



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**CONTRIBUCIÓN DE LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA AL
ESTUDIO DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN LA RED NEURONAL
POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Alumno

Álvaro Carnicer González

Directora

Magdalena Méndez López

Facultad de Ciencias Sociales y Humanas

Grado en Psicología

Teruel, 2016

Índice

Resumen	1
1. Introducción.....	2
2. Desarrollo	4
2.1. Funciones de la red neuronal por defecto.....	4
2.2. Métodos de estudio	4
2.3. Anatomía y organización funcional de la red neuronal por defecto	5
2.4. Alteraciones de la red neuronal por defecto en trastornos mentales.....	6
2.5. Alteraciones de la red neuronal por defecto en esquizofrenia	7
3. Revisión sistemática.....	7
3.1. Estrategia de búsqueda	7
3.2. Resultados de la búsqueda	8
3.3. Extracción de datos	8
4. Discusión	11
5. Referencias	13
6. Anexo I.....	24

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

Resumen

La esquizofrenia es un trastorno cuyas bases neuroanatómicas todavía no están claras. En los últimos años ha ido creciendo el interés por la red neuronal por defecto en la esquizofrenia. Esta red ha sido relacionada con funciones pasivas, aunque también con algunas funciones de orientación al medio. Los estudios sobre esquizofrenia indican una conectividad funcional anormal en esta red. El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática de la conectividad funcional en estado de reposo de la red neuronal por defecto en esquizofrenia, a través de Imagen por Resonancia Magnética Funcional (IRMf). Se buscó en tres bases de datos electrónicas. De los 203 artículos encontrados, 10 fueron seleccionados. En la línea con estudios anteriores, los resultados obtenidos muestran tanto hipoconectividad como hiperconectividad en diferentes áreas del cerebro. En conclusión, el estudio de la red neuronal por defecto contribuye al estudio de los mecanismos cerebrales de la esquizofrenia, siendo la IRMf en estado de reposo una herramienta importante para ello.

Abstract

Schizophrenia is a disorder whose neuroanatomical bases are not clear yet. In recent years, the interest in the default mode network in schizophrenia has been growing. This network has been linked to passive functions, as well as to some positive tasks functions. Studies about schizophrenia show an abnormal functional connectivity within this network. The purpose of the present review is to do a systematic review about the default mode network's resting-state functional connectivity in schizophrenia through functional magnetic resonance imaging (fMRI). For this purpose, three electronical databases were systematically searched. 10 of the 203 founded articles were selected for the current review. In line with previous studies, the results show both hypoconnectivity and hyperconnectivity in different brain areas. In conclusion, the study of the default mode network is helpful to understand the brain mechanism of schizophrenia. Furthermore, resting-state fMRI is an important tool for that.

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

Introducción

Los síntomas de la esquizofrenia han sido objeto de discusión durante más de un siglo, lo que ha provocado un progresivo desarrollo de la definición del trastorno a lo largo de las siete ediciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Actualmente, se describe como un síndrome clínico heterogéneo que se caracteriza por una gran variedad de disfunciones cognitivas, conductuales y emocionales, en el que no se ha reconocido ningún síntoma patognomónico (American Psychiatric Association [APA], 2013).

La investigación en la etiología y el tratamiento de la esquizofrenia no ha sido menos compleja, ya que todavía permanecen un gran número de incógnitas por resolver. Hasta el momento, hay consenso en que la esquizofrenia es un trastorno poligénico (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014), resultado de la interacción de una vulnerabilidad genética y la influencia ambiental (Howes y Murray, 2014; Tandon, Keshavan y Nasrallah, 2008). Por otra parte, se ha aceptado ampliamente la hipótesis de la desregulación dopaminérgica, que explicaría las diversas alteraciones estructurales, funcionales y neuroquímicas del cerebro (Kendler y Schaffner, 2011). Respecto al tratamiento, en las últimas dos décadas se ha demostrado la importancia de combinar el tratamiento farmacológico con intervenciones psicosociales, si bien, la terapia sigue teniendo solo un efecto limitado (Fernández, Giráldez e Iglesias, 2010).

El caso de la fisiopatología no ha sido distinto. Los estudios en imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) han generado un amplio cuerpo de trabajo en cuanto a diferencias anatómicas y funcionales del cerebro en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, no han sido capaces de responder a gran parte de las cuestiones principales (Insel, 2010). La hipótesis de la “dysconexión” es una de las más influyentes respecto a los mecanismos fisiopatológicos de este trastorno (Stephan, Friston y Frith, 2009). Según esta, existe una integración funcional anormal en el circuito cortico-cerebelo-talámico.

