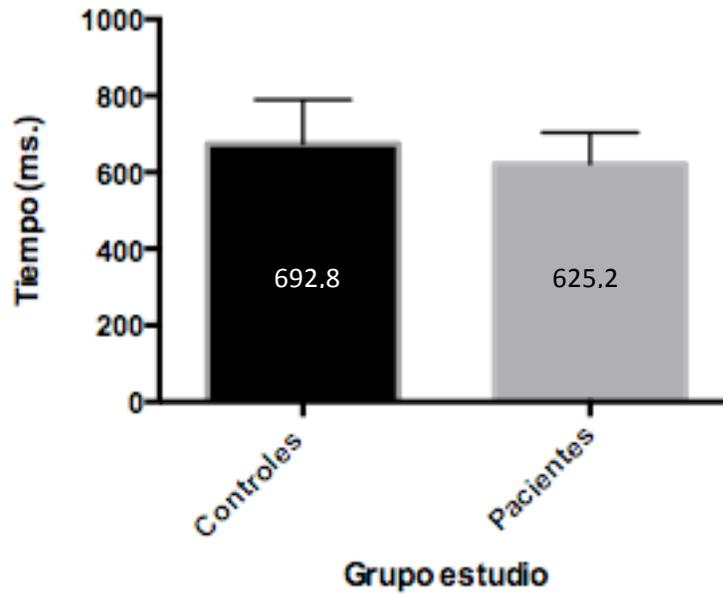


Gráfico 5 Latencia de respuestas correctas en cada grupo de estudio

Corresponde al tiempo en ms. que les tomó a los sujetos señalar la presencia de aquellos estímulos de 40 hz. (desviantes)

Test estadístico no paramétrico Mann-Whitney
Pvalue= 0,3127



Promedio latencia respuestas correctas 20 Hz.

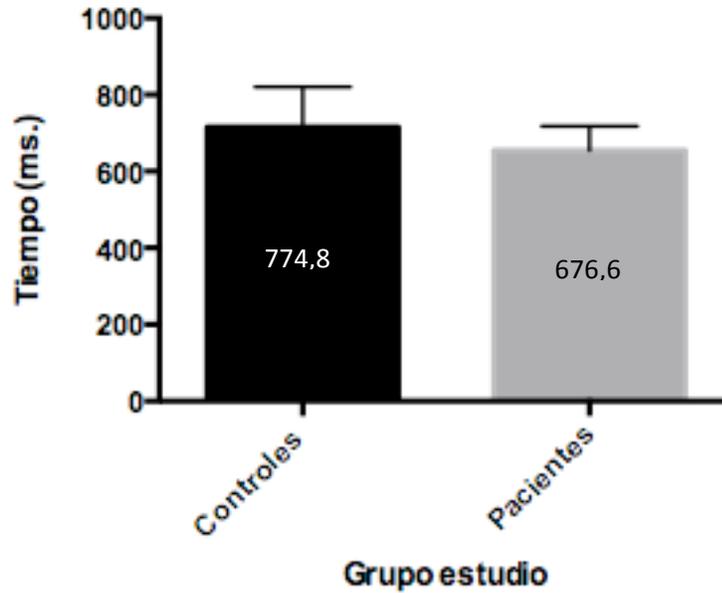


Gráfico 6. Latencia de respuestas correctas en cada grupo de estudio

Corresponde al tiempo en ms. que les tomó a los sujetos señalar la presencia de aquellos estímulos de 20 hz. (desviantes)

Test estadístico no paramétrico Mann-Whitney

Pvalue= 0,2019



Porcentaje de respuestas incorrectas 40 Hz.

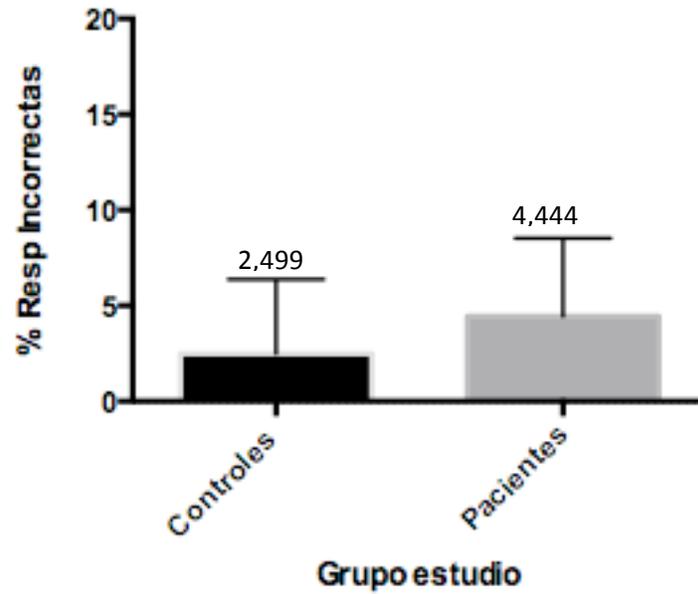


Gráfico 7. Respuestas incorrectas en cada grupo de estudio

Corresponde a las oportunidades en que los sujetos señalaron falsos desviantes durante la sub prueba de 40 Hz.

Test estadístico no paramétrico Mann- Whitney

Pvalue= 0,3141



Porcentaje de respuestas incorrectas 20 Hz.

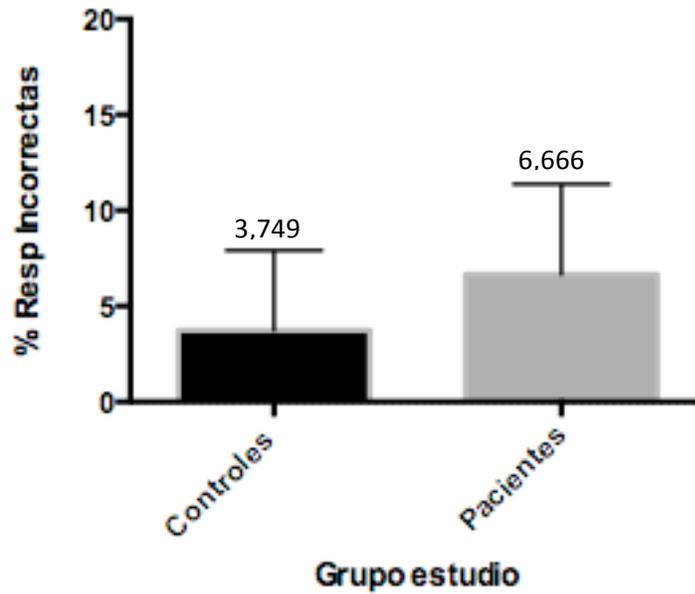


Gráfico 8. Respuestas incorrectas en cada grupo de estudio

Corresponde a las oportunidades en que los sujetos señalaron falsos desviantes durante la sub prueba de 20 Hz.

Test estadístico no paramétrico Mann-Whitney
Pvalue= 0,0963

3. Correlacionar la amplitud promedio de P300 con el desempeño neurocognitivo de ambos grupos de estudio.

Mediante el software Prism 6, se realizó una correlación de Spearman (no paramétrica) entre los valores obtenidos del “*peak amplitude*” del P300 en el canal Cz y los puntajes de 4 dominios de la batería MATRICS (atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y aprendizaje verbal). Solo se observó correlación entre el “*peak amplitude*” del grupo control con el puntaje del dominio Memoria de trabajo (Gráfico 9)

Correlación *Peak Amp. Cz*/Memoria de trabajo

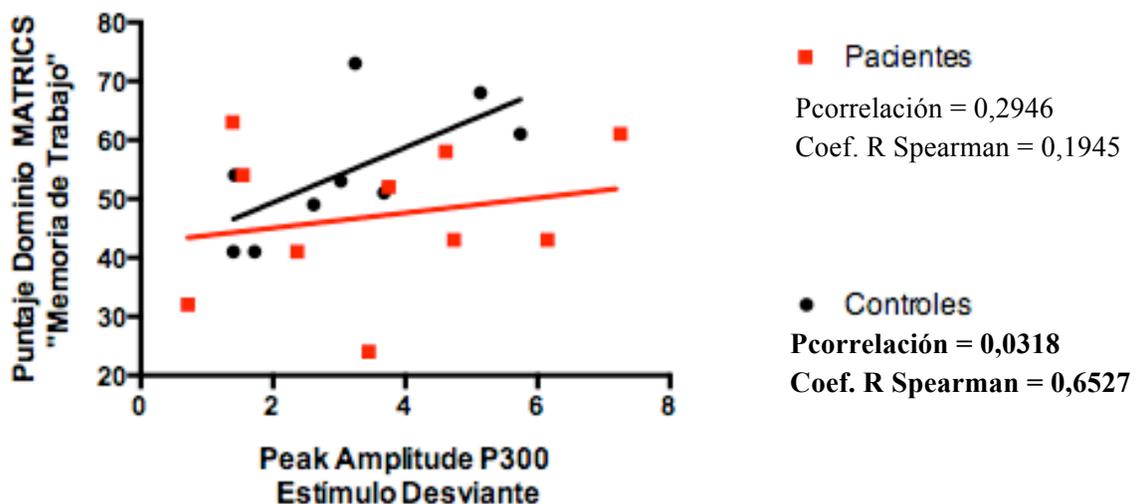


Gráfico 9. Correlación entre “Peak Amplitude” de P300 (estímulo desviante) en canal Cz y puntaje de dominio “Memoria de trabajo” . Sub prueba de 40 Hz.

Tomando en cuenta que la memoria de trabajo posee una importante representación neurofisiológica en áreas pre frontal y frontal, se realizó el mismo análisis para un ROI compuesto por 6 canales (FP1, FP2, AF3, FPz, AF4 y AFz), lo cual también mostró correlación directa significativa con el puntaje de Memoria de trabajo (Gráfico 10)

Correlación *Peak Amp.* ROI Frontal/Memoria de trabajo

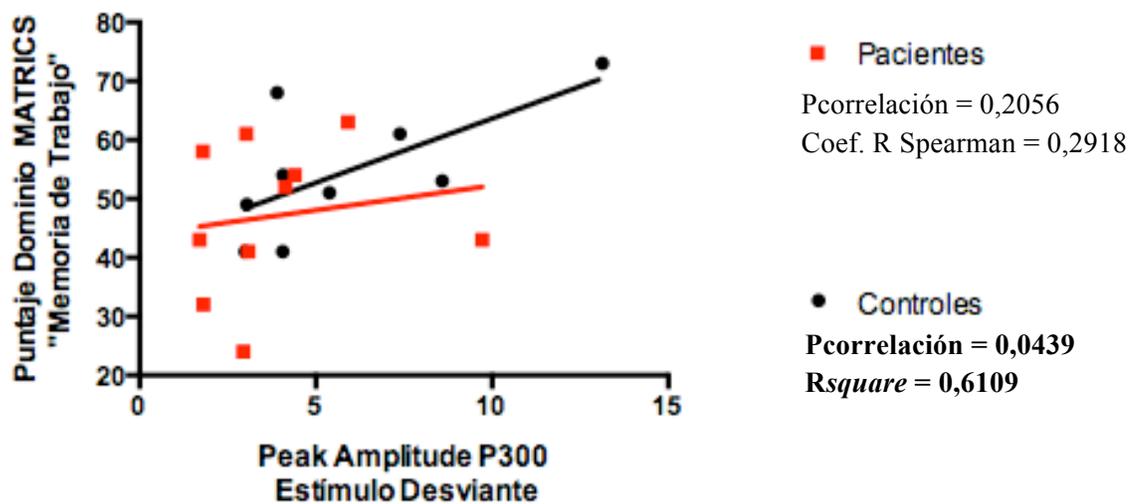


Gráfico 10. Correlación entre “Peak Amplitude” de P300 (estímulo desviante) en ROI frontal y puntaje de dominio “Memoria de trabajo” . Sub prueba de 40 Hz

No existen diferencias significativas de la amplitud de P300 entre ambos grupos de estudio (Anexo I: Test estadístico Mann-Whitney $p=0,1553$)

En cuanto a los puntajes de los dominios neurocognitivos de la batería MATRICS, se obtuvo una diferencia significativa entre los grupos de estudio solo en el ámbito Atención/Vigilancia (Gráfico 11)

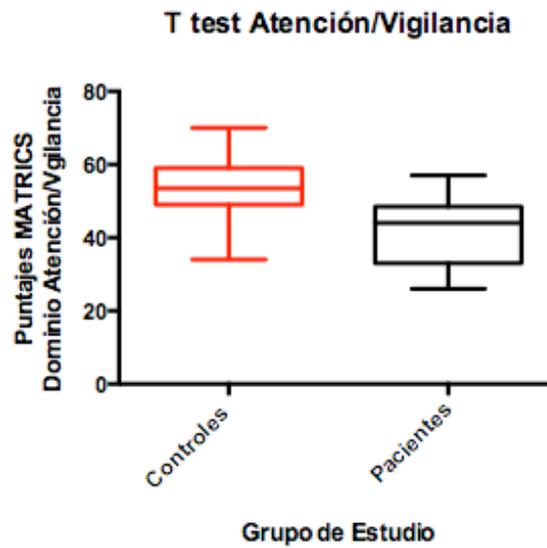


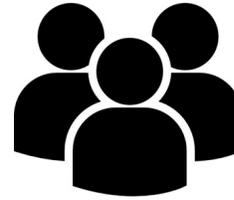
Gráfico 11. T test Mann-Whitney del puntaje Dominio Atención/Vigilancia de la batería MATRICS entre grupos de estudio Control v/s Pacientes. $p=0,022$

Para una mejor comprensión de los siguientes resultados, se presentará la primera cohorte de sujetos (10 pacientes y 9 controles) con el símbolo azul, y posteriormente lo obtenido en el mismo análisis en la segunda cohorte (4 pacientes y 4 controles) con el símbolo negro.



