

Artículo de investigación

Potencial de disparidad o Mismatch negativity y P3a en pacientes con esquizofrenia

Mismatch negativity and P3a in patients with Schizophrenia

Luz Angela Rojas Bernal ¹  [ORCID](#); José Bareño Silva ²  [ORCID](#); Jon Duque-Grajales ³  [ORCID](#); Lina María Agudelo Baena ⁴  [ORCID](#); Guillermo Alonso Castaño Pérez ⁵  [ORCID](#)

¹ Estudiante Doctorado en Ciencias de la Salud, Escuela de Graduados, Universidad CES. Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana.

² MSc. Epidemiología. Grupo de Investigación en Salud Mental, Universidad CES.

³ MSc. en Ingeniería. Grupo de Neuropsicología y Conducta, Universidad de Antioquia.

⁴ MD. Psiquiatra. Centro de Investigaciones Hospital Mental de Antioquia ESE HOMO.

⁵ PhD. Psicología de la Salud. Grupo de Investigación en Salud Mental, Universidad CES.

Resumen

Antecedentes: la esquizofrenia es una enfermedad crónica que genera gran discapacidad, para la cual se han reportado biomarcadores potenciales, pero sin suficiente validez clínica. El *mismatch negativity* (MMN) y el P3a son potenciales relacionados con eventos que han demostrado ser indicadores neurofisiológicos del procesamiento auditivo pre-atencional y potenciales biomarcadores. **Objetivo:** evaluar el MMN y P3a en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y su relación con variables sociodemográficas y clínicas. **Método:** estudio cuantitativo transversal de 23 sujetos con esquizofrenia (ESQ) y 22 controles sanos (SN). Las amplitudes promedio y latencias del MMN/P3a para la condición infrecuente en duración y frecuencia fueron obtenidas mediante un paradigma *oddball* auditivo en un EEG de 32 canales. **Resultados:** se encontraron diferencias para la condición frecuencia en la amplitud del MMN ($p=0.046$; CI 95% 0.009; 0.87) y la amplitud del P3a ($p=0.042$; CI 95% 0.025; 1.24) entre los grupos; la amplitud del MMN fue menor en el grupo ESQ (-0.36 DE 0.51 μV) en comparación con los participantes del grupo de SN (-0.81 DE 0.89 μV), mientras que la amplitud del P3a fue menor en el grupo SN (0.18 DE 0.97 μV) versus el grupo ESQ (0.82 DE 1.05 μV). En relación con las variables sociodemográficas

Fecha correspondencia:

Recibido: junio 4 de 2020.

Aceptado: agosto 25 de 2021.

Forma de citar:

Rojas Bernal, L.A, Bareño-Silva, J., Duque-Grajales, J., Agudelo, L., & Castaño Pérez, G. (2022). Potencial de disparidad o Mismatch negativity y P3a en pacientes con esquizofrenia. *Rev. CES Psico*, 15(1), 24-43. <https://dx.doi.org/10.21615/cesp.5690>

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: 10.21615/cesp.5690

ISSNe: 2011-3080

Publica con nosotros

y clínicas, las asociaciones con el P3a fueron moderadas y con el MMN débiles. **Conclusiones:** la reducción de la amplitud del MMN a la condición frecuencia exhibe mayor utilidad que el P3a como medida de alta estabilidad en pacientes con esquizofrenia, lo que reitera su posible uso como biomarcador.

Palabras clave: potencial relacionado con eventos; electroencefalografía; amplitud; biomarcador; esquizofrenia; procesamiento auditivo pre-atencional; potencial de disparidad; Mismatch negativity; P3a.

Abstract

Background: schizophrenia is a chronic disease that generates great disability, which currently has potential biomarkers but without sufficient clinical validity. Mismatch negativity (MMN) and P3a are event-related potentials that have been shown to be neurophysiological indicators of pre-attentive auditory processing and potential biomarkers. **Objective:** to evaluate MMN and P3a in patients with a diagnosis of schizophrenia and their relationship with sociodemographic and clinical variables. **Method:** a quantitative cross-sectional study of 23 subjects with schizophrenia and 22 healthy controls was performed. The average amplitudes and latencies of the MMN/P3a for the condition infrequent in duration and infrequent in frequency were obtained using an auditory oddball paradigm on a 32-channel EEG. **Results:** differences were found for the frequency condition in the amplitude of the MMN ($p=0.046$; 95% CI 0.009; 0.87) and the amplitude of the P3a ($p=0.042$; 95% CI 0.025; 1.24) between the groups; MMN amplitude was lower in schizophrenia (-0.36 SD 0.51 μV) compared to healthy controls (-0.81 SD 0.89 μV), while P3a amplitude was lower in healthy controls (0.18 SD 0.97 μV) versus the group with schizophrenia (0.82 SD 1.05 μV). In regard to sociodemographic and clinical variables, the associations with P3a were moderate, and showed weak MMN. **Conclusions:** MMN amplitude reduction to the frequency condition exhibits greater utility than P3a as a measure of high stability in schizophrenia, restating its potential use as a biomarker.

Keywords: event related potentials; electroencephalography; amplitude; biomarker; schizophrenia; preattentive auditory processing; central auditory processing; Mismatch negativity; P3a.

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial (Owen et al., 2016). Se diagnostica principalmente con base en manifestaciones clínicas comunes a partir de los síntomas positivos (ideas delirantes, alucinaciones y desorganización del pensamiento y/o la conducta) y los síntomas negativos (apatía, retraimiento social y anhedonia) (Owen et al., 2016). Sin embargo, el deterioro en el funcionamiento psicosocial, que con frecuencia se presenta en personas con diagnóstico de esquizofrenia, se debe principalmente a déficits en las funciones neurocognitivas que se

manifiestan en una amplia gama de dominios (Light et al., 2012). En la actualidad no existen tratamientos aprobados que se dirijan específicamente a los síntomas negativos y a las alteraciones cognitivas en esta enfermedad, por lo cual un objetivo clave de la investigación ha sido determinar los mecanismos neuronales y los marcadores biológicos subyacentes a estos déficits para guiar los futuros enfoques de intervención (Javitt et al., 2008).

Aunque los estudios cognitivos respecto a la esquizofrenia se han centrado tradicionalmente en funciones de orden superior, como la memoria de trabajo y el procesamiento ejecutivo, las funciones sensoriales básicas, incluida la función de nivel auditivo, también se ven afectadas en este trastorno y pueden ser particularmente susceptibles de investigación con enfoques neurofisiológicos. Es el caso del análisis de las señales electroencefalográficas en respuesta a un estímulo, denominadas potenciales relacionados con eventos (ERP por sus siglas en inglés de *Event-Related Potentials*), que tienen como propósito evaluar procesos cognitivos específicos, y han demostrado que pueden caracterizar los déficits clínicos observados en personas con esquizofrenia (Javitt & Freedman, 2015).

Uno de los potenciales relacionados con eventos que más se ha validado para el estudio de la disfunción sensorial auditiva en personas con diagnóstico de esquizofrenia, es el potencial de disparidad o *mismatch negativity* (MMN). Este es un ERP negativo que se presenta entre los 100 a 200 milisegundos (ms) después del estímulo, con máxima amplitud en áreas fronto-centrales. La reducción de la amplitud del MMN a estímulos infrecuentes con diferentes características como frecuencia, duración e intensidad en personas con diagnóstico de esquizofrenia (Rissling et al., 2012) se informó por primera vez hace más de 20 años (Shelley et al., 1991), y ha sido confirmado en estudios posteriores en pacientes con esquizofrenia de inicio reciente (tamaño del efecto d de Cohen = 1.00) (Oades et al., 2006) y en individuos en riesgo de psicosis (Atkinson et al., 2012; Bodatsch et al., 2011). La reducción de hasta un 50% en la amplitud del MMN en estos pacientes, independiente del uso de medicación, al parecer es resultado de la disfunción de la corteza sensorial auditiva particularmente en el giro de Heschl y el giro temporal superior (Owens et al., 2016), y refleja déficits en el procesamiento pre-atencional automático (Hay et al., 2015).