Por otra parte, uno de los focos de interés en el estudio de la neuroanatomía de la esquizofrenia en los últimos años, especialmente en cuanto a la conectividad funcional en estado de reposo, ha sido la red neuronal por defecto (RND) (Karbasforoushan y Woodward, 2012). Esta constituye un grupo de áreas cerebrales que se activa metabólicamente ante tareas orientadas al medio, mientras que se desactiva cuando el

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

individuo se encuentra en estado de reposo (Buckner, Andrews-Hanna y Schacter, 2008). Además, también se activa ante ciertas tareas orientadas al medio relacionadas, entre otros aspectos, con la memoria de trabajo social o autobiográfica (Nathan, 2012).

Raichle y sus colegas acuñaron por primera vez el término RND a partir de unos estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) e IRMF (Gusnard y Raichle, 2001; Gusnard, Akbudak, Shulman, y Raichle, 2001; Raichle et al., 2001). Según estos autores, una serie de regiones cerebrales, especialmente de la corteza parietal posterior y de la prefrontal medial, se activaban metabólicamente en estado de reposo, mientras que se desactivaban ante actividades orientadas al medio.

Otros estudios de IRMf hallaron paralelamente un grupo de áreas similar que presentaba una fluctuación a baja frecuencia (<0.1 Hz) cuando los sujetos no llevaban a cabo ninguna clase de actividad (Fransson, 2005; Greicius, Krasnow, Reiss y Menon, 2003). De hecho, el nivel de oxígeno en sangre dependiente de esta red correlacionaba negativamente con la *task-positive network* o red orientada a tareas, red que se activa ante demandas directas del entorno (Fox, 2005; Fransson, 2005). En este sentido, Fox et al. (2005) la describieron como una *task-negative network* o red independiente de la tarea que está asociada a estados mentales pasivos. Por otra parte, Greicius et al. (2003) sugirieron que la RND muestra una línea basal del estado de la actividad cerebral ante actividades conscientes. Más tarde, y al contrario de lo que se propuso en un principio, se observó que la RND también se activa ante cierto tipo de actividades que demandan la atención del entorno, poniendo en duda la denominación de red orientada a tareas (Nathan, 2012).

Varios autores han incidido en las implicaciones clínicas del estudio de la RND en diferentes trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos. Entre otras, podría contribuir al diagnóstico diferencial en trastornos tales como la esquizofrenia, y ayudar a explorar nuevos tratamientos, así como mejorar los actuales (Broyd et al., 2009. Mohan et al., 2016). La esquizofrenia es considerada una de las causas más importantes de discapacidad (Organización Mundial de la Salud, 2001), lo que, junto a la falta de conocimiento sobre los mecanismos cerebrales subyacentes, y la limitada eficacia de los tratamientos, hacen del estudio por IRMf en estado de reposo de la RND una herramienta imprescindible. Por tanto, la aportación de esta revisión es relevante para el estudio de la esquizofrenia, ya que permite identificar las alteraciones de la RND respecto a la conectividad funcional en

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

estado de reposo, lo cual puede contribuir tanto al estudio de la fisiopatología, como a su diagnóstico y tratamiento.

El propósito del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de la conectividad funcional en estado de reposo de la RND en esquizofrenia por IRMf. Se incluirán trabajos a partir del año 2012, fecha de la última revisión al respecto (Karbasforoushan y Woodward, 2012). Siendo este el objetivo, se plantea que los resultados de los estudios recogidos en esta revisión mostrarán diferencias entre la conectividad funcional de los participantes sanos y los pacientes con esquizofrenia en la RND.

Desarrollo

Funciones de la red neuronal por defecto

En la línea de lo comentado en el apartado anterior, se ha asociado distintas funciones a la RND, tanto independientes del medio, como orientadas al mismo. Entre ellas, cabe destacar las siguientes: recuperar y consolidar información episódica, autobiográfica o semántica, pensar o planear sobre el futuro personal, imaginar escenas de novelas, inferir estados mentales de otros, razonar acerca de dilemas morales u otras situaciones, comprender discursos, reflexionar acerca de uno mismo, valorar información emocional, etc. (Andrews-Hanna, 2012; Buckner et al., 2008; Spreng, Mar y Kim, 2009). Además, Buckner et al., (2008), observaron que algunas tareas orientadas al medio, especialmente aquellas que puedan parecer fáciles o aburridas, también activan la RND. Esto sugiere la presencia de *mind-wandering* o pensamiento divagante, término que se refiere al cambio del foco atencional, generalmente cuando se está llevando a cabo una tarea, hacia pensamientos generados espontáneamente no relacionados con la tarea (Stawarczyk, Majerus, Maquet y D'Argembeau, 2011).

Métodos de estudio

La IMRf ha sido el método de estudio más frecuente en el estudio de la RND en estado de reposo, ya que permite detectar los contrastes del nivel dependiente de oxígeno en sangre en diferentes áreas (Fox y Raichle, 2007). El flujo de sangre detectado indicaría los cambios de actividad en el tejido cerebral (Huettel, Song y McCarthy, 2009). En este sentido, la IRMf en estado de reposo es de gran utilidad para el estudio de la RND, puesto

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

que mide las señales del nivel dependiente de oxígeno en sangre cuando el individuo no lleva a cabo ninguna tarea (Fox y Raichle, 2007).