Primera cohorte
9 HC (Controles)
10 UHR (Alto
riesgo)

Se entregan
estímulos de prueba
ASSR mediante
parlantes



Segunda cohorte
4 HC
4 UHR

Se entregan
estímulos de prueba
ASSR mediante
audífonos *Etymotic*

Curvas de ERP P300 →
Voltaje v/s Tiempo

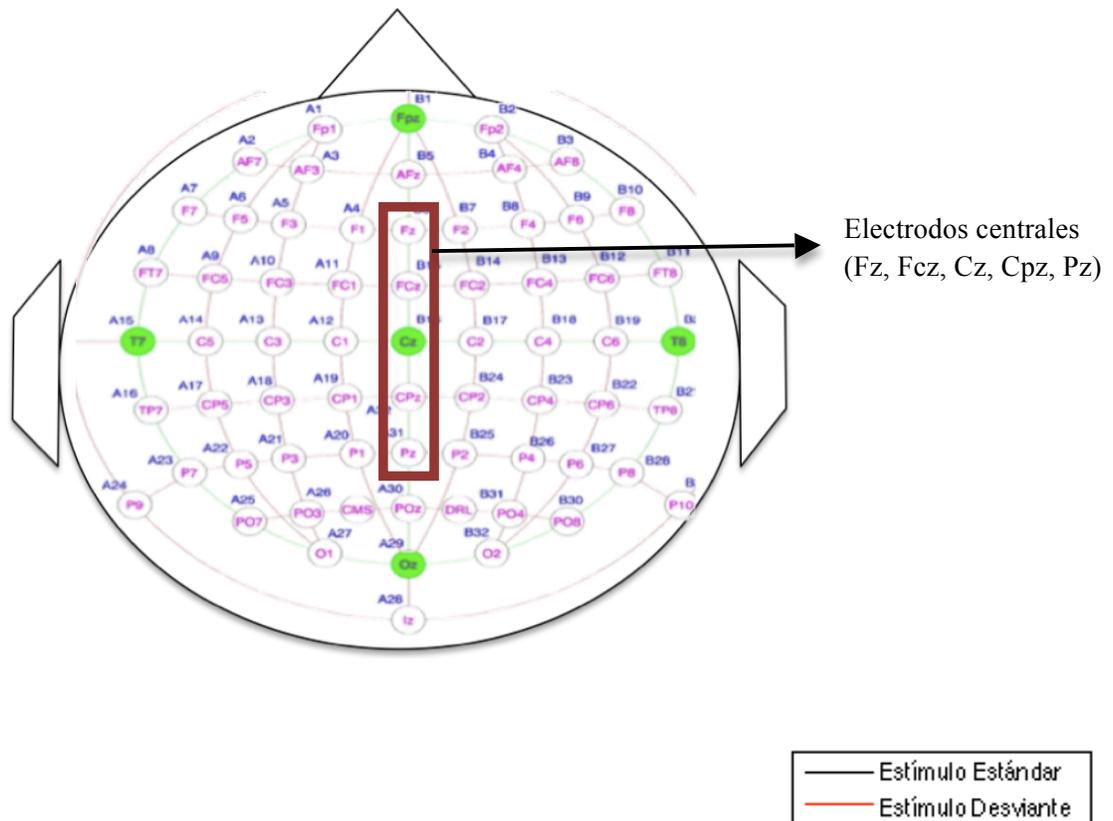
Poder Evocado Por Banda Frecuencial (EFFT) →
Voltaje v/s Frecuencia

Poder Evocado Por Banda Frecuencial en el
Tiempo (Cartas Tiempo-Frecuencia) →
Frecuencia/Tiempo/Amplitud

Curvas P300 de primera y segunda cohorte

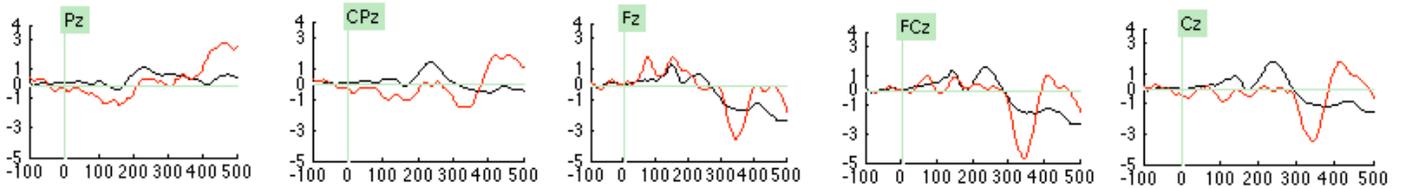
A continuación se presentan curvas P300 obtenidas para sujetos tanto de la primera, como de la segunda cohorte de sujetos en 5 canales de la línea media, esto último basado en que es esta área la principal generadora de este ERP (Polich, 2007)

Tomando en cuenta que el test de 40 Hz (Estímulo desviante de 40 Hz. Estímulo Estándar de 20 Hz.) es en la cual se ha observado una respuesta más claramente identificable en varias investigaciones, se muestran los resultados de esta subprueba.

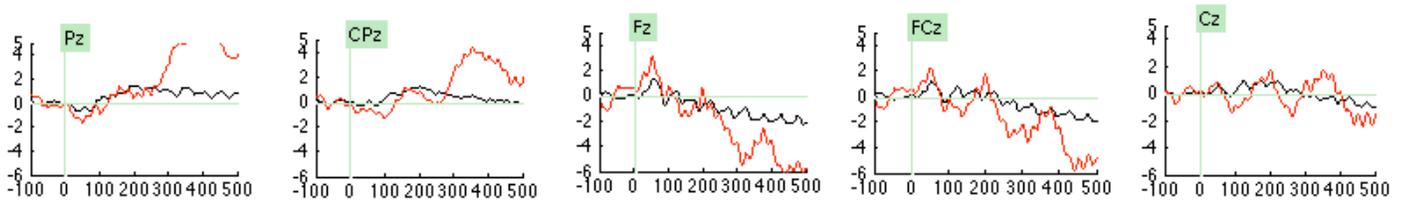




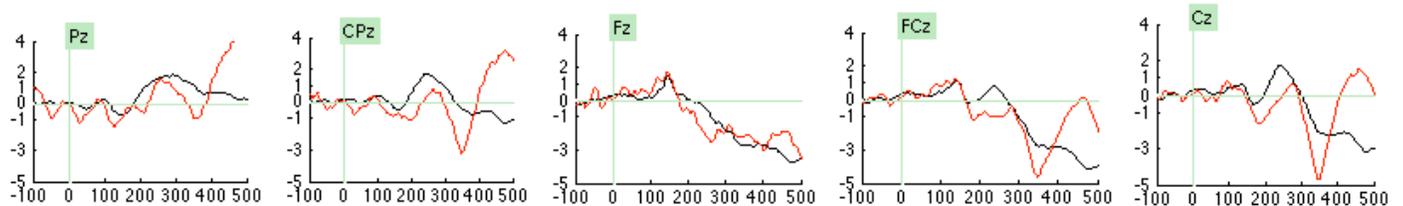
Grupo de estudio 10 Pacientes (Primera cohorte). Sub prueba de 40 Hz.



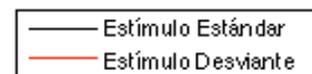
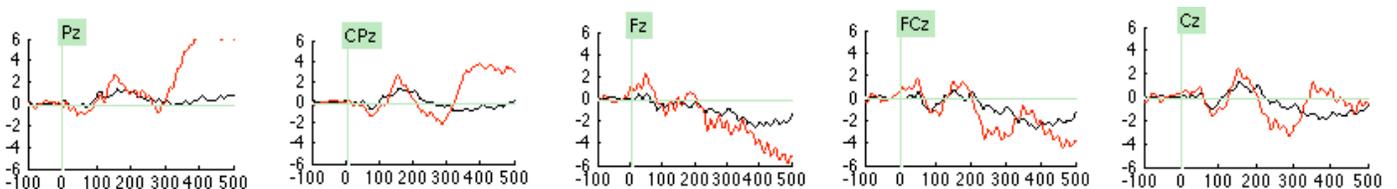
Grupo de estudio 4 pacientes (Segunda cohorte). Sub prueba de 40 Hz.



Grupo de estudio 9 controles (Primera cohorte). Sub prueba de 40 Hz.



Grupo de estudio 4 controles (Segunda cohorte). Sub prueba de 40 Hz.



Descripción de respuestas obtenidas en las bandas de frecuencia a estudiar (20 y 40 Hz.)

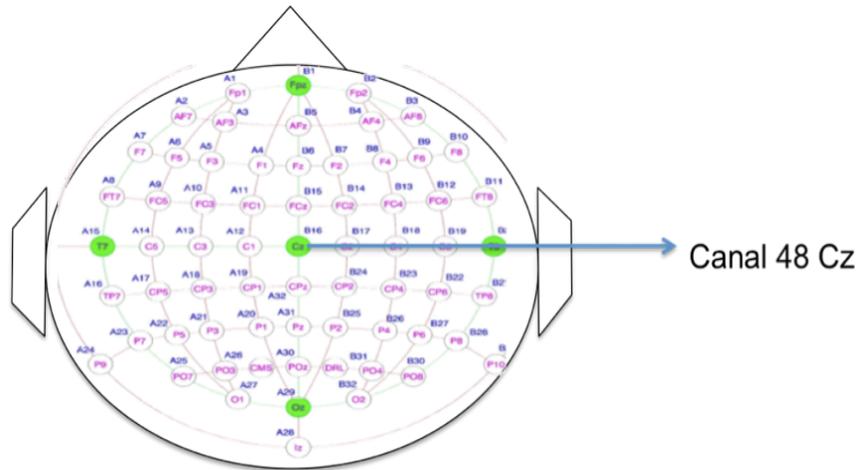


Gráfico 12: Respuesta evocada por banda frecuencial. Sub prueba de **40 hz.** En el grupo de estudio Control (Primera cohorte)