Esta línea de trabajo está en consonancia con el Proyecto de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) que busca analizar directamente las alteraciones en los sistemas neuronales para guiar el diagnóstico, desarrollar e informar los tratamientos, y predecir y rastrear los resultados a partir de biomarcadores, entre los que el MMN se destaca por su mayor potencial como marcador biológico (Butler et al., 2012) en pacientes con esquizofrenia (Belger et al., 2012), dada su utilidad para el diagnóstico, como predictor de riesgo, factor de pronóstico, de respuesta al tratamiento y durante su seguimiento (Javitt et al., 2008; Umbricht & Krljes, 2005). Adicionalmente, el MMN ha demostrado estar asociado con los resultados de pruebas neurocognitivas validadas, como las de procesamiento ejecutivo o memoria de trabajo

(Light et al., 2012), en concordancia con el procesamiento inusual o alterado de los estímulos auditivos a nivel del tallo cerebral (Näätänen & Kähkönen, 2009).

En sujetos normales, el MMN está seguido por un ERP positivo llamado P3a ubicado entre los 250 a 300 ms después del estímulo infrecuente, obtenido durante la misma tarea auditiva requerida para el MMN, también con máxima amplitud en áreas fronto-centrales (Light et al., 2007). Datos clínicos y experimentales han revelado que el potencial P3a representa el cambio involuntario de la atención ante la aparición de estímulos potencialmente relevantes permitiendo la reorientación automática del estímulo y que sus generadores neurofisiológicos están ubicados en el hipocampo, estriado y en áreas de la corteza prefrontal, específicamente, en el giro frontal inferior (Escera & Corral, 2007; Polich, 2007).

Aunque la P3a es menos reportada en investigaciones científicas (Atkinson et al., 2012; Nagai et al., 2013), algunos estudios informan la reducción de este ERP en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia debido probablemente a déficits en el proceso de cambio automático de la atención, evidentes en el aumento general de la distracción en tareas atencionales (Hermens et al., 2010; Turetsky et al., 2009). Por otro lado, son muy pocos los estudios que han evaluado el componente P3a subsecuente al MMN (Hermens et al., 2010; Kaur et al., 2011). Sin embargo, el análisis del complejo MMN/P3a podría ayudar a explorar los procesos de discriminación auditiva automática en los pacientes con esta patología, dado que un adecuado procesamiento de la información en sus niveles más básicos ha demostrado ser fundamental para el buen funcionamiento psicosocial y cognitivo y el P3a ha presentado fuerte asociación con procesos cognitivos de alto orden (Light et al., 2007).

Hasta la fecha, no se han realizado estudios sobre el complejo MMN/P3a en pacientes con esquizofrenia en Colombia (Gil et al., 2009). Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar estos dos ERP en pacientes con esquizofrenia de un hospital psiquiátrico, determinar diferencias con participantes controles sanos y establecer su posible relación con variables sociodemográficas y clínicas.

Método

Estudio cuantitativo, de tipo observacional y corte transversal. La muestra fue establecida por conveniencia para un mínimo de 20 participantes por grupo: el de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (ESQ) y el grupo de control sanos incluidos (SN). El primer grupo estuvo conformado por 23 pacientes entre los 18 a 35 años diagnosticados en los últimos 5 años, en remisión de síntomas desde el último mes, los cuales fueron derivados por su psiquiatra tratante. Y el segundo grupo estuvo conformado por 22 sujetos sanos entre los 18 y los 35 años, sin consumo sustancias psicoactivas diferente a alcohol, cafeína o tabaco o antecedentes de diagnóstico u hospitalización por psiquiatría. Los criterios de exclusión para todos los participantes fueron presentar a) diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias, discapacidad intelectual o trastorno neurocognitivo según los criterios del DSM-5, y b)

antecedentes de enfermedad neurológica, trauma craneoencefálico, falla cardiaca o renal, asistencia a terapia electroconvulsiva o hipoacusia neurosensorial o de conducción.

Instrumentos

Las variables sociodemográficas y clínicas se evaluaron mediante la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS), traducida y validada en Colombia (Palacio et al., 2004), la cual mostró alta confiabilidad test-retest e inter-evaluador ($\kappa > 0.8$) y permitió además detectar la presencia de trastornos mentales en los sujetos controles sanos. Se aplicó la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV (WAIS-IV) para obtener el coeficiente de inteligencia total (CI) como medida del funcionamiento intelectual (Wechsler et al., 2014), y el Inventario de Edimburgo (IE) para evaluar la preferencia en el uso de una mano a la otra en términos de cocientes de lateralidad (Zamora et al., 1990).

En los pacientes con esquizofrenia, el diagnóstico fue confirmado siguiendo los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014), mediante revisión de las historias clínicas y por entrevista directa realizada por un psiquiatra experto. Adicionalmente, se aplicó la Escala de evaluación de actividad global EEAG, la Escala de síntomas negativos SANS y la Escala de síntomas positivos SAPS en los pacientes con esquizofrenia, todas contenidas en la DIGS. Estas escalas están validadas en Colombia (García et al., 2003) con alta consistencia interna, α de Cronbach de 0,94 y 0,81, respectivamente, y altos valores de coeficiente de correlación intraclase (CCI). El tratamiento con antipsicóticos se determinó teniendo en cuenta la equivalencia a 100 mg de clorpromazina por día (Woods, 2003).

Para descartar el consumo de sustancias psicoactivas se realizó una prueba cualitativa rápida para la detección simultánea de anfetaminas, benzodiacepinas, cocaína, marihuana, y opiáceos, y sus metabolitos en orina y un examen neurológico completo para excluir participantes con enfermedad neurológica, intoxicación o abstinencia a sustancias psicoactivas.

Prueba neurofisiológica

El registro de la actividad electroencefalográfica se obtuvo en un equipo Electrical Geodesic GES300 usando una malla de electrodos de 32 canales (HydroCel Geodesic Sensor Net), de acuerdo con el sistema internacional 10-20, con referencia prefijada al vertex (CZ). El registro se realizó a una frecuencia de muestreo de 250 Hz, con un filtro de hardware tipo Notch de 60 Hz. Se aseguraron impedancias menores a 5 kilo-ohmios ($k\Omega$).

Se siguió el protocolo de Duncan et al. (2009) para obtener el MMN. Antes de iniciar la sesión se indicó a cada participante que debía enfocar la atención en una película que sería reproducida sin sonido en un computador portátil ubicado al frente suyo, sin prestar atención al estímulo auditivo. El estímulo consistió en un paradigma *oddball* con un total de 1680 eventos, comprendiendo 80% sonidos frecuentes (100 ms de duración, 1000 Hz de frecuencia)

y 20% infrecuentes: 10% diferentes en duración (250 ms de duración) y 10% diferentes en frecuencia (1300 Hz de frecuencia). Todos los sonidos fueron presentados a los participantes mediante auriculares tipo diadema Sony MDR-XD 400, con diferencial de lateralidad, con una intensidad de 75 dB-SPL. La tarea tenía una duración aproximada 16 minutos y fue implementada en E-Prime 2.0®.