La TEP es otro método frecuente que también permite medir la actividad cerebral indirectamente a través del cambio del flujo sanguíneo que acompaña a la actividad neuronal (Raichle, 1987). De hecho, como se ha comentado anteriormente, la RND se descubrió en un estudio por TEP (Raichle et al., 2001).

El electroencefalograma (EEG) también ha sido un instrumento empleado para el estudio de la RND en estado de reposo (p. ej., Scheeringa et al., 2008). Pese a no contar con una buena resolución espacial, sí cuenta con una excelente resolución temporal. Esto permite examinar los correlatos electrofisiológicos de la actividad neuronal espontánea a baja frecuencia (Khader et al., 2008).

Por último, algunos estudios se han servido de la magnetoencefalografía (p. ej., Stoffers et al., 2008). Este es un método prometedor que ofrece la posibilidad de examinar tanto los correlatos electromagnéticos como las oscilaciones a muy baja frecuencia de la actividad de la RND (Broyd, et al. 2009).

Anatomía y organización funcional de la red neuronal por defecto

Andres-Hanna, Smallwood y Nathan (2014) describieron las regiones que conforman la RND basándose en una serie de estudios sobre la conectividad funcional en estado de reposo mediante la IRMf del córtex (Yeo, et al., 2011), el estriado (Choi, Yeo y Buckner, 2012) y el cerebelo (Buckner, Krienen, Castellanos, Díaz y Yeo, 2011). Las regiones identificadas fueron las siguientes: I) la corteza prefrontal medial (corteza prefrontal medial dorsal, corteza cingulada anterior rostral, y partes de la corteza prefrontal medial ventral y anterior); II) la corteza frontal lateral (corteza frontal superior y giro frontal inferior); III) la corteza parietal medial (corteza cingulada posterior y corteza retrosplenial); IV) el lóbulo temporal medial (hipocampo y córtex parahipocampal); V) la corteza parietal lateral (giro angular y giro supramarginal superior/unión temporoparietal); VI) la corteza temporal lateral (incluido los polos temporales); VII) partes del cerebelo (incluido las subdivisiones Crus I y Crus II); y viii) el cuerpo estriado (parte medial del caudado y putamen posterior).

Por otra parte, se han descrito tres subsistemas diferentes dentro de la RND (Andrews-Hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin y Bucknet, 2010). Estos incluyen: I) el

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

subsistema temporal medial, conformado por el hipocampo, la corteza parahipocampal, la corteza retrosplenial, el lóbulo parietal inferior posterior y la corteza prefrontal ventromedial; II) el subsistema medial dorsal, constituido por la corteza prefrontal medial dorsal, la unión temporoparietal, la corteza temporal lateral y el polo temporal; y III) un tercer subsistema que abarcaría la corteza prefrontal medial anterior y la corteza cingulada posterior.

Este último cumpliría una función de puente de información entre los otros dos subsistemas, ya que muestra una conectividad funcional coherente con estos.

Alteraciones de la red neuronal por defecto en trastornos mentales

El interés clínico por la RND ha ido creciendo desde su descubrimiento por su implicación en diversos trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos (Cha et al., 2014). Buckner et al. (2008) realizaron la primera revisión de la RND, identificando su anatomía, sus funciones y la relevancia en relación a los trastornos del espectro autista, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzhéimer. Al año siguiente, Broyd et al. (2009) llevaron a cabo una revisión sistemática sobre la disfunción de la RND en distintos trastornos mentales. En la búsqueda hallaron estudios sobre disfunciones en la enfermedad de Alzhéimer (Andrews-Hanna et al., 2007), esquizofrenia (Garrity et al., 2007), depresión (Greicius et al., 2007), ansiedad, (Zhao et al., 2007), epilepsia del lóbulo temporal (Laufs et al., 2007), trastorno de espectro autista, (Kennedy y Courchesne, 2008), y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Cao et al., 2006). Además, otros estudios excluidos de su revisión también señalaban disfunciones de la RND en otras enfermedades como la esclerosis múltiple (Lowe et al., 2002) y la enfermedad de Parkinson (Tinaz, Schendan, y Stern, 2008), entre otras.

Una revisión sistemática reciente sobre el significado de la RND en trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos (Mohan et al., 2016) recogía los hallazgos más importantes al respecto en la enfermedad de Alzhéimer (Gili et al., 2011), la enfermedad de Parkinson (Kwak et al., 2010), la epilepsia del lóbulo temporal (Hsiao et al., 2015), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (van Rooij et al., 2015) y trastornos de ánimo (Zhu et al., 2012).