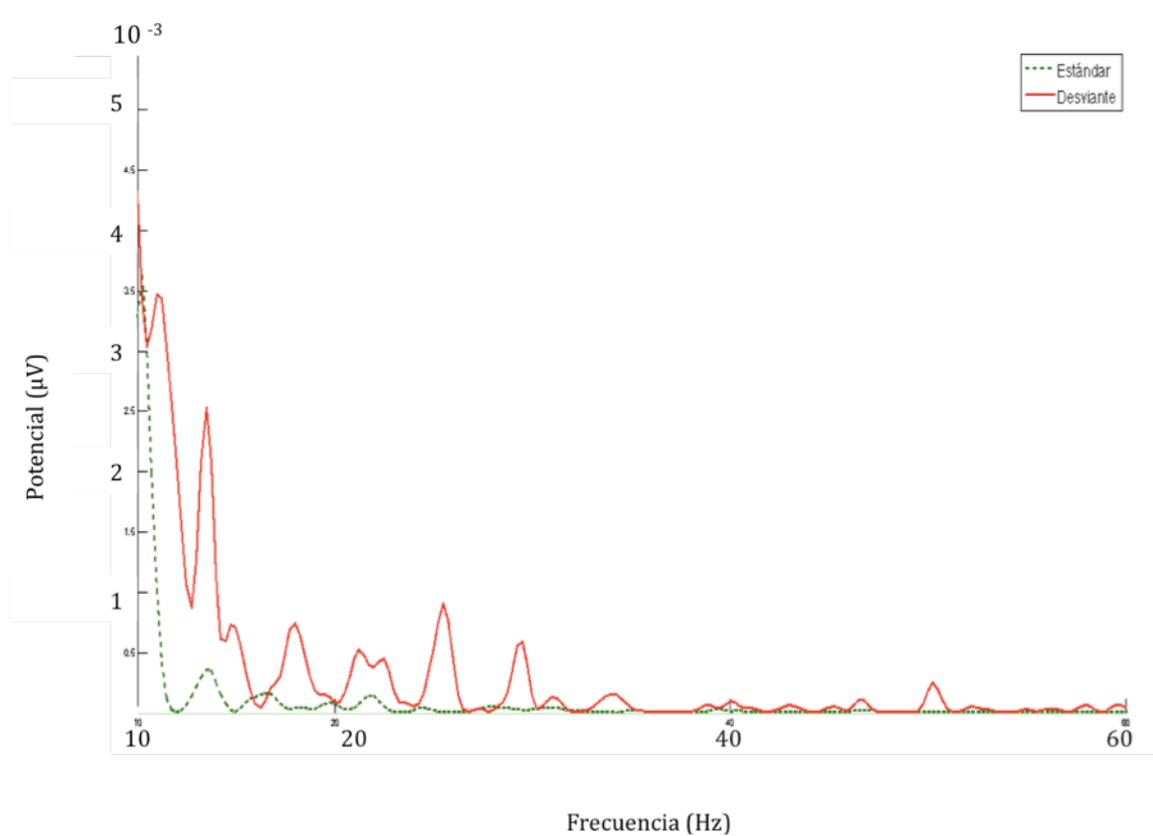




Gráfico 13: Respuesta evocada por banda frecuencial. Sub prueba de **40 hz.**
En el grupo de estudio Pacientes (Primera cohorte)

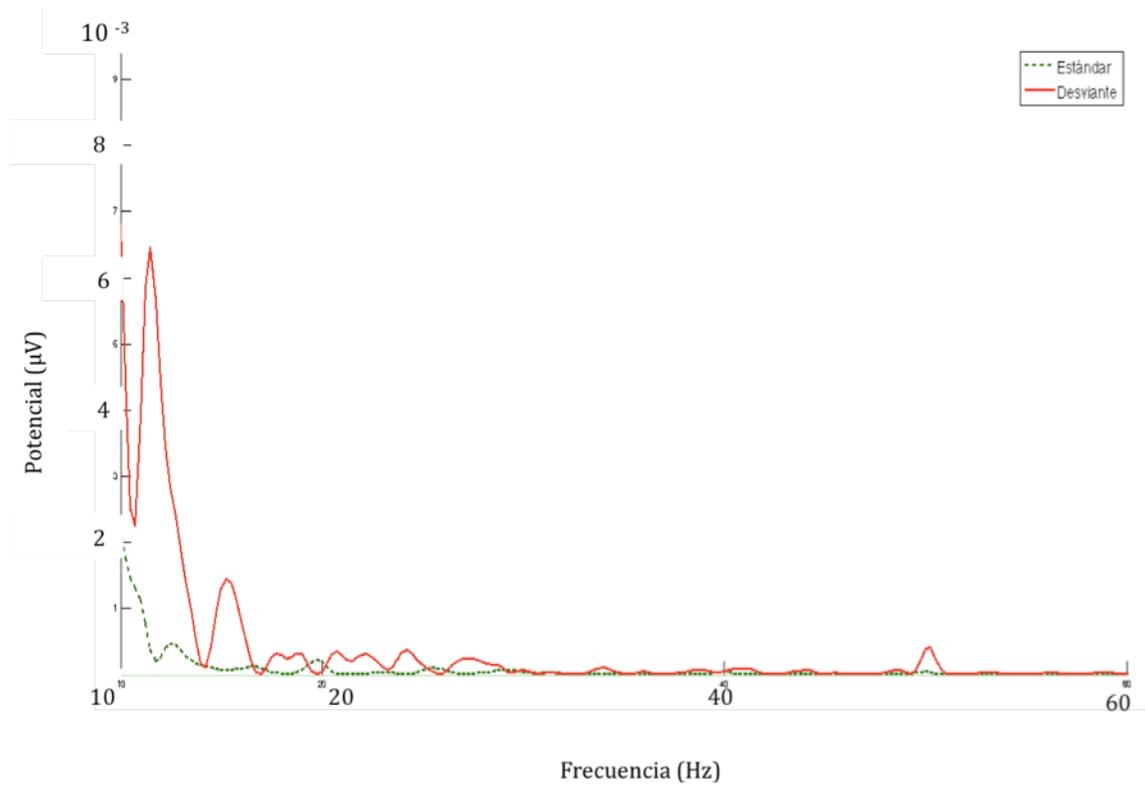




Gráfico 14: Respuesta evocada por banda frecuencial. Sub prueba de **40 hz.** En grupo de 4 sujetos control (Segunda cohorte)

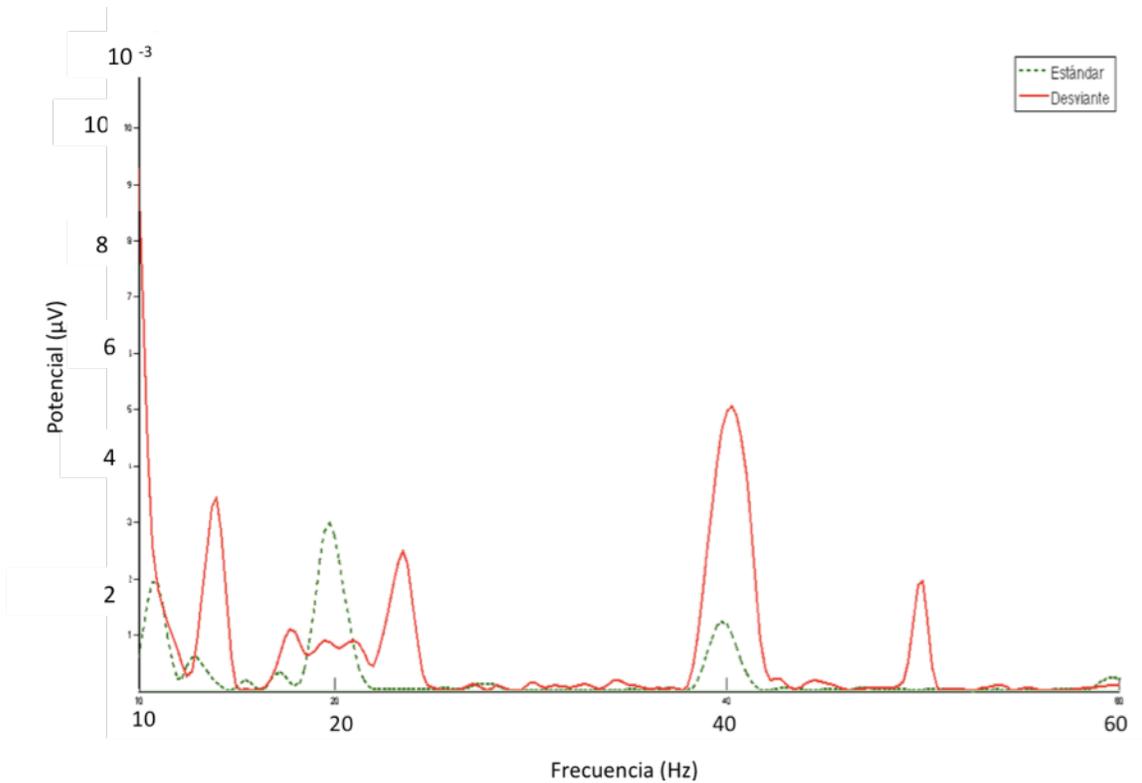




Gráfico 15: Respuesta evocada por banda frecuencial. Sub prueba de **40 hz.** En grupo de 4 sujetos pacientes (Segunda cohorte)

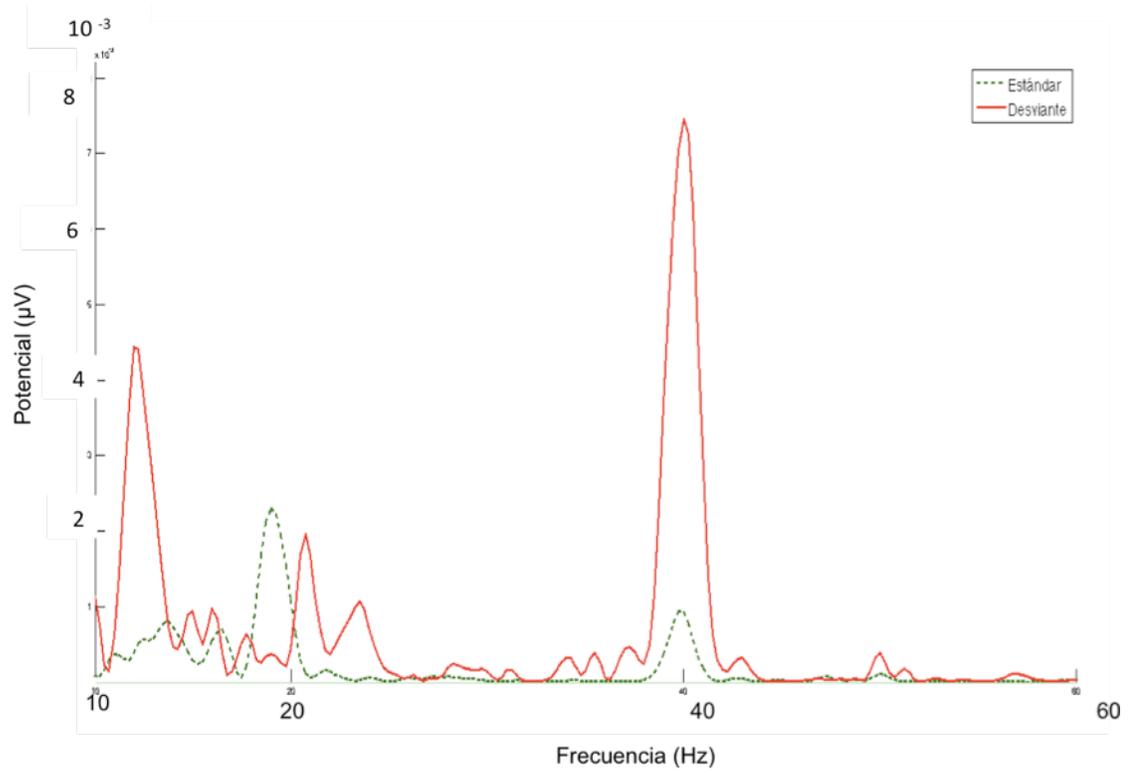




Gráfico 16: Respuesta evocada por banda frecuencial. Sub prueba de **20 hz.** En el grupo de estudio Control (Primera cohorte)

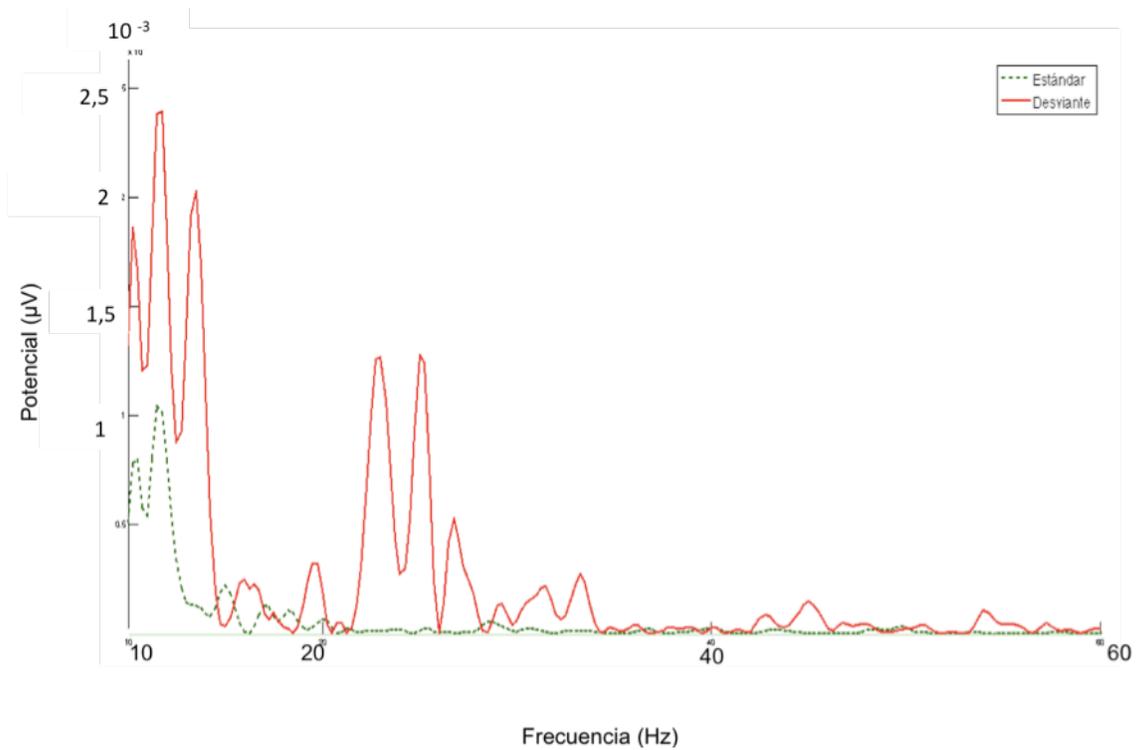




Gráfico 17: Respuesta evocada por banda frecuencial. Sub prueba de **20 hz.** En el grupo de estudio Pacientes (Primera cohorte)