Los registros EEG fueron procesados utilizando el software Matlab 2013b® y las librerías EEGLab (Swartz Center for Computational Neuroscience, University of California, San Diego) y ERPLab (Lopez-Calderon & Luck, 2014). La señal fue filtrada digitalmente con un filtro tipo pasa banda entre 1 y 30 Hz, re-referenciada al promedio (excluyendo los canales oculares EOG1 y EOG2). Se crearon épocas de 500 ms partiendo de 50 ms previos a los estímulos auditivos. Se descartaron de manera automática las épocas con amplitudes mayores a ± 50 microvoltios (μV) y los registros cuyo número de épocas descartadas fue superior al 30%. Posteriormente, las épocas fueron promediadas obteniéndose así un potencial individual. El MMN duración (MMNd) se generó al substraer el potencial resultante del estímulo frecuente, del potencial del estímulo diferente en duración. De la misma manera, el MMN frecuencia (MMNf) se generó al substraer el potencial del estímulo frecuente, del potencial resultante del estímulo diferente en frecuencia.

Para detectar en cuáles canales se visualizaron los ERP, se utilizó la librería Mass Univariate ERP Toolbox (Groppe et al., 2011). A partir de este análisis y de las ventanas descritas en los protocolos para MMN (Duncan et al., 2009; Light et al., 2010), se seleccionaron los electrodos más representativos y la ventana de tiempo para extraer las medidas de interés del potencial. El anterior análisis se realizó por separado para el potencial MMN y el P3a. Así, se definieron las ventanas para el MMNd (200-280 ms) y P3a (300-400 ms) para la condición duración, y el MMNf (160-200 ms) y P3a (200-300 ms) para la condición frecuencia. Las medidas del potencial calculadas en dichas ventanas fueron latencia de la amplitud pico y amplitud promedio, está última correspondiente al promedio de los 50 ms centrados en el valor pico.

Consideraciones éticas

Los participantes fueron informados sobre la investigación, su participación fue voluntaria y contó con la firma de su consentimiento informado, siguiendo los principios éticos de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia y la normatividad nacional para investigaciones en salud (Ministerio de Salud de Colombia, 1993). Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Mental de Antioquia ESE HOMO donde se reclutaron los pacientes y el Comité de Ética de la Universidad CES. Las pruebas fueron aplicadas por personal entrenado y con experiencia clínica en el manejo de pacientes con enfermedad mental.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron en porcentaje y en frecuencia absoluta (fa), y las variables cuantitativas en medias acompañadas de su desviación estándar (SD), y medianas acompañadas de su rango intercuartílico. Se realizaron las comparaciones cuantitativas de las variables entre los grupos, incluidas la amplitud promedio y latencia del MMN y el P3a para la condición duración y frecuencia mediante el test *t*-student para muestras independientes (U Mann-Whitney para los datos sin distribución normal), y las variables cualitativas mediante la Prueba exacta de Fisher. Posteriormente, se estimó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar posibles asociaciones entre la amplitud promedio y latencia de los ERP y las variables sociodemográficas y clínicas. El nivel de significancia estadística en todas las comparaciones realizadas se estableció en $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 23.

Resultados

De los 23 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia incluidos en el estudio (ESQ), 22 son hombres y uno mujer, con una edad promedio de $24.6 \pm$ DE 5.3 años y un tiempo promedio de diagnóstico de esquizofrenia de $3 \pm$ DE 1.6 años. En cuanto a los 22 participantes del grupo de control sanos incluidos (SN), 17 son hombres y 5 mujeres, con un promedio de edad de $22.7 \pm$ DE 4.2 años. En las comparaciones entre los grupos, se encontraron diferencias significativas en el puntaje del coeficiente intelectual (diferencia de medias = -9.40, $p = 0.005$, CI 95% - 15.87; -2.92) y años de escolaridad ($p = 0.003$). No se encontraron diferencias significativas para edad ($p > 0.1$), sexo ($p > 0.05$) y lateralidad ($p > 0.1$). En la [Tabla 1](#) se presentan las características sociodemográficas y clínicas de los participantes.

Para los potenciales MMN/P3a se observó una distribución tipo dipolo alrededor de los electrodos. En el MMN se presentaron valores negativos en los electrodos centro-frontales y positivos en los electrodos occipitales alrededor de los 150 ms; mientras que el potencial P3a presenta valores más positivos en electrodos centrales y negativos en regiones frontales alrededor de los 230 ms. Por lo anterior se seleccionaron para los análisis estadísticos la señal de los electrodos C3, C4, FZ y FCZ.

Al comparar los grupos ESQ y SN, no se encontraron diferencias significativas en la amplitud del MMNd y P3a para la condición duración. Por el contrario, para la condición frecuencia, se encontraron diferencias significativas en la amplitud promedio del MMNf en el electrodo C4 ($p = 0.046$; CI 95% 0.009; 0.87), y la amplitud promedio del P3a en FCZ ($p = 0.042$; CI 95% 0.025; 1.24). La amplitud del MMNf fue menor en el grupo ESQ (-0.36 DE 0.51 μ V) versus el grupo SN (-0.81 DE 0.89 μ V), mientras que la amplitud del P3a para la condición frecuencia fue menor en el grupo SN (0.18 DE 0.97 μ V) versus el grupo ESQ (0.82 DE 1.05 μ V) ([Tabla 2](#)). En la [Figura 1](#) se observa el Gran promedio del MMN/P3a para la condición frecuencia en el electrodo C4 y FCZ.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes

| <i>Características</i> | <i>Con esquizofrenia (n=23) Fa (%)</i> | <i>Sanos (n=22) Fa (%)</i> |
|--------------------------------------|--|--------------------------------|
| Edad | | |
| Media (DE) | 24.6 (5.3) | 22.7 (4.2) |
| Mediana (RIC) | 23 (21 ; 29) | 22 (18.7 ; 25) |
| L.I.- L.S. | 19 - 35 | 18 - 34 |
| Sexo | | |
| Masculino | 22 (95.7) | 17 (77.3) |
| Femenino | 1 (4.3) | 5 (22.7) |
| Escolaridad en años | | |
| Media (DE) | 9.5 (3.8) | 12.2 (2.1) |
| Mediana (RIC) | 11 (7 ; 12) | 12.5 (11.9 ; 13.1) |
| L.I.- L.S. | 1 - 19 | 4 - 15 |
| Lateralidad | | |
| Derecha | 21 (91.3) | 22 (100) |
| Izquierda | 2 (8.7) | 0 (0) |
| CI Total | | |
| Media (DE) | 79.9 (9) | 89.3 (12.3) |
| Mediana (RIC) | 80 (75 ; 85) | 87.5 (79.7 ; 97.5) |
| L.I.- L.S. | 60 - 95 | 72 - 112 |
| Tiempo de diagnóstico en años | | |
| Media (DE) | 3 (1.6) | |
| Mediana (RIC) | 3 (2 ; 5) | – |
| L.I.- L.S. | 0 - 5 | |
| Equivalencia clorpromazina | | |
| Media (DE) | 261.5 (174.3) | |
| Mediana (RIC) | 225 (150.1 ; 300.3) | – |
| L.I.- L.S. | 95.8 - 859.6 | |
| Escala EEAG | | |
| Media (DE) | 72.4 (7.7) | |
| Mediana (RIC) | 70 (65 ; 80) | – |
| L.I.- L.S. | 60 - 85 | |
| Escala SANS | | |
| Media (DE) | 32.9 (13.6) | |
| Mediana (RIC) | 34 (20 ; 43) | – |
| L.I.- L.S. | 9 - 60 | |
| Escala SAPS | | |
| Media (DE) | 6.4 (4.2) | |
| Mediana (RIC) | 7 (2 ; 10) | – |
| L.I.- L.S. | 0 - 13 | |

Fa: frecuencia absoluta; **RIC:** rango intercuartílico; **CI:** coeficiente intelectual; **EEAG:** evaluación de la actividad global; **SANS:** escala de síntomas negativos; **SAPS:** escala de síntomas positivos.