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

Alteraciones de la red neuronal por defecto en la esquizofrenia

Como se ha mencionado en el apartado anterior, Buckner et al. (2008) llevaron a cabo la primera revisión sistemática sobre el estudio de la RND en la esquizofrenia. El principal hallazgo fue una sobreactivación de la RND, especialmente en la corteza prefrontal medial. Al año siguiente, Broyd et al. (2009) encontraron en su revisión una conectividad funcional en estado de reposo atípicamente alta. Además, la RND presentaba un incremento de la correlación negativa respecto a la activación de la red neuronal orientada a tareas. Algunas áreas específicas como el giro frontal medial y el precúneo manifestaban una menor activación, correlacionando con los síntomas positivos de la esquizofrenia. Por último, la corteza cingulada anterior tenía una activación menor que parecía estar asociada a un control atencional reducido.

Karbasforoushan y Woodward (2012) llevaron a cabo la última revisión sobre la conectividad funcional en estado de reposo de la RND en esquizofrenia, reuniendo catorce estudios publicados entre el año 2007 y el 2012.

En todos estos estudios, salvo en el de Wolf et al. (2011), se encontró alguna alteración en la conectividad funcional de la RND. Por un lado, parte de los estudios identificaron una hipoconectividad en algunas regiones de la RND, incluyendo la corteza prefrontal medial, el precúneo, el lóbulo parietal, el cerebelo y la corteza cingulada posterior (Bluhm et al., 2007; Camchong, MacDonald, Bell, Mueller y Lim, 2011; Rotarska-Jagiela et al., 2010). En cambio, otros estudios mostraron una hiperconectividad en la RND, así como una reducida correlación negativa con otras partes del cerebro. Específicamente, se observó un incremento de la conectividad entre la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada posterior (Withfield-Gabrieli et al., 2009), así como una disminución de la correlación negativa entre la corteza prefrontal medial y la corteza prefrontal dorsolateral en períodos de reposo durante una tarea de memoria de trabajo, siendo replicado, con los mismos resultados, por otros autores (Chai et al., 2011; Mingoia, 2012; Ongur et al., 2010; Salvador et al., 2010; Woodward, Rogers y Heckers, 2011).

Revisión sistemática

Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó el 3 de julio de 2016. Las bases de datos utilizadas para llevar a cabo la búsqueda sistemática fueron PubMed, Science Direct y Web of Science

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

(vía Web of Knowledge). Los términos empleados fueron introducidos como palabras clave, salvo los términos “Schizophrenia” y “Magnetic Resonance Imaging”, que fueron usados como Medical Subject Headings (MeSH) en PubMed. En total, se crearon cuatro cadenas de búsqueda combinadas con el operador booleano “OR” para combinar la búsqueda dentro de cada cadena y el operador “AND” para combinar las cadenas.

De este modo, los términos de búsqueda se estructuraron de la siguiente forma:

(Schizophrenia) AND ((Default Mode Network) OR (Default Network) OR (Default-Mode Network)) AND ((Resting state functional connectivity) OR (resting-state) OR (resting state)) AND ((fMRI) OR (Magnetic Resonance Imaging)).

Los criterios de inclusión fueron: (1) estudios publicados en inglés en cualquier país; (2) estudios publicados desde el año 2012 hasta el año 2016; (3) estudios que incluyeran una muestra de participantes adultos con el diagnóstico de esquizofrenia; y (4) estudios de IRMf en estado de reposo. Los criterios de exclusión fueron: (1) estudios en modelos animales o de niños; (2) estudios que incluyeran a participantes diagnosticados con otros trastornos; (3) estudios genéticos o de grupos de riesgo; y (4) estudios que no emplearan como procedimiento de investigación la IRMf. Además, se han excluido las siguientes categorías de artículos: estudios de caso, estudios cuantitativos, secciones de libros, revisiones sistemáticas, revisiones literarias, meta-análisis, dissertaciones, presentaciones de conferencias, directrices y comentarios.

Resultados de la búsqueda

El proceso de búsqueda viene detallado en la Figura 1. Tras la búsqueda se encontraron un total de 203 artículos: 43 en PubMed, 61 en ScienceDirect y 99 en Web of Science (vía Web of Knowledge). 60 artículos estaban repetidos. De los 143 artículos restantes, 82 fueron excluidos sobre la base del título y/o el abstract. Finalmente, de los 58 seleccionados por el título y/o el abstract, 10 artículos fueron aceptados por su elegibilidad.

Extracción de los datos

En la Tabla 1 se presenta la información resumida de los 10 artículos seleccionados sobre los autores, el tamaño de la muestra y los resultados.