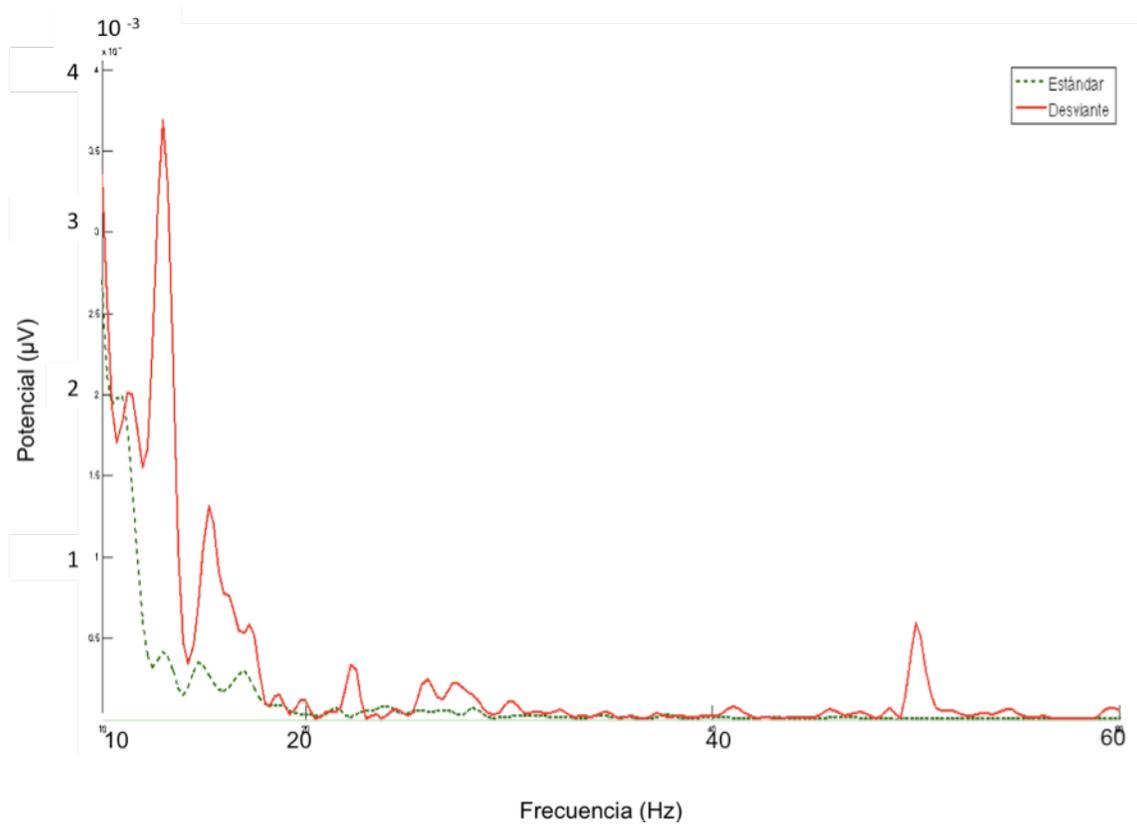




Gráfico 18: Respuesta evocada por banda frecuencial. Sub prueba de 20 hz. En grupo de 3 sujetos control (Segunda cohorte)

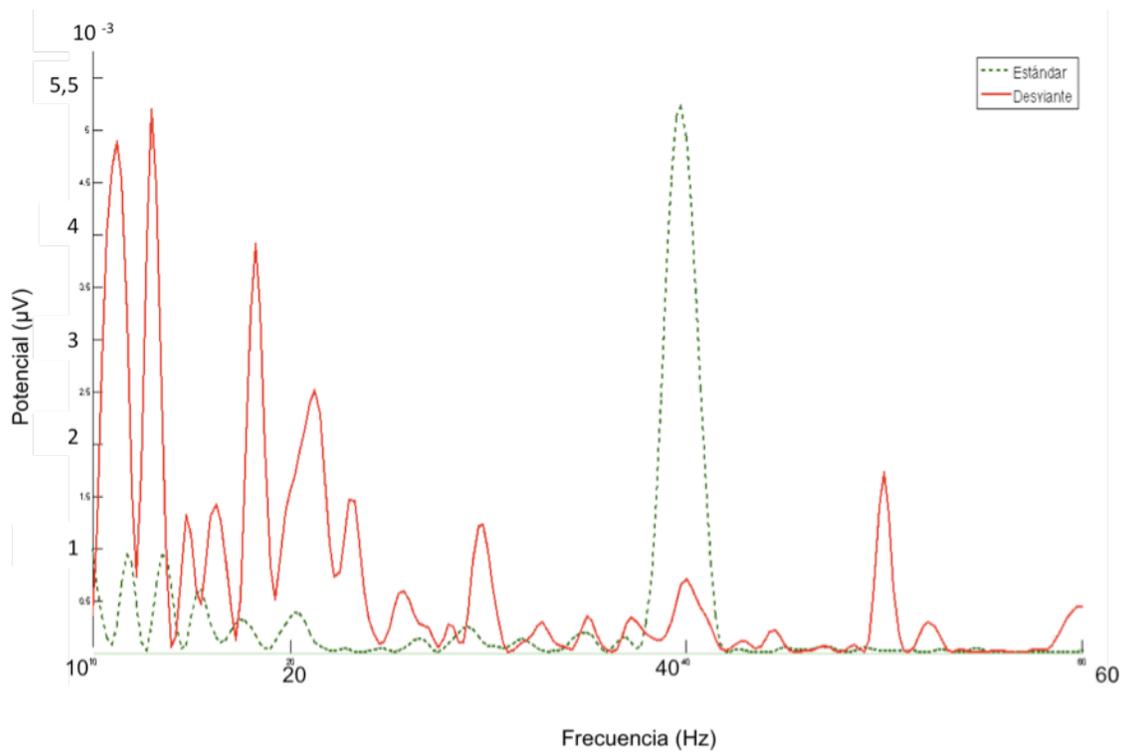
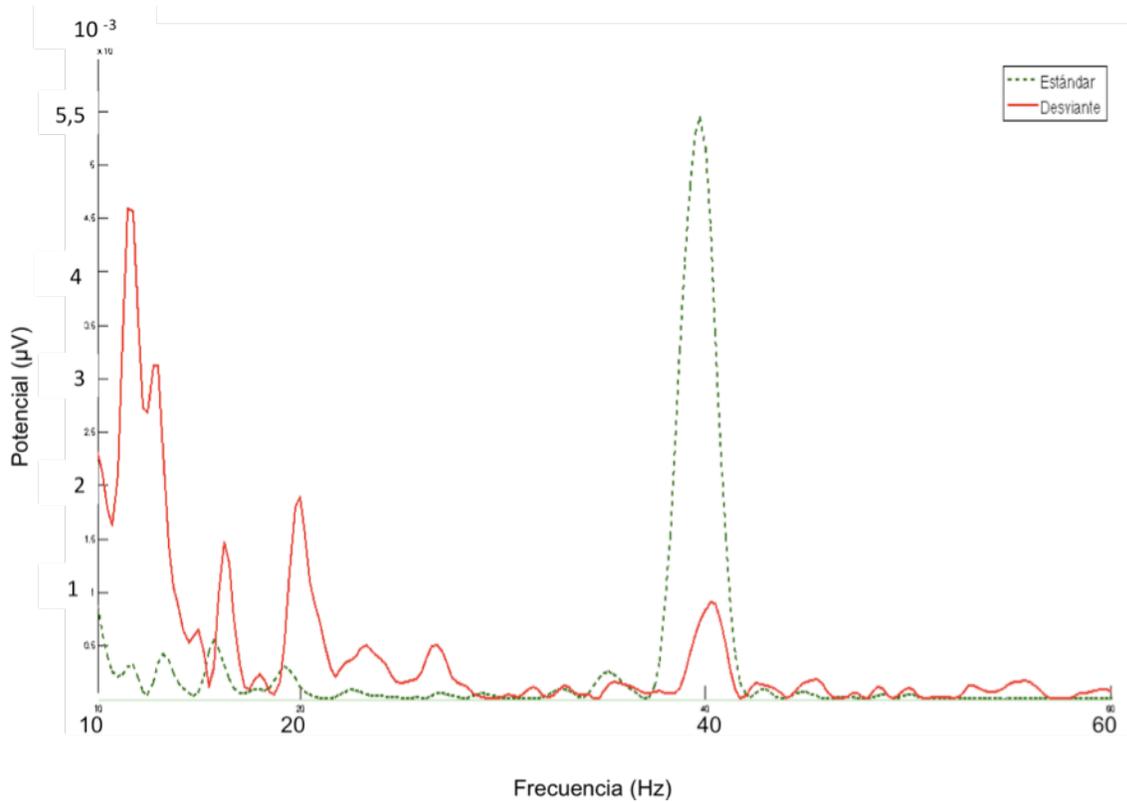




Gráfico 19: Respuesta evocada por banda frecuencial. Sub prueba de 20 hz. En grupo de 4 sujetos pacientes (Segunda cohorte)

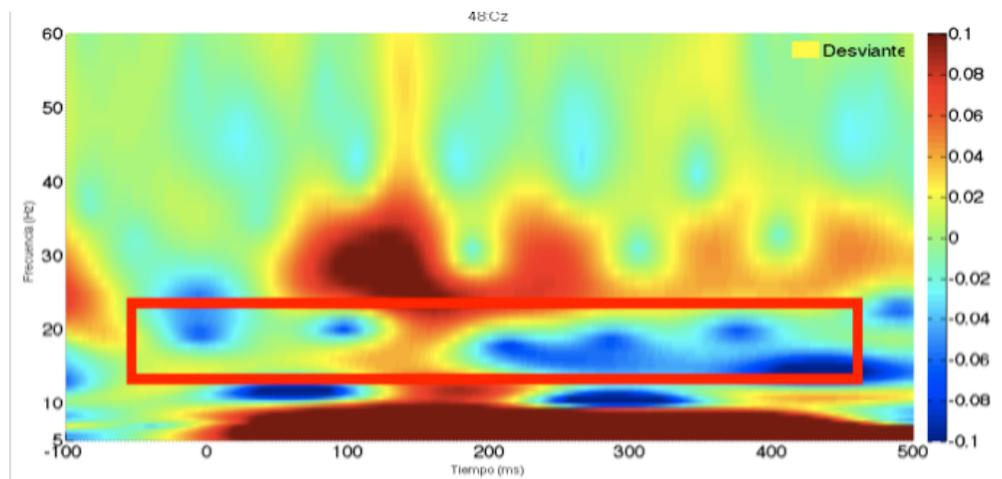


Comparar la actividad tiempo-frecuencia (poder evocado) entre grupo de alto riesgo y controles

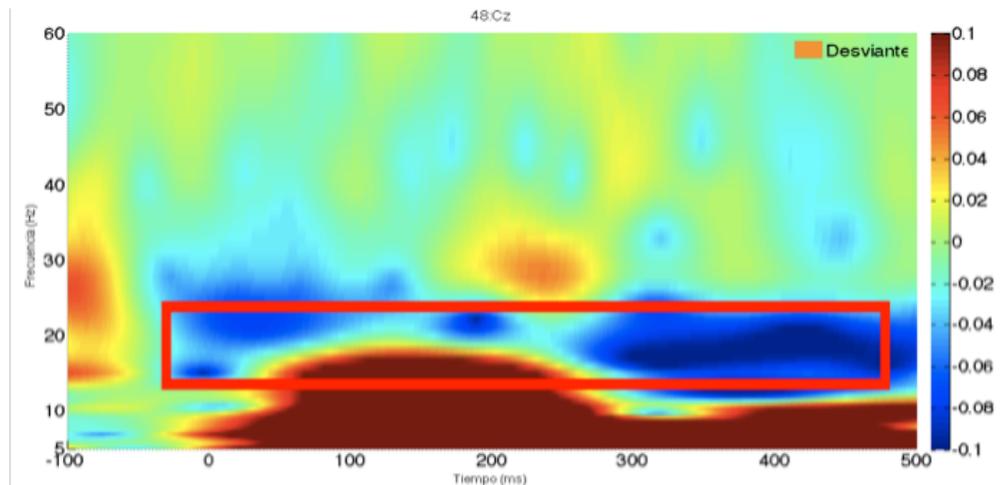
A continuación se presentan las cartas tiempo-frecuencia obtenidas para los sujetos tanto de la primera, como de la segunda cohorte. Tomando en cuenta que esta última cuenta con un escaso número de personas, se adjunta en Anexos las cartas tiempo frecuencia de cada paciente y control que la componen, para contar con información más detallada



Carta tiempo frecuencia Grupo Control. Sub prueba 20 Hz.