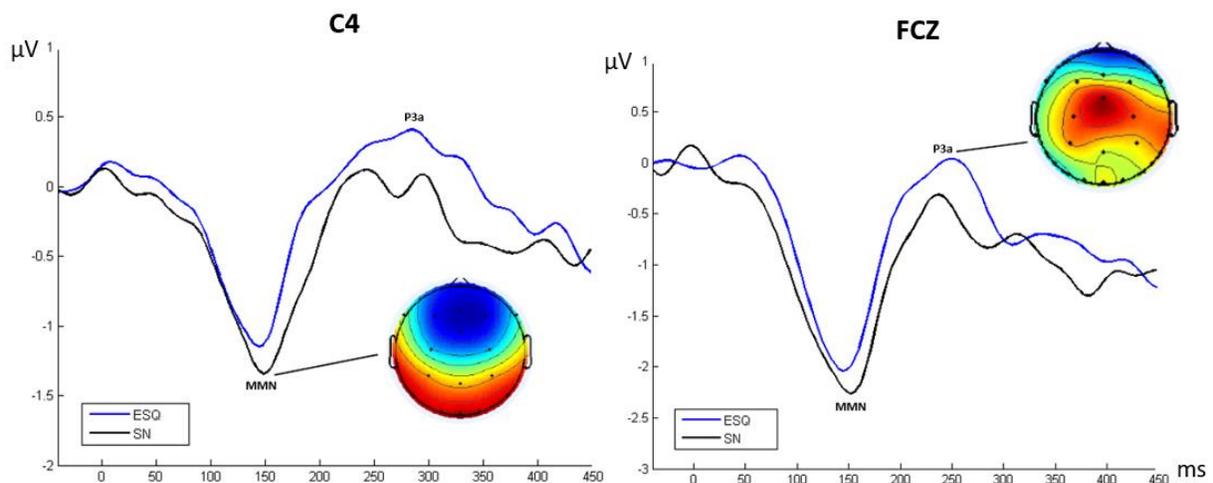


Figura 1. Gran promedio y mapa topográfico del MMN/P3a a la condición frecuencia, en pacientes con esquizofrenia (ESQ) y controles sanos (SN) en C4 y FCZ. Valores negativos (colores fríos), valores positivos (colores cálidos)

En relación con la latencia del MMN/P3a, la condición frecuencia fue menor que la latencia para la condición duración en todos los participantes. En las comparaciones de grupo, no se encontraron diferencias significativas para ninguna de las dos condiciones (Tabla 2).

Tabla 2. Amplitud y latencia del complejo MMN/P3a en pacientes con esquizofrenia y controles sanos: Media (DE), mediana (RIC), valor *p* e IC95% entre los grupos.

| | | Con esquizofrenia (n=23) | Sanos (n=22) | Valor <i>p</i> | IC 95% |
|---------------------------|-----|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|
| <i>Condición duración</i> | | | | | |
| MMNd | | | | | |
| C3 | Amp | -1.43 (0.80) | -1.37 (0.69) | 0.797 | -0.50 ; 0.39 |
| | Lat | 224 (200 ; 260) | 238 (210 ; 262) | 0.298 | |
| C4 | Amp | -1.38 (0.85) | -1.60 (0.84) | 0.389 | -0.29 ; 0.73 |
| | Lat | 220 (204 ; 240) | 232 (200 ; 261) | 0.632 | |
| FZ | Amp | -1.65 (-3.15 ; -1.25) | -2.21 (-2.92 ; -0.45) | 0.586 | |
| | Lat | 232 (204 ; 252) | 216 (200 ; 253) | 0.86 | |
| FCZ | Amp | -1.31 (-2.50 ; -1.14) | -2.19 (-2.70 ; -1.26) | 0.307 | |
| | Lat | 232 (204 ; 252) | 210 (200 ; 236) | 0.119 | |
| P3a | | | | | |
| C3 | Amp | 0.25 (0.10 ; 0.66) | 0.16 (-0.43 ; 1.18) | 0.340 | |
| | Lat | 348.8 (23.93) | 346.1 (20.42) | 0.688 | -10.71 ; 16.09 |
| C4 | Amp | 0.62 (0.74) | 0.32 (1.07) | 0.287 | -0.26 ; 0.85 |
| | Lat | 340.6 (22.51) | 341.4 (21.78) | 0.909 | -14.08 ; 12.57 |
| FZ | Amp | -0.27 (-0.96 ; 0.82) | 0.27 (-1.05 ; 2.23) | 0.666 | |

| | | Con esquizofrenia (n=23) | Sanos (n=22) | Valor p | IC 95% |
|-----------------------------|-----|-------------------------------------|-------------------------|----------------|---------------------|
| | Lat | 342.2 (17.42) | 337.2 (12.55) | 0.279 | -4.17 ; 14.15 |
| FCZ | Amp | 0.39 (0.005 ; 1.40) | 0.90 (-0.70 ; 1.83) | 0.964 | |
| | Lat | 342.6 (21.45) | 340.1 (12.85) | 0.646 | -8.21 ; 13.06 |
| <i>Condición frecuencia</i> | | | | | |
| MMNf | | | | | |
| C3 | Amp | -0.59 (0.72) | -0.78 (0.82) | 0.429 | -0.28 ; 0.65 |
| | Lat | 160 (160 ; 168) | 164 (160 ; 176) | 0.236 | |
| C4 | Amp | -0.36 (0.51) | -0.81 (0.89) | 0.046* | 0.009 ; 0.87 |
| | Lat | 160 (160 ; 164) | 160 (160 ; 173) | 0.325 | |
| FZ | Amp | -1.03 (1.20) | -1.48 (1.57) | 0.291 | -0.39 ; 1.28 |
| | Lat | 160 (160 ; 164) | 160 (160 ; 166) | 0.660 | |
| FCZ | Amp | -0.96 (1.01) | -1.48 (1.08) | 0.105 | -0.11 ; 1.14 |
| | Lat | 160 (160 ; 172) | 160 (160 ; 172) | 0.877 | |
| P3a | | | | | |
| C3 | Amp | 0.60 (0.59) | 0.20 (0.74) | 0.051 | -0.0009 ; 0.80 |
| | Lat | 252 (236 ; 268) | 252 (235 ; 265) | 0.569 | |
| C4 | Amp | 0.69 (0.58) | 0.33 (0.76) | 0.084 | -0.050 ; 0.76 |
| | Lat | 252 (232 ; 284) | 256 (219 ; 289) | 0.982 | |
| FZ | Amp | 0.40 (-0.18 ; 1.10) | 0.25 (-1.0 ; 0.64) | 0.286 | |
| | Lat | 247.6 (26.96) | 242.1 (26.52) | 0.497 | -10.61 ; 21.55 |
| FCZ | Amp | 0.82 (1.05) | 0.18 (0.97) | 0.042* | 0.025 ; 1.24 |
| | Lat | 254.2 (17.42) | 251 (28.71) | 0.655 | -11.03 ; 17.37 |

Amp: amplitud (μ V), **Lat:** latencia (ms); * $p < 0.05$

El cálculo de las correlaciones entre la amplitud y latencia del complejo MMN/P3a con las variables escolaridad y CI total se realizaron para el total de los participantes ($n=45$). Para otras variables clínicas las correlaciones se estimaron solo con el grupo ESQ ($n=23$). Como se observa en la [Tabla 3](#), cuatro correlaciones fueron significativas con valores $p < 0.05$. La escolaridad en años se correlacionó negativamente con la latencia del MMNd en FZ ($\rho = -0.39$, $p = 0.008$) y FCZ ($\rho = -0.37$, $p = 0.01$). Por otra parte, el CI total se correlacionó negativamente con la latencia del MMNd en FZ ($\rho = -0.39$, $p = 0.008$) y del P3a en condición duración en C4 ($\rho = -0.34$, $p = 0.01$).