En todos los estudios se encontraron diferencias en la conectividad funcional dentro de la RND o respecto a otras regiones que no forman parte de la RND entre

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

participantes sanos y con esquizofrenia, con la excepción del de McHugo, Rogers, Talati, Woodward y Heckers (2015), cuya investigación se enfocó en la conectividad entre el hipocampo y la RND.

Entre las diferencias identificadas por Guo, Kendrick, Yu, Wang y Feng (2012), se encuentran una mayor conectividad funcional entre el lóbulo parietal izquierdo, el giro parietal superior y el precúneo; y entre el giro frontal superior derecho, el giro frontal superior medial y el giro cingulado anterior, así como una menor conectividad funcional entre el lóbulo parietal izquierdo y el giro angular. Otros trabajos han hallado una menor conectividad en la corteza prefrontal medial izquierda, y una mayor conectividad en la corteza cingulada posterior izquierda y en el Crus cerebelar I derecho (Guo et al., 2014a). Además, varios estudios muestran diferencias en el precúneo, encontrando, por una parte, una mayor activación del mismo (Guo, et al., 2014b), y, por otra, un mayor flujo cerebral correlacionado con una puntuación alta en la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS) (Kindler et al., 2015).

Littow et al., 2015 encontraron diferencias en el lóbulo parietal derecho y el giro frontal medial superior bilateral (RND posterior). Por su parte, Guo et al. (2015a), identificaron una disminución de la materia gris en la corteza prefrontal medial izquierda, así como una menor activación en la corteza cingulada posterior izquierda. Otro estudio con la misma muestra (Guo et al., 2015b) presenta una mayor conectividad funcional en el giro frontal medial superior izquierda, y una mayor conectividad en el giro angular y en el precúneo. Así mismo, se encontró un incremento de la conectividad entre el giro frontal medial superior izquierdo y el giro frontal inferior derecho, así como entre el giro angular derecho y el precúneo y el giro prefrontal. En otro estudio, los resultados mostraron una conectividad más débil entre la corteza cingulada posterior y la corteza frontal anterior, así como un reducida inhibición de la corteza frontal anterior sobre sí misma (Bastos et al. 2015).

Por último, se ha encontrado una conectividad reducida entre la corteza cingulada posterior y la corteza prefrontal medial anterior, la corteza prefrontal medial derecha y la formación hipocampal, entre la corteza prefrontal medial anterior y la unión temporoparietal y la corteza retrosplenial, entre la corteza prefrontal medial derecha y la formación hipocampal, entre la unión temporoparietal y la formación hipocampal, entre el polo temporal y el lóbulo parietal izquierdo posterior y, finalmente, entre el polo temporal y la corteza retrosplenial (Du et al., 2016).

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

Tabla 1

Resumen de los datos de los 10 artículos aceptados

Autor	Tamaño de la muestra (SZ/PS)	Resultados encontrados en SZ comparados con PS
Guo et al., 2012	62/69	↑ LPI-GPS-PCUN; ↓LPI-GA; ↓GFSd-GFSm-GCA
Guo et al., 2014a	50/49	↓ CPFM IZQ; ↑ CCP IZQ y Crus cerebelar I DCH
Guo et al., 2014b	50/49	↓ PCUN
Littow et al., 2015	43/43	↑ LPI DCH y GFMs BIL (posterior DMN)
Guo et al., 2015a	50/49	↓ CPFM IZQ; ↓ CCP IZQ
Bastos-Leite et al., 2015	15/33	↓ CCP-CFA; ↓ CFA-CFA
McHugo et al., 2015	71/63	No hubo diferencias respecto a la conectividad con el hipocampo ni DCH ni IZQ
Guo et al., 2015b	50/49	↑ GFms IZQ ↑ GA DCH y PCUN/CCP BIL ↑ GFMs IZQ-GFI DCH ↑ GA DCH-GFI IZQ ↑CCP BIL/PCUN-GFI IZQ
Kindler et al., 2015	27/34	↑ PCUN; R PCUN-PANSS
Du et al., 2016	82/82	↓ CCP-CPFMa; ↓ CCP-CPFMd; ↓ CCP-FH; ↓ CPFMa-UTP; ↓ CPFMa-CRP; ↓ CPFMd-FH; ↓ UTP-FH; ↓ PT-LPIp; ↓ PT-CRP

Abreviaturas. SZ, esquizofrénicos; PS, participantes sanos; DCH, derecho/a; IZQ, izquierdo/a; BIL, bilateral; LPI, lóbulo parietal izquierdo; GPS, giro parietal superior; PCUN, precúneo; GA, giro angular; GFSd, giro frontal superior dorsal; GFSm, giro frontal superior medial; GCA, giro cingulado anterior; CPFm, corteza prefrontal medial; CCP, corteza cingulada posterior; PCUN, precúneo; GFMS, giro frontal medial superior; CFA, corteza frontal anterior; GFI, giro frontal inferior; CPFMa, corteza prefrontal medial anterior; CPFMd, corteza prefrontal medial dorsal; FH, formación hipocampal; UTP, unión temporoparietal; CRP corteza retrosplenial; PT, polo temporal; LPIp, lóbulo parietal izquierdo posterior.