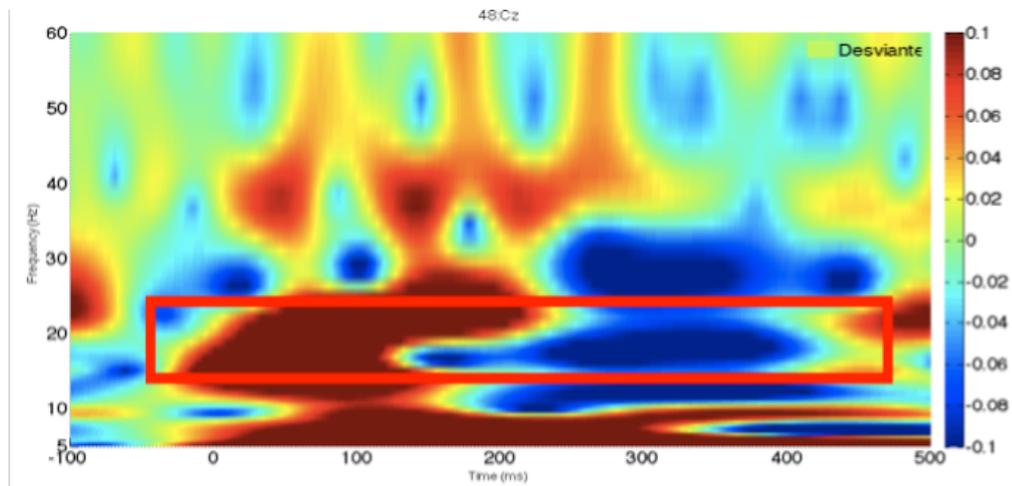


Carta tiempo frecuencia Grupo Pacientes. Sub prueba 20 Hz.

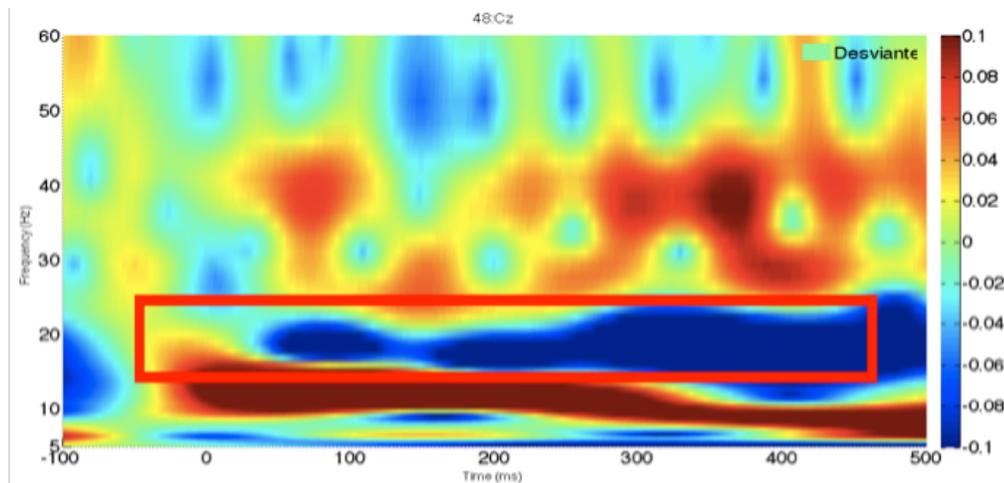




Carta tiempo frecuencia Grupo 4 Controles . Sub prueba 20 Hz.

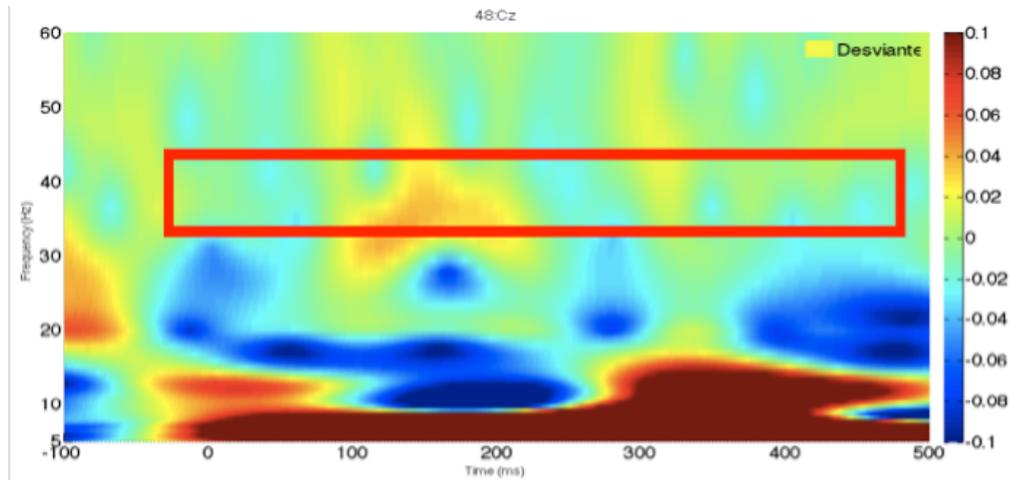


Carta tiempo frecuencia Grupo 4 Pacientes . Sub prueba 20 Hz.

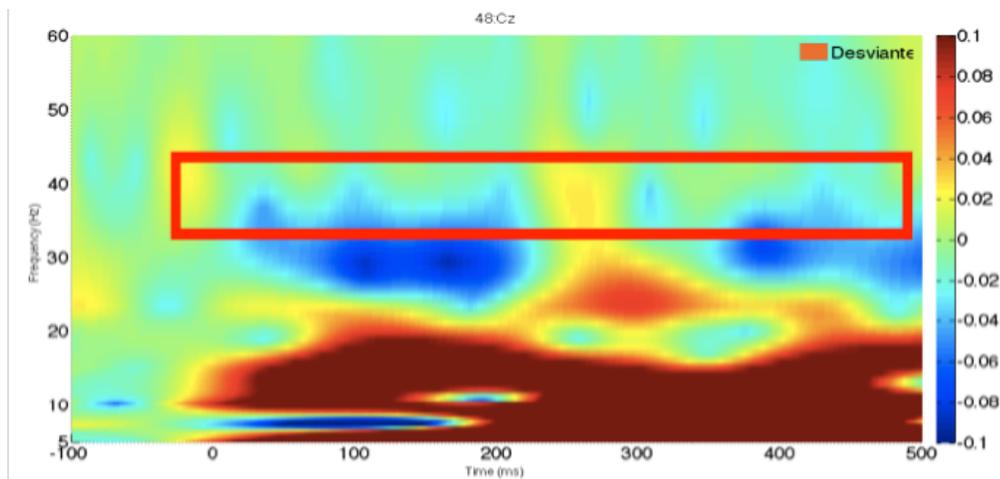




Carta tiempo frecuencia Grupo Control. Sub prueba 40 Hz.

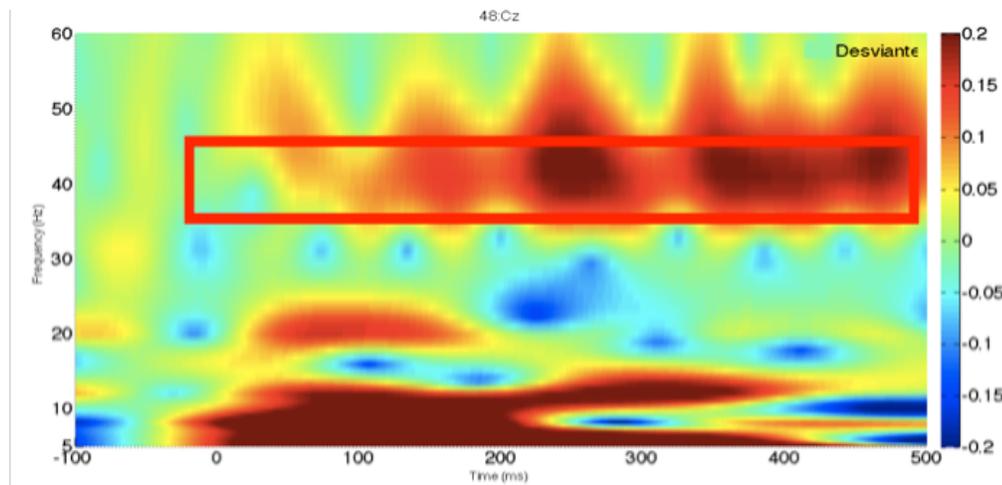


Carta tiempo frecuencia Grupo Pacientes. Sub prueba 40 Hz.

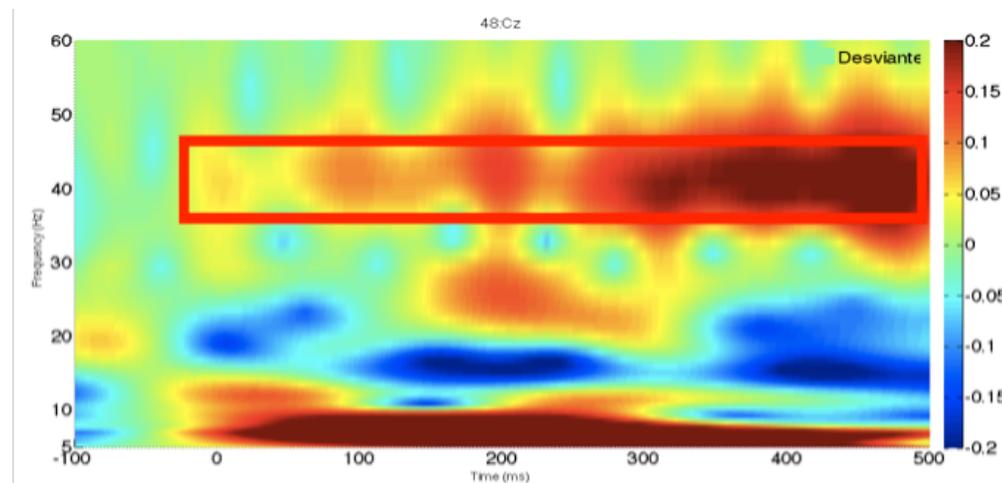




Carta tiempo frecuencia Grupo 4 Controles . Sub prueba 40 Hz.



Carta tiempo frecuencia Grupo 4 Pacientes . Sub prueba 40 Hz.



Conclusiones

En el presente trabajo se muestran resultados conductuales, neurocognitivos y electrofisiológicos de 10 pacientes y 9 controles a los cuales se les realizó registro electroencefalográfico durante la prueba ASSR de modalidad auditiva, y las pruebas incluidas en la batería neurocognitiva MATRICS.

En cuanto a los resultados conductuales, no se observan diferencias en el número de respuestas correctas, respuestas incorrectas ni en la latencia de las respuestas entre los dos grupos de estudio. Tanto controles como pacientes muestran un alto desempeño en la discriminación de los estímulos desviantes (Ver gráficos 3 al 8)

En cuanto al análisis EFFT que se realizó mediante MATLAB, no se obtuvo respuesta en las frecuencias esperadas en ningún grupo de estudio. El aumento de voltaje por banda frecuencial fue inespecífico, sugiriendo que la prueba ASSR no lograba generar respuesta ante el estímulo desviante. (Ver gráficos 12, 13 y 16, 17)

Se consideró la posibilidad que existiese un grado de distorsión en la tasa de repetición de cada sonido, es decir que el estímulo de 20 hz. No estuviese siendo emitido realmente con esta frecuencia, y lo mismo para el sonido de 40 hz.