En cuanto a las variables clínicas, en el grupo ESQ, el tiempo de diagnóstico de esquizofrenia se correlacionó positivamente con la amplitud del MMNf en C3 ($\rho = 0.46$, $p = 0.02$), mientras que la escala de actividad global EEAG se correlacionó positivamente con la amplitud del P3a en condición duración en C4 ($\rho = 0.63$, $p = 0.001$) y negativamente con la latencia del P3a en condición duración en FCZ ($\rho = -0.50$, $p = 0.014$). Adicionalmente, se observaron correlaciones significativas negativas de la escala SANS con la amplitud del P3a en la condición duración ($\rho = -0.50$, $p = 0.01$), y del MMNf ($\rho = -0.41$, $p = 0.04$) en FZ, y positivas con la latencia del P3a en condición duración en FZ ($\rho = 0.43$, $p = 0.03$) y FCZ ($\rho = 0.54$, $p = 0.007$), y del MMNf en FZ ($\rho = 0.43$, $p = 0.03$). Por el contrario, las correlaciones de la Escala de síntomas positivos SAPS fueron significativas solo para el MMNf, siendo positiva con la latencia en FCZ ($\rho = 0.44$, $p = 0.03$) y negativas con la amplitud en FZ ($\rho = -0.45$, $p = 0.02$) y en FCZ ($\rho = -0.43$, $p = 0.03$).

No se observaron correlaciones significativas para la dosis de antipsicóticos por equivalencia clorpromazina día para la amplitud o latencia del MMN y P3a (Tabla 3).

Tabla 3. Coeficientes de correlación entre la amplitud y latencia del complejo MMN/P3a y variables sociodemográficas y clínicas.

| | | <i>Escolaridad en años</i> | <i>CI total</i> | <i>Tiempo de diagnóstico o en años</i> | <i>Equivalencia clorpromazina</i> | <i>Escala EEAG</i> | <i>Escala SANS</i> | <i>Escala SAPS</i> |
|-----------------------------|-----|----------------------------|-----------------|--|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Condición duración | | | | | | | | |
| MMNd | | | | | | | | |
| C3 | Amp | 0.23 | 0.16 | 0.40 | 0.005 | 0.24 | 0.05 | -0.34 |
| | Lat | -0.11 | -0.11 | -0.07 | 0.07 | -0.16 | 0.22 | 0.07 |
| C4 | Amp | 0.12 | -0.02 | -0.06 | -0.09 | 0.13 | 0.10 | -0.20 |
| | Lat | 0.14 | -0.04 | 0.02 | -0.25 | -0.15 | 0.19 | 0.24 |
| FZ | Amp | 0.17 | 0.10 | 0.22 | -0.18 | 0.23 | 0.09 | -0.11 |
| | Lat | -0.39** | -0.39** | -0.20 | 0.25 | -0.15 | 0.17 | 0.26 |
| FCZ | Amp | 0.16 | 0.17 | 0.33 | 0.14 | 0.26 | 0.005 | -0.32 |
| | Lat | -0.37* | -0.25 | -0.15 | 0.23 | -0.29 | 0.40 | 0.40 |
| P3a | | | | | | | | |
| C3 | Amp | 0.001 | -0.13 | 0.14 | 0.20 | 0.19 | -0.27 | -0.04 |
| | Lat | 0.04 | -0.17 | 0.001 | 0.08 | 0.22 | -0.13 | -0.25 |
| C4 | Amp | 0.01 | -0.18 | 0.24 | 0.01 | 0.63** | -0.50* | -0.39 |
| | Lat | -0.13 | -0.34* | 0.22 | -0.11 | 0.15 | -0.004 | -0.26 |
| FZ | Amp | 0.17 | -0.04 | 0.33 | -0.06 | 0.11 | 0.01 | 0.07 |
| | Lat | 0.09 | -0.08 | -0.06 | 0.16 | -0.32 | 0.44* | -0.02 |
| FCZ | Amp | 0.08 | -0.09 | 0.38 | 0.10 | 0.06 | 0.07 | 0.09 |
| | Lat | 0.02 | -0.02 | -0.10 | -0.01 | -0.50* | 0.54** | 0.22 |
| Condición frecuencia | | | | | | | | |
| MMNf | | | | | | | | |
| C3 | Amp | -0.01 | 0.03 | 0.46* | -0.009 | 0.16 | 0.14 | -0.26 |
| | Lat | 0.17 | 0.04 | -0.17 | -0.10 | 0.27 | -0.32 | -0.03 |
| C4 | Amp | -0.09 | -0.22 | -0.10 | -0.22 | 0.37 | -0.38 | -0.23 |
| | Lat | -0.19 | -0.04 | -0.14 | 0.13 | -0.21 | 0.18 | 0.19 |
| FZ | Amp | -0.11 | -0.29 | 0.23 | 0.10 | 0.37 | -0.41* | -0.45* |
| | Lat | -0.09 | 0.07 | -0.39 | 0.16 | -0.27 | 0.43* | 0.09 |
| FCZ | Amp | -0.12 | -0.19 | 0.33 | -0.09 | 0.37 | -0.32 | -0.43* |
| | Lat | -0.06 | 0.10 | -0.16 | 0.36 | -0.30 | 0.25 | 0.44* |
| P3a | | | | | | | | |
| C3 | Amp | -0.03 | 0.05 | 0.20 | -0.15 | -0.24 | 0.26 | 0.35 |
| | Lat | -0.07 | -0.03 | -0.03 | 0.02 | -0.11 | 0.11 | -0.05 |
| C4 | Amp | -0.06 | -0.09 | 0.20 | 0.17 | -0.07 | 0.04 | 0.26 |
| | Lat | -0.06 | -0.02 | -0.01 | 0.15 | 0.09 | -0.09 | -0.02 |
| FZ | Amp | -0.18 | -0.18 | 0.32 | 0.20 | -0.07 | -0.06 | 0.02 |
| | Lat | 0.06 | -0.04 | -0.18 | 0.20 | 0.06 | -0.12 | -0.23 |
| FCZ | Amp | -0.05 | 0.002 | 0.29 | -0.12 | -0.24 | 0.08 | 0.17 |
| | Lat | 0.004 | -0.08 | -0.12 | 0.11 | -0.25 | 0.27 | 0.07 |

Amp: amplitud (μ V), **Lat:** latencia (ms), **CI:** coeficiente intelectual, **EEAG:** evaluación de la actividad global, **SANS:** escala de síntomas negativos, **SAPS:** escala de síntomas positivos.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$.