Discusión

En la misma línea que Karbasforoushan y Woodward (2012), los resultados obtenidos en los estudios de esta revisión informan tanto de hiperconectividad como hipoconectividad en las diferentes áreas de la RND. Concretamente, se ha replicado una hipoconectividad de la corteza cingulada posterior con otras partes del cerebro, mientras que otros estudios han mostrado encontrado una conectividad diferente en nuevas regiones. Por otra parte, Du et al. (2016) sugieren que la conectividad funcional entre subsistemas estaría reducida, mientras que Kindler et al. (2015) hallaron una correlación entre la disminución de la activación del precúneo que correlacionaba con una puntuación alta del PANSS.

Los resultados podrían explicar algunas de las alteraciones de la esquizofrenia. En general, se ha encontrado una actividad menor en la corteza prefrontal medial (Guo et al., 2014a; Du et al., 2016). Withfield-Gabrieli et al. (2009) han sugerido que esta área está asociada al pensamiento autorreferencial y que influye en la organización de los estímulos internos y externos, dando una posible explicación a la presencia de alucinaciones. Por su parte, Guo et al. (2015b) hallaron una hiperactivación del giro frontal medial superior izquierda, el giro angular derecho y el precúneo bilateral, áreas asociadas al procesamiento autorreferencial y a la memoria (Maddock Garrett, y Buonocore, 2001).

El precúneo es una región cerebral que se ha asociado a numerosas funciones superiores ya comentadas, a las que se le ha de añadir otras como la representación mental y conciencia de uno mismo (Cavanna, 2007). Además, tiene uno de los metabolismos más elevados en estado de reposo del cerebro (Pfefferbaum, et al., 2011). Los resultados de los estudios de esta revisión han hallado tanto una mayor activación (Kindler et al., 2015) como una menor activación (Guo et al., 2014b). En cualquier caso, y tal como apunta Chen et al. (2013), la conectividad funcional anormal del precúneo podría influir en cierta medida en la desregulación emocional, así como en la alteración del pensamiento.

Según Andrews-Hanna et al. (2014), la corteza cingulada posterior y la corteza prefrontal medial anterior transmiten información entre los subsistemas temporal medial y el medial dorsal. Esto podría indicar que la hipoconectividad encontrada por Du et al. (2016) en estas dos áreas conllevan problemas en la transmisión de información entre subsistemas.

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

Respecto al hipocampo, McHugo et al. (2015) no han hallado ninguna anormalidad en la conectividad funcional. Otros autores sí han encontrado anormalidades entre el hipocampo y el precúneo (Kraguljac, 2014). Además, Heckers y Konradi (2014) han identificado alteraciones del hipocampo en esquizofrenia, relacionándola con déficits de memoria. McHugo et al. (2015) señalan que el hipocampo no presenta en general conexiones estrechas con otras áreas, por lo que la alteración del hipocampo no se ve reflejada en la RND.

Es preciso señalar algunas limitaciones de los estudios seleccionados para esta revisión. En primer lugar, las muestras experimentales están integradas por grupos de participantes heterogéneos (primer episodio, crónicos, medicados, no medicados o sin especificar), lo que dificulta la extracción de conclusiones generales. En segundo lugar, los estudios son transversales, lo que impide asegurar que los cambios funcionales y estructurales no se deban al efecto de los fármacos o a la duración de la enfermedad. Por último, algunos trabajos se han centrado únicamente en el análisis de la conectividad funcional de la RND, con el riesgo de ignorar alteraciones de esta con otras regiones que pudieran ser de interés.

Respecto a las líneas de investigación futuras que plantea el estudio de la RND en la esquizofrenia, Karbasforoushan y Woodward (2012) señalan como área con proyección el estudio longitudinal de los cambios de la conectividad funcional. También enfatizan en el uso de la IRMf en estado de reposo como herramienta para un tratamiento médico personalizado, así como para el estudio de los efectos farmacológicos, genéticos y del desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos en modelos animales. Además, señalan la importancia de compartir los datos obtenidos de los estudios, ya que las muestras de pacientes de los estudios suelen ser reducidas, si bien, los estudios posteriores incluyen, en general, muestras más amplias.

En definitiva, la literatura existente ha mostrado una conectividad funcional anormal en la RND, caracterizada tanto por hipoconectividad como por hiperconectividad en diferentes áreas, si bien, es difícil generalizar resultados debido a la heterogeneidad del trastorno. No obstante, el estudio de la RND, así como de otras redes, ha contribuido en gran medida a comprender mejor los mecanismos subyacentes de la esquizofrenia, siendo para ello la IMRf en estado de reposo una herramienta eficaz.