Por lo anterior, se realizó la grabación de los sonidos entregados, posicionando una grabadora a la misma distancia que se sentaban los sujetos desde la TV; posteriormente fueron analizados en el software Audacity. Se observó que la frecuencia de repetición de los sonidos grabados sí corresponde a 20 (1 ciclo cada 0.05 segundos) y a 40 Hz. (1 ciclo cada 0.025 segundos), por lo que la ausencia de respuesta en las bandas frecuenciales de interés no podría deberse a alteraciones de la tasa de repetición de los estímulos.

Debido a lo expuesto anteriormente es que se ingresó al estudio nuevos sujetos, a los cuales se les realizaron los procedimientos de la sesión electroencefalográfica con condiciones de estimulación auditiva mejoradas (uso de audífonos de investigación en lugar de realizar la prueba ASSR mediante parlantes, en una habitación aislada de ruido)

Al realizar el análisis estadístico del P300 (primera cohorte) v/s dominios de MATRICS, solo se observa correlación significativa entre *peak amplitude* del P300 (canal Cz) con el dominio “Memoria de Trabajo” en el grupo control (Ver gráfico 9). También se observa una correlación significativa con este ítem cognitivo cuando se selecciona un ROI frontal de 6 electrodos (Ver gráfico 10).

Se realizó una comparación de P300 controles v/s pacientes en electrodos frontales, apuntando a caracterizar la variante P3a del P300, y si bien existe una aparente diferencia de la amplitud en electrodos frontales en la sub prueba de 40 Hz., esta no resulta ser significativa (Anexo I).

Si bien en la segunda cohorte se cuenta con un escaso número de sujetos, se puede observar en los electrodos de línea media que las curvas P300 siguen una trayectoria similar a las obtenidas en los grupos de controles y pacientes de la primera cohorte

Discusión

En cuanto a los resultados en P300 que se obtuvieron de la primera cohorte , el no encontrar diferencias entre grupos de estudio, podría deberse a que la prueba es de baja dificultad (estímulo desviante es fácilmente discriminable del estímulo estándar), y tal como es posible encontrar en la literatura, la curva P300 se relaciona con la carga de atención y de memoria de trabajo (Ford, 1999., Bramon et al., 2001., Linden, 2005). Es decir, el nivel de dificultad de la tarea induce cambios en la amplitud de la P300. Tomando esto en cuenta, es probable que si la tarea fuera de mayor dificultad, aumentaría la probabilidad de encontrar una diferencia entre grupos (por ejemplo, presentar sonido frecuente e infrecuente con tasas de repetición más similares).

Ademas, se ha documentado que la relacion entre P300 y carga de memoria en sujetos normales, se perdería en pacientes con Esquizofrenia (Gaspar et al., 2011.). En nuestro trabajo, no encontramos esta alteraciones en pacientes de alto riesgo, lo que nos hace



pensar que aun tienen recursos mnemónicos para compensar ciertos déficits y no evidenciar alteraciones conductuales.

Lo anterior se puede ver reflejado en el desempeño neurocognitivo del dominio Atención/Vigilancia de la batería MATRICS (el cual se compone por una tarea cognitiva de elevada dificultad), donde al comparar los puntajes obtenidos por controles v/s pacientes, estos últimos presentan un rendimiento significativamente menor que el grupo control (Ver gráfico 11)

Con la intención de comprender y posteriormente poder explicar lo que se observó en el análisis EFFT de la primera cohorte de sujetos, los mismos procedimientos efectuados a 10 pacientes y 9 controles, fueron realizados a 8 nuevos sujetos (4 controles y 4 pacientes). A diferencia de los primeros registros incluidos en el estudio, estos individuos sí mostraron una respuesta mayor y específica. Es decir que cuando se les entregaba sonidos con una determinada frecuencia (tasa de repetición), la respuesta en el EEG era principalmente en esa misma banda frecuencial (Ver gráficos 14, 15 y 18, 19)

Siguiendo la línea de lo que se observó en el análisis EFFT, las cartas tiempo-frecuencia de la segunda cohorte sí muestran el aumento de poder evocado esperado en las frecuencias de 20 y 40 Hz. cuando estas funcionan como estímulos desviantes, a diferencia de lo que sucedió con los individuos de la primera cohorte.

La actividad que se puede observar en estas cartas tiempo-frecuencia, son oscilaciones de grandes grupos neuronales, las cuales se explican por dinámicas neurales que involucran diferentes neurotransmisores. Si bien por mucho tiempo fue la dopamina el neurotransmisor que se consideraba para explicar las alteraciones en la comunicación neural y por lo tanto de los síntomas de la esquizofrenia (Carlsson, A. 1988, Davis KL. Et al., 1991), esta teoría comenzó a tener falencias para explicar ciertos ámbitos de la patología, como por ejemplo el solo ser capaz de dar cuenta de los síntomas positivos y no aquellos cognitivos y negativos. Actualmente, el modelo más aceptado acerca del origen de la oscilación neuronal en banda gamma es la teoría glutamatérgica. Compuestos como la ketamina que bloquean receptores de glutamato (NMDA), producen síntomas y efectos en el comportamiento similares a los observados en pacientes con esquizofrenia (Moghaddam, B. 2003, Javitt, 2010.).

Además, estos receptores se encuentran distribuidos por todo el cortex, a diferencia de aquellos dopaminérgicos que se encuentran en áreas mucho más circunscritas y escasamente en la corteza primaria sensorial (Javitt, 2010.)

Limitaciones y Proyecciones de la tesis

Tomando en cuenta que la única diferencia durante la obtención de los registros EEG entre la primera y segunda cohorte fue la utilización de audífonos de investigación, la explicación que surge es que al ser entregados los estímulos a través de parlantes, exista una distorsión en alguna propiedad de los sonidos percibidos por los sujetos y, por lo tanto, del procesamiento de estos.

Al observar las cartas tiempo frecuencia de la segunda cohorte, se puede ver que los grupos de controles y pacientes presentan actividad en el canal Cz en banda gamma bastante similar, y si se analiza de manera más detallada sujeto por sujeto (Anexo IV), podemos ver que no todos los sujetos de cada grupo “aportan” por igual al aumento de poder en la banda de 40 Hz. En Cz.

Por lo anterior es recomendable aumentar el número de controles y pacientes para así obtener un promedio que de cuenta de todos los individuos de cada grupo.

Es relevante el haber llegado a una posible explicación de por qué el ASSR, que es una prueba ya aplicada en otros estudios electroencefalográficos (Galambos et al. 1981, Kwon et al. 1999, Pastor et al. 2002, Picton et al. 2003, Spencer et al. 2008) no mostraba eficacia en generar respuestas específicas esperadas. Por lo mismo, si se pretende seguir con este estudio, sería necesario reclutar mayor cantidad de pacientes y controles, los que serían evaluados de manera rigurosa, como se hizo con los últimos 8 sujetos incluidos en este estudio, a los cuales no solo se les aplicó la prueba ASSR con audífonos de investigación, sino que además se les realizó una audiometría liminal previo al registro EEG (Anexo III: Umbrales auditivos en frecuencia 1000 Hz.) y se contó con una cámara aislante de ruido para ambos procedimientos. Las medidas metodológicas descritas anteriormente probablemente permitirían realizar una comparación entre los grupos de estudio que son de interés para esta tesis.

Referencias

- 1.- Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 69(3), 89-95.
- 2.- Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S (2004) Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 70(2-3):315-29.
- 3.- Brenner, C. A., Krishnan, G. P., Vohs, J. L., Ahn, W.-Y., Hetrick, W. P., Morzorati, S. L., & O'Donnell, B. F. (2009). Steady State Responses: Electrophysiological Assessment of Sensory Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(6), 1065–1077.
- 4.- Carlsson A. (1988) The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1(3):179-86.
- 5.- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 148(11):1474-86.
- 6.- Ford, J. (1999) Schizophrenia: The broken P300 and beyond. *Psychophysiology*. 36. 667-682
- 7.- Galambos, R., Makeig, S., Talmachoff, P. J. (1981). A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 78(4), 2643–2647.
- 8.- Gandal, M., Edgar, C., Klook, K., Siegel, S. (2011) Gamma synchrony: Towards a translational biomarker for the treatment-resistant symptoms of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62(3), 1504-1518.
- 9.- Gaspar PA, Ruiz S, Zamorano F, Altayo M, Perez C, et al. (2011) P300 amplitude is insensitive to working memory load in schizophrenia. *Bmc Psychiatry* 11: 29.
- 10.- Javitt, DC. (2010) Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 47(1), 4-16.
- 11.- Javitt, DC., Sweet, RA. (2015) Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nat Rev Neurosci*, 16(9), 535-550.
- 12.- Kwon, JS., O'Donnell, BF., Wallenstein, GV., Greene, RW., Hirayasu, Y., Nestor, PG., Hasselmo, ME., Potts, GF., Shenton, ME., McCarley, RW. (1999) Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56(11), 1001-1005.
- 13.- Light, GA., Hsu JL., Hsieh, MH., Meyer-Gomes, K., Sprock, J., Swerdlow, NR., Braff, DL. (2006) Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 60(11), 1231-1240.
- 14.- Linden, D. (2005). The P300: Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us? *The Neuroscientist*, 11(6), 563-576.



15.- Moghaddam B. (2003) Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*, 40(5):881-4.

16.- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., y cols. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213.

17.- Pastor, MA., Artieda, J., Arbizu, J., Marti-Climent, JM., Peñuelas, I., Masdeu, JC. (2002) Activation of human cerebral and cerebellar cortex by auditory stimulation at 40 Hz. *J Neurosci*, 22(23),10501-10506.

18.- Picton, TW., John MS, Dimitrijevic, A., Purcell, D. (2003) Human auditory steady-state responses: Respuestas auditivas de estado estable en humanos. *International Journal of Audiology*, 42(4), 177-219.

19.- Roger, H., Douglas, T., Turkic, B., Rolf, G. (2011) CBT for Psychosis: A Symptom Based Approach. Cognitive models of psychosis and their assessment (pp. 2-56). Nueva York, EEUU.

20.- Shin, Y.W., O'Donnell, B. F., Youn, S., Kwon, J. S. (2011) Gamma Oscillation in Schizophrenia. *Psychiatry Investig*, 8(4), 288–296.

21.- Sur, S., Sinha, V. K. (2009). Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J.*, 18(1), 70–73.

22.- Spencer, KM., Salisbury, DF., Shenton, ME., McCarley, RW. (2008) Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry*, 64(5), 369-375

23.- Tada, M., Nagai, T., Kirihara, K., Koike, S., Suga, M., Araki, T., Kobayashi, T., Kasai, K. (2015) Differential Alterations of Auditory Gamma Oscillatory Responses Between Pre-Onset High-Risk Individuals and First-Episode Schizophrenia. *Cereb Cortex*, 26(3), 1027-1035

24.- Tsuchimoto, R., Kanba, S., Hirano, S., Oribe, N., Ueno, T., Hirano, Y., Nakamura, I., Oda, Y., Miura, T., Onitsuka, T. (2011) Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 133(1-3), 99-105.