Discusión

En el presente estudio se confirmaron alteraciones del complejo MMN/P3a en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (ESQ) versus participantes controles sanos (SN), y la asociación de estos ERP con algunas variables sociodemográficas y clínicas. De estos, el principal hallazgo fue la reducción significativa de la amplitud del MMNf en el electrodo C4 en el grupo ESQ y la reducción de la amplitud del P3a para la condición frecuencia en los participantes del grupo SN en comparación con los pacientes del grupo ESQ en FCZ. El primer hallazgo, la reducción de la amplitud del MMN a la condición frecuencia en pacientes con esquizofrenia ha demostrado ser muy robusto según lo reportado en la literatura científica (Umbricht & Krljes, 2005); sin embargo, ha sido observado principalmente en pacientes con esquizofrenia después de varios años de enfermedad. En pacientes con primer episodio psicótico o con esquizofrenia de inicio reciente, se observa que la reducción del MMN a la condición duración tiene mayor tamaño de efecto que la reducción del MMN a la condición frecuencia (Haigh et al., 2017; Umbricht & Krljes, 2005). En el presente estudio, se incluyeron pacientes con esquizofrenia dentro de los primeros cinco años del diagnóstico de la enfermedad, y por la historia natural de la enfermedad (Owen et al., 2016), el tiempo total desde el inicio de los síntomas sería mucho mayor, lo cual explica la reducción de la amplitud del MMN solo a la condición frecuencia y no a la condición duración. En contraste, Kathman et al (1995), no encontraron diferencias significativas en la amplitud del MMN en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia pero si aumento de la latencia, lo que interpretan como signo de enlentecimiento del procesamiento automático de la información propio de los trastornos psicóticos. Adicionalmente, Korostenskaja et al. (2003) reportan reducción en la amplitud y la latencia del MMN en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, pero estas diferencias no fueron significativas.

A diferencia de lo expuesto para el MMN, el resultado sobre la P3a no es consistente con el reportado en varias investigaciones que muestran la reducción de la amplitud del P3a como biomarcador clínico en esquizofrenia (Atkinson et al., 2012; Light et al., 2015). Es más, Light et al (2015) han indicado que la amplitud del P3a junto al MMN puede ser implementada en estudios clínicos multicéntricos como método de evaluación y potencial endofenotipo. Similar a lo hallado en el presente estudio, Higuchi et al. (2014) no encontraron diferencias en la amplitud del P3a en pacientes con primer episodio psicótico, esquizofrenia crónica y controles sanos, mientras que Kaur et al. (2011) y Atkinson et al. (2012) reportan reducción de la amplitud promedio del P3a a la condición duración en pacientes con primer episodio psicótico, por lo que este hallazgo no parece específico de la esquizofrenia. Sin embargo, el déficit del P3a parece estar más relacionado con etapas tempranas del trastorno psicótico que con la enfermedad en estadios crónicos (Nagai et al., 2013). Cabe anotar que, solo, recientemente, ha sido analizado el P3a contiguo al MMN mediante paradigmas *oddball* pasivos en esquizofrenia, pues en general este se había obtenido a través de paradigmas *oddball* activos en los que era requerida la atención activa al estímulo (Hermens et al., 2010; Light et al., 2007).

El estrecho margen de edad de los participantes de la presente investigación también puede explicar la reducción del P3a en los participantes controles sanos. Un estudio realizado en Colombia, usando un paradigma *oddball* activo, demostró la asociación entre la amplitud del P300 en sujetos sanos, más específicamente del componente positivo tardío P3b, y la edad de los participantes (Gutiérrez et al., 2013). Adicionalmente, la mayoría de los estudios obtienen el potencial P3a para la condición duración, por lo que las diferencias de este con el P3a obtenido para la condición diferente en frecuencia está menos estudiado (Higuchi et al., 2014; Kaur et al., 2011).

Del mismo modo que otras investigaciones (Hermens et al., 2010; Kaur et al., 2011), en el presente estudio se observaron correlaciones significativas del MMNd, MMNf y el P3a a la condición duración con variables sociodemográficas y clínicas, aunque en su mayoría fueron débiles. Entre éstas, el tiempo de diagnóstico de esquizofrenia en años que presentó una correlación significativa pero débil con la amplitud del MMNf en C3. En esta vía, Erickson, Ruffle y Gold (2016), en un meta-análisis, dan cuenta que la amplitud del MMN está asociada con la progresión de la enfermedad. De otro lado, se ha sugerido que los déficits del MMN aumentan en el transcurso de la enfermedad (Salisbury et al., 2007), aspecto que está modestamente respaldado por Umbricht y Krljes (2005). Sin embargo, un estudio que probó explícitamente esta hipótesis, encontró que aunque el MMN tiende a disminuir en amplitud con la progresión de la enfermedad, la magnitud de la diferencia no fue sustancialmente mayor (Light et al., 2015). De forma similar, Lin et al. (2012) reportaron que la duración de la enfermedad no se correlaciona con el MMN después de corregir por edad. Por lo tanto, no está claro si el deterioro del MMN refleja una característica estable de la enfermedad, o si sigue un curso progresivo (Light et al., 2015).

Con respecto a la escala de evaluación de la actividad global y los síntomas positivos y negativos presentes en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, en nuestro estudio se observaron correlaciones significativas con el MMNf y la P3a en condición duración. Sin embargo, la fuerza de esta asociación fue moderada únicamente con este último ERP. En este sentido, otros autores han informado asociación del MMN con síntomas negativos (Schall et al., 1999) y positivos, en particular, con las alucinaciones (Fisher et al., 2011). Mientras que Light y Braff (2005) reportaron que mayores déficits del MMN se asociaron con puntajes más bajos en la escala de actividad global. Por otro lado, Fisher, Labelle y Knott (2012) informaron correlaciones positivas de la latencia del MMN con las subescalas para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS).

Contrario a esto, Umbricht y Krljes (2005), y Hay et al. (2015) no encontraron ninguna asociación del MMN con los síntomas clínicos. Estos últimos autores, tampoco observaron correlaciones con la severidad de los síntomas, lo cual es consistente con estudios previos (Umbricht & Krljes, 2005), pero no con otros que si muestran asociación con síntomas negativos (Javitt et al., 2000) y positivos (Lin et al., 2012). Por otra parte, Kaur et al. (2011) y Light et al. (2015) informan

correlaciones significativas débiles con la amplitud MMN pero no con la P3a, a excepción del funcionamiento psicosocial que resultó asociado con la amplitud del P3a para la condición duración en este último estudio. Por último, aunque en el presente estudio no se encontraron correlaciones significativas con la P3a para la condición frecuencia, Nagai et al (2013) reportaron asociación significativa entre la amplitud del P3a para esta condición y los síntomas positivos del PANSS en pacientes con primer episodio de esquizofrenia.

En cuanto a la dosis de antipsicóticos equivalentes a clorpromazina, no se encontraron correlaciones significativas con la amplitud o latencia de los ERP estudiados. De forma similar, Hay et al (2015) no hallaron correlaciones significativas entre el MMN y la dosis de antipsicótico en equivalentes de clorpromazina, lo cual fue confirmado por el estudio de Lin et al (2012), después de corregir por edad. Adicionalmente, otros estudios reportaron que los déficits del MMN no parecen mejorar con los antipsicóticos de primera generación, risperidona o clozapina (Umbricht et al., 1998; Umbricht et al., 1999). No obstante, Light et al. (2015), en otros análisis, reportaron que pacientes con esquizofrenia medicados presentan reducción del MMN y P3a en comparación con aquellos sin tratamiento, sugiriendo que los antipsicóticos causan reducción de estas medidas, aunque dada la naturaleza transversal de este estudio, no se puede asegurar.