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

Referencias

- Andrews-Hanna, J. R. (2012). The Brain's Default Network and Its Adaptive Role in Internal Mentation. *The Neuroscientist*, 18(3), 251–270.
<http://doi.org/10.1177/1073858411403316>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., y Buckner, R. L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*, 65(4), 550–562. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., y Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), 29–52.
<http://doi.org/10.1111/nyas.12360>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., y Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, 56(5), 924–935. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Bastos-Leite, A. J., Ridgway, G. R., Silveira, C., Norton, A., Reis, S., y Friston, K. J. (2015). Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: A stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophrenia Bulletin*, 41(1), 144–153.
<http://doi.org/10.1093/schbul/sbu080>
- Bluhm, R. L., Miller, J., Lanius, R. A., Osuch, E. A., Boksman, K., Neufeld, R. W. J., ... Williamson, P. (2007). Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: Anomalies in the default network. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 1004–1012. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbm052>
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., y Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(3), 279–296.
<http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.002>

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., y Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. <http://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, a., Diaz, J. C., y Yeo, B. T. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(5), 2322–2345. <http://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Camchong, J., MacDonald, A. W., Bell, C., Mueller, B. A., y Lim, K. O. (2011). Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 640–650. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbp131>
- Cao, Q., Zang, Y., Sun, L., Sui, M., Long, X., Zou, Q., y Wang, Y. (2006). Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport*, 17(10), 1033–1036. <http://doi.org/10.1097/01.wnr.0000224769.92454.5d>
- Cavanna, A. E. (2007). The Precuneus and Consciousness Introduction Functional Anatomy of the Posteromedial Parietal Lobe. *CNS Spectrums*, 12(7), 545–552. <http://doi.org/17603406>
- Cha, D. S., De Michele, F., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Kaidanovich-Beilin, O., Carvalho, A. F., ... McIntyre, R. S. (2014). The putative impact of metabolic health on default mode network activity and functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets*, 13(10), 1750–1758. <http://doi.org/10.2174/187152731366141130205024>
- Chai, X. J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A. K., Gabrieli, J. D. E., Nieto Castañón, A., McCarthy, J. M., ... Ongür, D. (2011). Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 36(10), 2009–17. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.88>
- Chen, Y. L., Tu, P. C., Lee, Y. C., Chen, Y. S., Li, C. T., y Su, T. P. (2013). Resting-state fMRI mapping of cerebellar functional dysconnections involving multiple large-

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

- scale networks in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 149(1–3), 26–34. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.029>
- Choi, E. Y., Yeo, B. T. T., y Buckner, R. L. (2012). The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 108(8), 2242–63. <http://doi.org/10.1152/jn.00270.2012>
- Du, Y., Pearson, G. D., Yu, Q., He, H., Lin, D., Sui, J., ... Calhoun, V. D. (2016). Interaction among subsystems within default mode network diminished in schizophrenia patients: A dynamic connectivity approach. *Schizophrenia Research*, 170(1), 55–65. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.021>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., y Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–9678. <http://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Fox, M. D., y Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(9), 700–711. [http://doi.org/nrn2201\[pii\]\n10.1038/nrn2201](http://doi.org/nrn2201[pii]\n10.1038/nrn2201)
- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human Brain Mapping*, 26(1), 15–29. <http://doi.org/10.1002/hbm.20113>
- Garrity, A. G., Pearson, G. D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K. A., y Calhoun, V. D. (2007). Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(3), 450–457. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.164.3.450>
- Geha, P. Y., Baliki, M. N., Wang, X., Harden, R. N., Paice, J. A., y Apkarian, A. V. (2008). Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia. *The Journal of Pain*, 138(3), 641–656. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.021>
- Gili, T., Cercignani, M., Serra, L., Perri, R., Giove, F., Maraviglia, B., ... Bozzali, M. (2011). Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer’s

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

disease evolution. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(1), 58–66. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199935>

Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., ... Schatzberg, A. F. (2007). Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biological Psychiatry*, 62(5), 429–437. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.020>

Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., y Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–8. <http://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>

Guo, S., Kendrick, K. M., Yu, R., Wang, H. L. S., y Feng, J. (2012). Key functional circuitry altered in schizophrenia involves parietal regions associated with sense of self. *Human Brain Mapping*, 35(1), 123–139. <http://doi.org/10.1002/hbm.22162>

Guo, W., Liu, F., Xiao, C., Liu, J., Yu, M., Zhang, Z., ... Zhao, J. (2015b). Increased short-range and long-range functional connectivity in first-episode, medication-naive schizophrenia at rest. *Schizophrenia Research*, 166(1–3), 144–150. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.034>