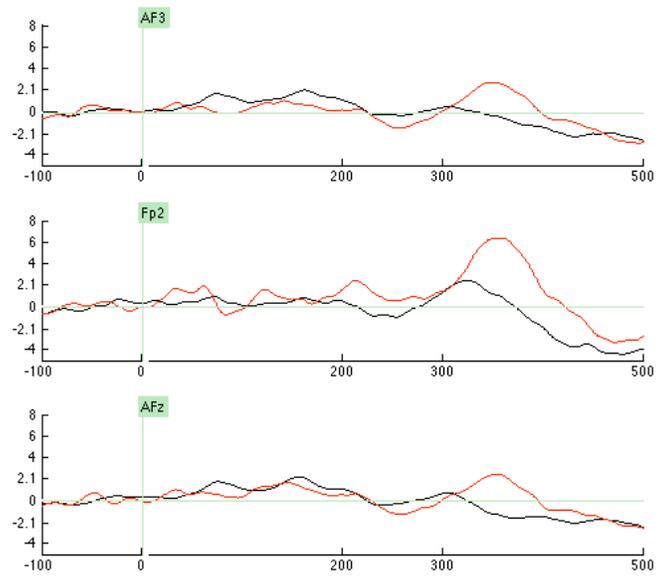
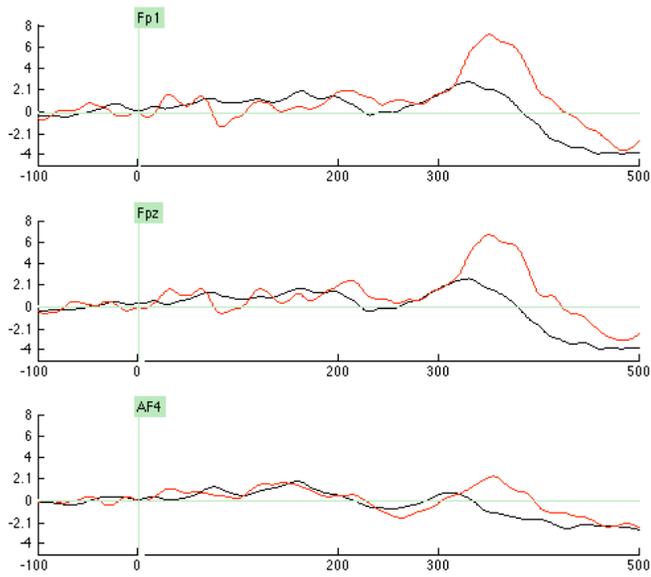
25.- Van der Stelt O1, Lieberman JA, Belger A. (2005) Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 15;77(2-3):309-320.

26.- Weickert CS., Weickert TW., Pillai A., Buckley PF. (2013) Biomarkers in schizophrenia: a brief conceptual consideration. *Dis Markers*, 35(1), 3-9.

27.- Winterer G, Egan MF, Rädler T, Hyde T, Coppola R, Weinberger DR. (2001) An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res*. 15;49(1-2):129-143.

ANEXOS

Anexo I. ASSR 40 Hz. ERPs de Estímulo Desviante, en electrodos de ROI frontal. Controles v/s Pacientes



— Controles
— Pacientes



Anexo II. Comparación estadística de dominios Atención/Vigilancia, Velocidad de procesamiento, Memoria de trabajo, Aprendizaje verbal, entre grupos control y alto riesgo (primera cohorte)

Dominio Cognitivo MATRICS	T test Controles v/s Pacientes	
Atención/Vigilancia	Mann-Whitney Test, $p=0,0222$	Significativo
Velocidad de Procesamiento	Mann-Whitney Test, $p=0,5884$	No Significativo
Memoria de Trabajo	Mann-Whitney Test, $p=0,3877$	No Significativo
Aprendizaje Verbal	Mann-Whitney Test, $p=0,795$	No Significativo



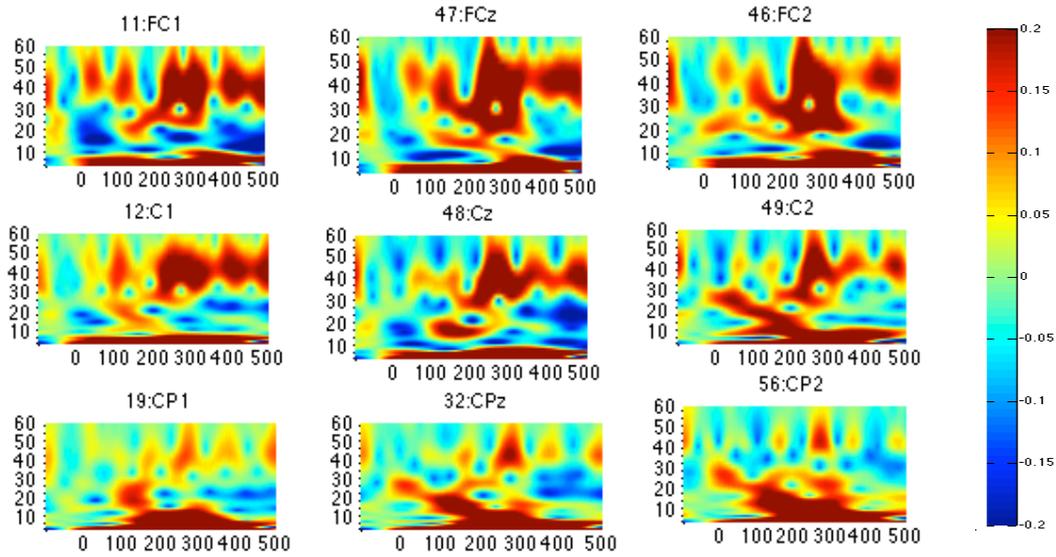
Anexo III. Umbrales auditivos en 1000 Hz. Segunda cohorte de sujetos

Controles	OÍDO IZQUIERDO	OÍDO DERECHO
CNTF_0065	0 dB.	0 dB.
CNTF_0066	5 dB.	0 dB.
CNTF_0067	5 dB.	10 dB.
CNTF_0071	5 dB.	0 dB.
Pacientes		
APS_0059	5 dB.	0 dB.
APS_0061	0 dB.	10 dB.
APS_0064	10 dB.	0 dB.
APS_0066	10 dB.	15 dB.

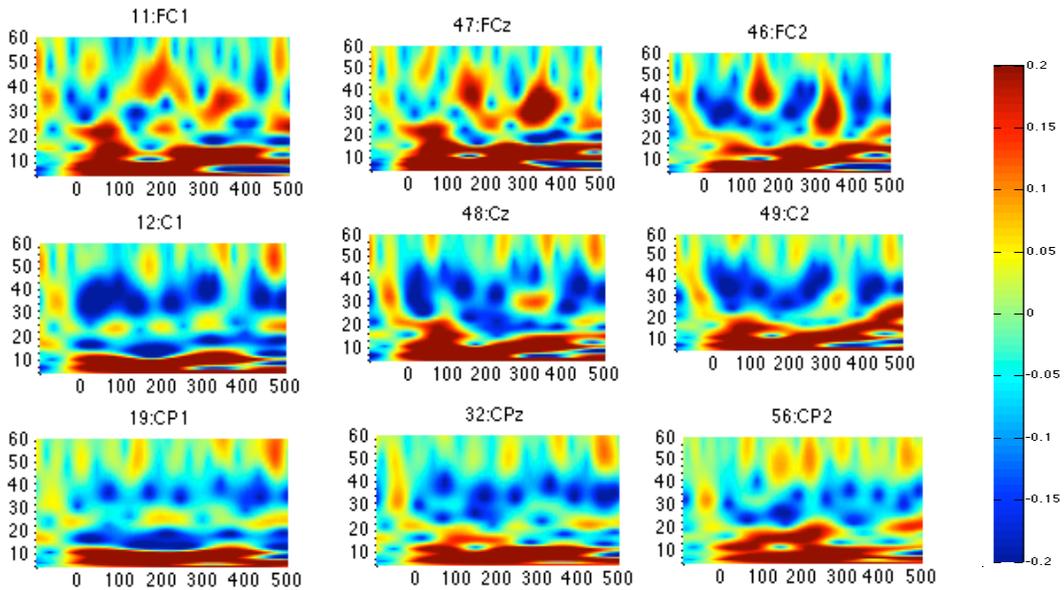


Anexo IV. Cartas tiempo frecuencia (estímulo Desviante) de cada sujeto incluido en la segunda cohorte