En resumen, a pesar de la existencia de alguna variabilidad en los hallazgos, la convergencia general de los resultados de las investigaciones, incluido el presente estudio, es la reducción de la amplitud del MMN en pacientes con esquizofrenia (Haigh et al., 2017; Umbricht & Krljes, 2005), siendo menos consistente y menor la cantidad de estudios que incluyen además del MMN, el P3a (Higuchi et al., 2014; Light et al., 2015). La variabilidad en estos resultados puede deberse a los tamaños de muestra pequeños, la falta de estandarización de la prueba neurofisiológica, la dificultad para obtener informes válidos de los pacientes durante las entrevistas clínicas, la atenuación de los síntomas debidas a la medicación, el efecto de medicamentos y sustancias psicoactivas no reportadas, entre otras (Mathalon & Ford, 2012).

Los ERP MMN y P3a, junto a otras medidas neurofisiológicas y neurocognitivas como la inhibición prepulso (IPP), el reflejo antisacádico oculomotor, tareas de atención, memoria de trabajo y memoria verbal, han demostrado déficits significativos, estabilidad y utilidad como medida repetida en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, cumpliendo los criterios para ser biomarcadores de respuesta en ensayos clínicos (Javitt et al., 2008). Sin embargo, solo dos de estos, el MMN y el IPP, han sido avalados como biomarcadores por el consenso de expertos del *Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (CNTRICS) para su uso en ensayos clínicos multicéntricos (Light et al., 2012). La reducción de la amplitud del MMN en los participantes con diagnóstico de esquizofrenia, respaldan la utilidad de la medición de este ERP en poblaciones con características como las de la presente investigación y posiblemente en otras poblaciones de Latinoamérica (Belger et al., 2012).

Al respecto, el presente estudio tiene varias limitaciones que deben ser consideradas. La principal es el diseño transversal y el limitado tamaño de la muestra. Por otra parte, la referencia prefijada al vertex que usa por defecto el equipo de EEG contrario a la recomendación de usar la nariz como referencia (Duncan et al., 2009), y la malla de electrodos utilizada, obligó a descartar los valores en CZ e impidió registrar datos en mastoides, electrodos en los que tiene mejor registro los ERP estudiados (Light et al., 2010). Es necesario entonces que los resultados sean replicados en estudios con mayor tamaño de muestra, con selección aleatoria de los participantes, de preferencia en diseños longitudinales, con pruebas neurofisiológicas y protocolos de evaluación estandarizados que permitan su aplicación en diferentes centros, y que incluya grupos de personas en riesgo de psicosis y pacientes con otros trastornos mentales.

Conclusiones

Este estudio da cuenta de cómo la amplitud promedio del MMN a la condición frecuencia, exhibe mayor utilidad que la P3a como una medida repetida con alta estabilidad en pacientes con esquizofrenia. Este hallazgo, como los demás encontrados en las últimas dos décadas, muestra la asociación entre el MMN y los síntomas clínicos y el deterioro funcional observado en esta enfermedad (Light et al., 2007; Light & Braff, 2005), así como la persistencia de los déficits a pesar del tratamiento con antipsicóticos (Corcoran et al., 2015). El MMN a la condición duración y el P3a parecen más relevantes para estadios tempranos de la enfermedad (Nagai et al., 2013). Sobre la base de hallazgos de la literatura y de los del presente estudio en población colombiana, se sugiere la utilidad del MMN como posible marcador neurofisiológico en investigación clínica y traslacional, y reitera su posible uso como biomarcador. En el futuro, el uso de una medida objetiva como el MMN, en conjunto con predictores demográficos, clínicos y genéticos podría ayudar en la identificación de sujetos en riesgo de psicosis, informar sobre la intervención más adecuada o cuantificar la respuesta al tratamiento y contribuir al desarrollo de la medicina personalizada y de precisión (Javitt et al., 2008; Light et al., 2012).

Agradecimientos

Se agradece al Doctorado en Ciencias de la Salud - Escuela de Graduados de la Universidad CES y la Beca Colciencias no. 647 de 2014.

Financiación

El presente artículo hace parte del Proyecto código INV032017004 financiado por la Dirección de Investigación e Innovación de la Universidad CES.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- American Psychiatric Association (Ed.). (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. American Psychiatric Publishing.
- Atkinson, R. J., Michie, P. T., & Schall, U. (2012). Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biological Psychiatry, 71*(2), 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.08.023>
- Belger, A., Yucel, G. H., & Donkers, F. C. L. (2012). In search of psychosis biomarkers in high-risk populations: Is the mismatch negativity the one we've been waiting for? *Biological Psychiatry, 71*(2), 94-95. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.009>
- Bodatsch, M., Ruhrmann, S., Wagner, M., Müller, R., Schultze-Lutter, F., Frommann, I., ... Brockhaus-Dumke, A. (2011). Prediction of Psychosis by Mismatch Negativity. *Biological Psychiatry, 69*(10), 959-966. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.057>
- Butler, P. D., Chen, Y., Ford, J. M., Geyer, M. A., Silverstein, S. M., & Green, M. F. (2012). Perceptual measurement in schizophrenia: Promising electrophysiology and neuroimaging paradigms from CNTRICS. *Schizophrenia Bulletin, 38*(1), 81-91. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr106>
- Corcoran, C. M., Keilp, J. G., Kayser, J., Klim, C., Butler, P. D., Bruder, ... Javitt, D. C. (2015). Emotion recognition deficits as predictors of transition in individuals at clinical high risk for schizophrenia: A neurodevelopmental perspective. *Psychological Medicine, 45*(14), 2959-2973. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000902>
- Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Näätänen, R., ... Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 120*(11), 1883-1908. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
- Erickson, M. A., Ruffle, A., & Gold, J. M. (2016). A Meta-Analysis of Mismatch Negativity in Schizophrenia: From Clinical Risk to Disease Specificity and Progression. *Biological Psychiatry, 79*(12), 980-987. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.025>
- Escera, C., & Corral, M. (2007). Role of mismatch negativity and novelty-P3 in involuntary auditory attention. *Journal of Psychophysiology, 21*(3-4), 251-264.
- Fisher, D. J., Grant, B., Smith, D. M., Borracci, G., Labelle, A., & Knott, V. J. (2011). Effects of auditory hallucinations on the mismatch negativity (MMN) in schizophrenia as measured by a modified «optimal» multi-feature paradigm. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology, 81*(3), 245-251. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.06.018>
- Fisher, D. J., Labelle, A., & Knott, V. J. (2012). Alterations of mismatch negativity (MMN) in schizophrenia patients with auditory hallucinations experiencing acute exacerbation of illness. *Schizophrenia Research, 139*(1-3), 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.004>

- García, J., Palacio, C., Garcés, I., Arbeláez, M., Sánchez, R., & López, C. (2003). Inferencias fenomenológicas y nosológicas en la esquizofrenia a partir de la validación de las escalas de síntomas positivos (SAPS) y de síntomas negativos (SANS) en Colombia. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, *66*, 195-214.
- Gil, L., Tamayo-Orrego, L., Ramirez-Rozo, J. D., Guerrero, C., Toro, S., & Duque-Parra, J. E. (2009). Caracterización de la onda P300 en pacientes colombianos con diagnóstico de esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, *38*(3), 433-445.
- Groppe, D. M., Urbach, T. P., & Kutas, M. (2011). Mass univariate analysis of event-related brain potentials/fields I: A critical tutorial review. *Psychophysiology*, *48*(12), 1711-1725. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01273.x>
- Gutiérrez Giraldo, N., Rangel Galvis, C. E., Tovar, C., & Rafael, J. (2013). Medición del potencial evocado cognitivo, P300, en un grupo de individuos colombianos sanos. *Revista Ciencias de la Salud*, *11*(2), 195-204.
- Haigh, S. M., Coffman, B. A., & Salisbury, D. F. (2017). Mismatch Negativity in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*, *48*(1), 3-10. <https://doi.org/10.1177/1550059416645980>
- Hay, R. A., Roach, B. J., Srihari, V. H., Woods, S. W., Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2015). Equivalent mismatch negativity deficits across deviant types in early illness schizophrenia-spectrum patients. *Biological Psychology*, *105*, 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.01.004>
- Hermens, D. F., Ward, P. B., Hodge, M. A. R., Kaur, M., Naismith, S. L., & Hickie, I. B. (2010). Impaired MMN/P3a complex in first-episode psychosis: Cognitive and psychosocial associations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *34*(6), 822-829. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.03.019>
- Higuchi, Y., Seo, T., Miyanishi, T., Kawasaki, Y., Suzuki, M., & Sumiyoshi, T. (2014). Mismatch negativity and p3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*, 172. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00172>
- Javitt, D. C., & Freedman, R. (2015). Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *172*(1), 17-31. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121691>
- Javitt, D. C., Shelley, A. M., Silipo, G., & Lieberman, J. A. (2000). Deficits in auditory and visual context-dependent processing in schizophrenia: Defining the pattern. *Archives of General Psychiatry*, *57*(12), 1131-1137. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.12.1131>
- Javitt, D. C., Spencer, K. M., Thaker, G. K., Winterer, G., & Hajós, M. (2008). Neurophysiological biomarkers for drug development in schizophrenia. *Nature Reviews. Drug Discovery*, *7*(1), 68-83. <https://doi.org/10.1038/nrd2463>
- Kathmann, N., Wagner, M., Rendtorff, N., & Engel, R. R. (1995). Delayed peak latency of the mismatch negativity in schizophrenics and alcoholics. *Biological Psychiatry*, *37*(10), 754-757. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00309-Q](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00309-Q)

- Kaur, M., Battisti, R. A., Ward, P. B., Ahmed, A., Hickie, I. B., & Hermens, D. F. (2011). MMN/P3a deficits in first episode psychosis: Comparing schizophrenia-spectrum and affective-spectrum subgroups. *Schizophrenia Research*, 130(1-3), 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.025>
- Korostenskaja, M., Dapsys, K., Maciulis, V., & Ruksenas, O. (2003). Evaluation of new MMN parameters in schizophrenia. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 63(4), 383-388.
- Light, G. A., & Braff, D. L. (2005). Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Archives of General Psychiatry*, 62(2), 127-136. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.2.127>
- Light, G. A., Swerdlow, N. R., & Braff, D. L. (2007). Preattentive sensory processing as indexed by the MMN and P3a brain responses is associated with cognitive and psychosocial functioning in healthy adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(10), 1624-1632. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.10.1624>
- Light, G. A., Swerdlow, N. R., Rissling, A. J., Radant, A., Sugar, C. A., Sprock, J., ... Braff, D. L. (2012). Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *PloS One*, 7(7), e39434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039434>
- Light, G. A., Swerdlow, N. R., Thomas, M. L., Calkins, M. E., Green, M. F., Greenwood, T. A., ... Turetsky, B. I. (2015). Validation of mismatch negativity and P3a for use in multi-site studies of schizophrenia: Characterization of demographic, clinical, cognitive, and functional correlates in COGS-2. *Schizophrenia Research*, 163(1-3), 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.042>
- Light, G. A., Williams, L. E., Minow, F., Sprock, J., Rissling, A., ... Braff, D. L. (2010). Electroencephalography (EEG) and Event-Related Potentials (ERPs) with Human Participants. En J. N. Crawley, C. R. Gerfen, M. A. Rogawski, D. R. Sibley, P. Skolnick, & S. Wray (Eds.), *Current Protocols in Neuroscience*. John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0625s52>
- Lin, Y.-T., Liu, C.-M., Chiu, M.-J., Liu, C.-C., Chien, Y.-L., Hwang, T.-J., ... Hwu, H.-G. (2012). Differentiation of Schizophrenia Patients from Healthy Subjects by Mismatch Negativity and Neuropsychological Tests. *PloS One*, 7(4), e34454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034454>
- Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014). ERPLAB: An open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 213. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00213>
- Mathalon, D. H., & Ford, J. M. (2012). Neurobiology of schizophrenia: Search for the elusive correlation with symptoms. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 136. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00136>

- Ministerio de Salud de Colombia. (1993). Resolución N° 008430. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (p. 1- 12). Bogotá: Ministerio de Salud de Colombia. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
- Näätänen, R., & Kähkönen, S. (2009). Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: A review. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(1), 125-135. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009322>
- Nagai, T., Tada, M., Kirihara, K., Yahata, N., Hashimoto, R., Araki, T., & Kasai, K. (2013). Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophrenia Research*, 150(2-3), 547-554. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.005>
- Oades, R. D., Wild-Wall, N., Juran, S. A., Sachsse, J., Oknina, L. B., & Röpcke, B. (2006). Auditory change detection in schizophrenia: Sources of activity, related neuropsychological function and symptoms in patients with a first episode in adolescence, and patients 14 years after an adolescent illness-onset. *BMC Psychiatry*, 6, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-6-7>
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, 388(10039), 86-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Owens, E. M., Bachman, P., Glahn, D. C., & Bearden, C. E. (2016). Electrophysiological Endophenotypes for Schizophrenia. *Harvard Review of Psychiatry*, 24(2), 129-147. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000110>
- Palacio, C. A., García, J., Arbeláez, M. P., Sánchez, R., Aguirre, B., Garcés, I. C., ... Ospina, J. (2004). Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia. *Biomédica: Revista Del Instituto Nacional De Salud*, 24(1), 56-62.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology. Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Risling, A. J., Braff, D. L., Swerdlow, N. R., Helleman, G., Rassovsky, Y., Sprock, J., ... Light, G. A. (2012). Disentangling early sensory information processing deficits in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(10), 1942-1949. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.079>
- Salisbury, D. F., Kuroki, N., Kasai, K., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2007). Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 521-529. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.521>

- Schall, U., Catts, S. V., Karayanidis, F., & Ward, P. B. (1999). Auditory event-related potential indices of fronto-temporal information processing in schizophrenia syndromes: Valid outcome prediction of clozapine therapy in a three-year follow-up. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2(2), 83-93. <https://doi.org/10.1017/S1461145799001418>
- Shelley, A. M., Ward, P. B., Catts, S. V., Michie, P. T., Andrews, S., & McConaghy, N. (1991). Mismatch negativity: An index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 30(10), 1059-1062. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90126-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90126-7)
- Turetsky, B. I., Bilker, W. B., Siegel, S. J., Kohler, C. G., & Gur, R. E. (2009). Profile of auditory information-processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 165(1-2), 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.04.013>
- Umbricht, D., Javitt, D., Novak, G., Bates, J., Pollack, S., Lieberman, J., & Kane, J. (1998). Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44(8), 716-725. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00524-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00524-6)
- Umbricht, D., Javitt, D., Novak, G., Bates, J., Pollack, S., Lieberman, J., & Kane, J. (1999). Effects of risperidone on auditory event-related potentials in schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2(4), 299-304. <https://doi.org/10.1017/S1461145799001595>
- Umbricht, D., & Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 76(1), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.12.002>
- Wechsler, D., Meng, Y., Martínez, I., & Zhu, J. (2014). WAIS-IV: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV. Manual Moderno.
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), 663-667.
- Zamora, R. C., Von Seggern, B., Toledo, R., & Harrell, E. H. (1990). El inventario de Edimburgo: Evaluación de la lateralidad cerebral en una población mexicana. *Salud mental*, 13(2), 11-17.