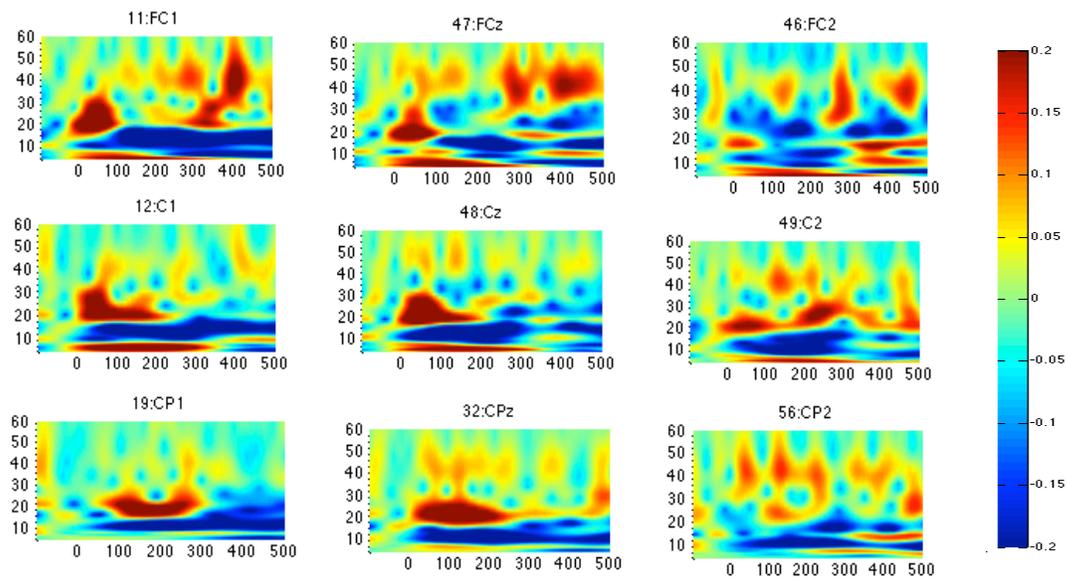
Sujeto control CNTF_0065



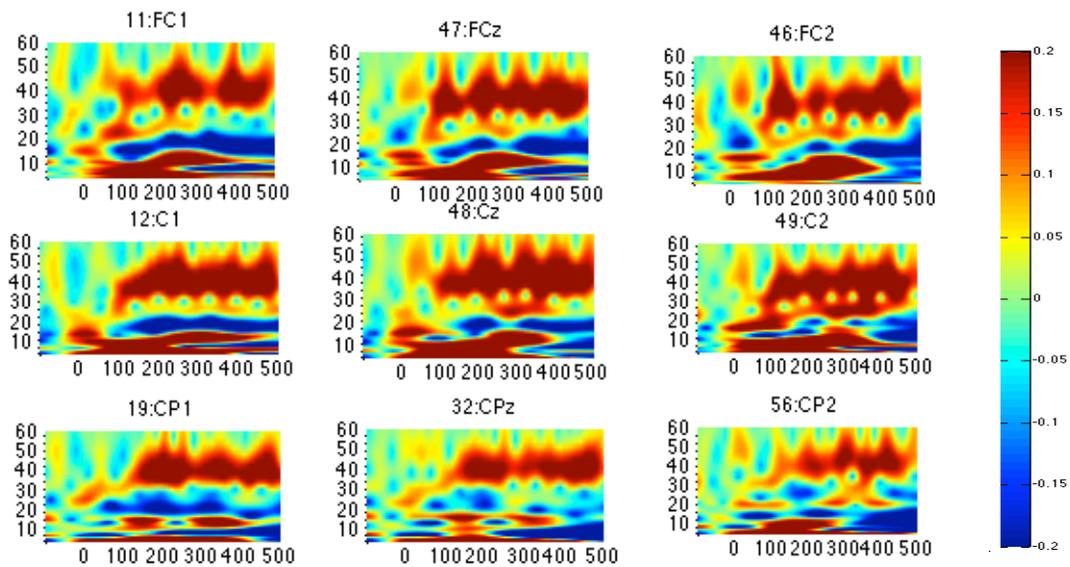
Sujeto control CNTF_0066



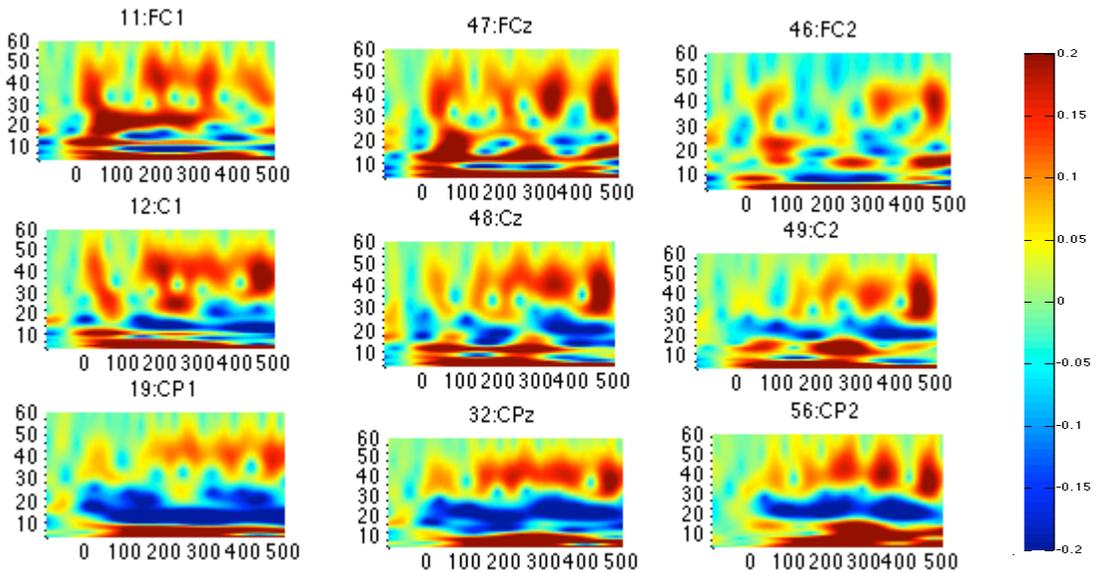
Sujeto control CNTF_0067



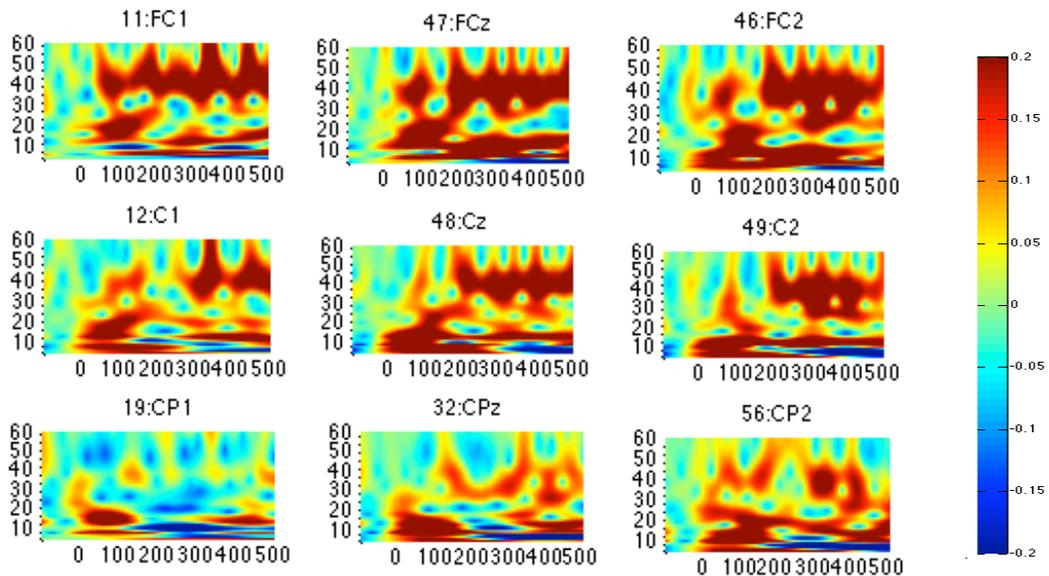
Sujeto control CNTF_0071



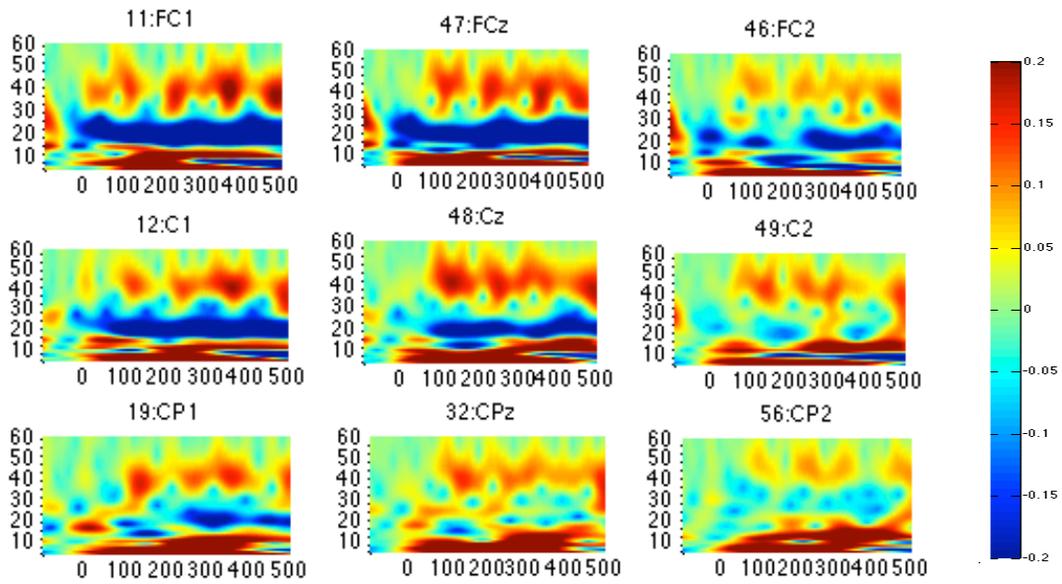
Sujeto alto riesgo APS_0060



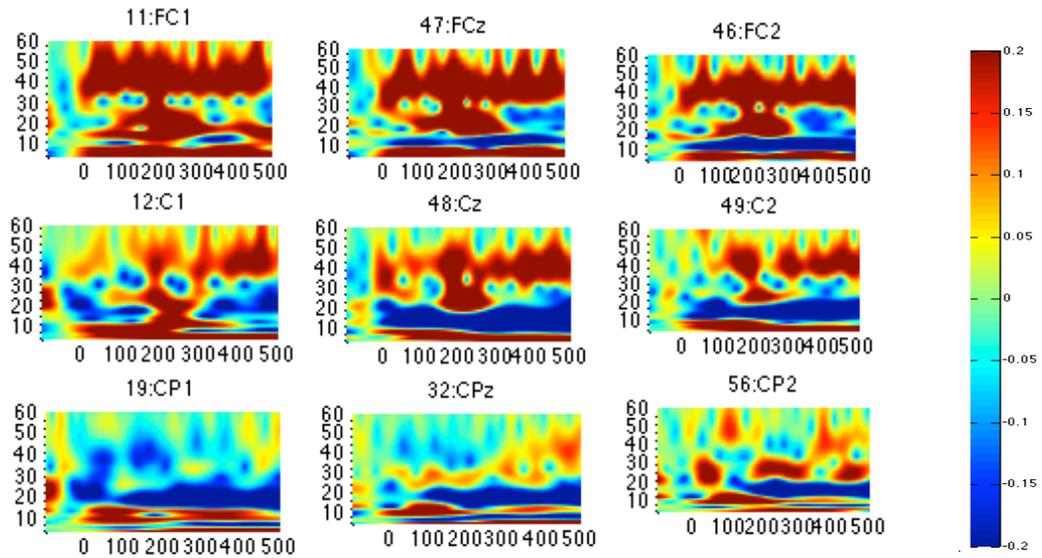
Sujeto alto riesgo APS_0061



Sujeto alto riesgo APS_0063



Sujeto alto riesgo APS_0064





FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE



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



14 NOV. 2017

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO

FECHA: 14 de Noviembre de 2017.

PROYECTO: DIFERENCIAS DE PODER ESPECTRAL Y SINCRONÍA DE FASE EN LA RESPUESTA AUDITIVA DE ESTADO ESTABLE, ENTRE SUJETOS CON ALTERACIÓN EN EL PENSAMIENTO Y PERCEPCIÓN, Y SUJETOS CONTROL."

INVESTIGADOR RESPONSABLE: SRTA. CAMILA ABRIGO HIDALGO

INSTITUCIÓN: PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN NEUROCIENCIAS, TUTOR DR. PABLO GASPAR, LABORATORIO DE PSIQUIATRÍA TRASLACIONAL, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

Con fecha 14 de Noviembre de 2017, el proyecto ha sido analizado a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de la Guía Internacional de Ética para la Investigación Biomédica que involucra sujetos humanos CIOMS 2016, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

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

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

Este comité también analizó y aprobó el correspondiente documento de Consentimiento y Asentimiento Informado en su versión modificada de fecha 10 de Noviembre de 2017.

Se extiende este documento por el periodo de un año a contar desde la fecha de aprobación prorrogable según informe de avance y seguimiento bioético.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

- LABORATORIO DE PSIQUIATRÍA TRASNACIONAL, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl

Escuela de Postgrado



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE



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



14 NOV. 2017

INTEGRANTES DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

NOMBRE	CARGO	RELACIÓN CON LA INSTITUCIÓN
Dr. Manuel Oyarzún Gómez	Presidente	Sí
Dr. Hugo Amigo Cartagena	Miembro	Sí
Dra. Lucía Cifuentes Ovalle	Miembro	Sí
Dra. Grisel Orellana Vidal	Miembro	Sí
Sra. Gina Raineri Bernain	Miembro	Sí
Dra. María Ángela Delucchi Biccocchi	Miembro	Sí
Dr. Miguel O'Ryan Gallardo	Miembro	Sí
Sra. Claudia Marshall Freile	Miembro	Sí
Dra. Julieta González Burgos	Miembro	Sí
Prof. ^a María Luz Bascafián Rodríguez	Miembro	Sí

Santiago, 14 de Noviembre de 2017.



Sra. Gina Raineri B.
Secretaria Ejecutiva CEISH

c.c.: - Proyecto Nº 131-2017
- Archivo Acta nº 105

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl

Escuela de Postgrado

59



CONSENTIMIENTO INFORMADO



Diferencias de Poder Espectral y Sincronía de fase en la respuesta auditiva de estado estable, entre sujetos con alteración en el pensamiento y percepción, y sujetos control

Nombre del Investigador principal: Camila Andrea Abrigo Hidalgo
R.U.T. 16.711.974-3
Institución: Departamento de Psiquiatría Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Teléfonos: 229788601/09-71041305
Nombre Director: Dr. Pablo Gaspar Ramos

Invitación a participar: Le estamos invitando a participar en este proyecto de investigación, debido a que la prueba que se realizará a continuación (ASSR) es potencialmente útil para conocer la actividad neuronal sobre ciertas características cognitivas y conductuales.

Objetivos: Esta investigación tiene por objetivos evaluar cómo personas con alteraciones en el pensamiento y percepción, responden ante distintos estímulos auditivos, y como se refleja esto en la actividad cerebral (Electroencefalograma). Luego se compararán con sujetos que no presenten síntomas. El estudio incluirá a un número total de 15 pacientes y 15 controles.

Procedimientos: Si Ud. acepta participar pasará por las siguientes etapas:

1. Entrevista clínica y escalas clínicas según corresponda (SIPS/SOPS, PANSS, CGI, GAF, MINI, MINI KIDS), para contar con distintas características de su cognición.
2. Registro de Electroencefalograma, donde será aplicado el test ASSR. El cual consiste en escuchar una serie de sonidos, ante los cuales se le pedirá responder con una botonera. Su estadía completa será aproximadamente de dos horas

Riesgos: La administración de un electroencefalograma, es un procedimiento no invasivo, y no implica ningún riesgo conocido para el evaluado.

Costos: La técnica utilizada en este estudio (electroencefalograma), será aportado por el Dr. Pablo Gaspar, sin costo alguno para Ud. durante el desarrollo de este proyecto.

Beneficios Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento y el mejor tratamiento de futuros pacientes, su participación en este estudio le permitirá contar con una evaluación que no es parte de la práctica clínica habitual, además de realizar una tarea informativa acerca de características cognitivas que ud. presenta



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

Confidencialidad: Toda la información recolectada en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima.

Usos potenciales de los resultados de la investigación, incluyendo los comerciales: Los resultados derivados de esta investigación, eventualmente pueden ser usados para su publicación en revistas científicas o reuniones de investigadores. En ninguna de estas actividades va a salir su nombre, ni ningún dato relacionado con usted.

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

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

Complicaciones: En el improbable caso de que Ud. presente complicaciones directamente dependientes de la aplicación del electroencefalograma, Ud. recibirá el tratamiento médico completo de dicha complicación, financiado por este proyecto, y sin costo alguno para Ud. o su sistema previsional. Esto no incluye las complicaciones propias de su diagnóstico, si es que tiene uno actualmente, y de su curso natural.

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

Investigadora: Camila Abrigo Hidalgo – (7)7681801

Autoridad de la Institución: Dr. Pablo Gaspar Ramos - 229788601/09-71041305

Otros Derechos del participante

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



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE



Conclusión:

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto "Diferencias de Poder Espectral y Sincronía de fase en la respuesta auditiva de estado estable, entre sujetos con alteración en el pensamiento y percepción, y sujetos control".

Nombre del sujeto
Rut.

Firma

Fecha

Nombre del investigador
Rut.

Firma

Fecha