Guo, W., Liu, F., Xiao, C., Zhang, Z., Yu, M., Liu, J., ... Zhao, J. (2015a). Dissociation of anatomical and functional alterations of the default-mode network in first-episode, drug-naive schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 126(12), 2276–2281. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.01.025>

Guo, W., Xiao, C., Liu, G., Wooderson, S. C., Zhang, Z., Zhang, J., ... Liu, J. (2014b). Decreased resting-state interhemispheric coordination in first-episode, drug-naive paranoid schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 14–19. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.012>

Guo, W., Yao, D., Jiang, J., Su, Q., Zhang, Z., Zhang, J., ... Xiao, C. (2014a). Abnormal default-mode network homogeneity in first-episode, drug-naive schizophrenia at

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

rest. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 49, 16–20.
<http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.10.021>

Gusnard, D. A., y Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 685–694.
<http://doi.org/10.1038/35094500>

Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., y Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4259–4264. <http://doi.org/10.1073/pnas.071043098>

Heckers, S., y Konradi, C. (2015). GABAergic mechanisms of hippocampal hyperactivity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 167(1–3), 4–11.
<http://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.041>

Howes, O. D., y Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: An integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383(9929), 1677–1687.
[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)

Hsiao, F. J., Yu, H. Y., Chen, W. T., Kwan, S. Y., Chen, C., Yen, D. J., ... Lin, Y. Y. (2015). Increased intrinsic connectivity of the default mode network in temporal lobe epilepsy: Evidence from resting-state MEG recordings. *PLoS ONE*, 10(6).
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0128787>

Huettel, S. a, Song, a W., y McCarthy, G. (2009). Functional Magnetic Resonance Imaging. *Functional Magnetic Resonance Imaging*, 23(2), 137–152.
<http://doi.org/10.1109/TMI.2003.822821>

Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187–193.
<http://doi.org/10.1038/nature09552>

Karbasforoushan, H., y Woodward, N. D. (2012). Resting-state networks in schizophrenia. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12(21), 2404–14.
<http://doi.org/10.2174/1568026611212210011>

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

Kendler, K. S., y Schaffner, K. F. K. F. (2011). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: An Historical and Philosophical Analysis. *Philosophy, Psychiatry, y Psychology*, 18(1), 41–63. <http://doi.org/10.1353/ppp.2011.0005>

Kennedy, D. P., y Courchesne, E. (2008). The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *NeuroImage*, 39(4), 1877–1885. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.052>

Khader, P., Schicke, T., Röder, B., y Rösler, F. (2008). On the relationship between slow cortical potentials and BOLD signal changes in humans. *International Journal of Psychophysiology*, 67(3), 252–261. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.05.018>

Kindler, J., Jann, K., Homan, P., Hauf, M., Walther, S., Strik, W., ... Hubl, D. (2013). Static and dynamic characteristics of cerebral blood flow during the resting state in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1–8. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbt180>

Kraguljac, N. V., White, D. M., Hadley, J., Reid, M. A., y Lahti, A. C. (2014). Hippocampal-parietal dysconnectivity and glutamate abnormalities in unmedicated patients with schizophrenia. *Hippocampus*, 24(12), 1524–1532. <http://doi.org/10.1002/hipo.22332>

Kwak, Y., Peltier, S., Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Dayalu, P., y Seidler, R. D. (2010). Altered resting state cortico-striatal connectivity in mild to moderate stage Parkinson's disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(143). <http://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00143>

Laufs, H., Hamandi, K., Salek-Haddadi, A., Kleinschmidt, A. K., Duncan, J. S., y Lemieux, L. (2007). Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in “default mode” brain regions. *Human Brain Mapping*, 28(10), 1023–1032. <http://doi.org/10.1002/hbm.20323>

Littow, H., Huossa, V., Karjalainen, S., Jääskeläinen, E., Haapea, M., Miettunen, J., ... Kiviniemi, V. J. (2015). Aberrant functional connectivity in the default mode and central executive networks in subjects with schizophrenia - a whole-brain resting-state ICA study. *Frontiers in Psychiatry*, 6(26). <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00026>

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

- Lowe, M. J., Phillips, M. D., Lurito, J. T., Mattson, D., Dzemidzic, M., y Mathews, V. P. (2002). Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity initial results. *Radiology*, 224(9), 184–192. <http://doi.org/10.1148/radiol.2241011005>
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., y Buonocore, M. H. (2001). Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, 104(3), 667–676. [http://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00108-7](http://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00108-7)
- McHugo, M., Rogers, B. P., Talati, P., Woodward, N. D., y Heckers, S. (2015). Increased amplitude of low frequency fluctuations but normal hippocampal-default mode network connectivity in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 6(92). <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00092>
- Mingoia, G., Wagner, G., Langbein, K., Maitra, R., Smesny, S., Dietzek, M., ... Nenadic, I. (2012). Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophrenia Research*, 138(2–3), 143–149. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.036>
- Mohan, A., Roberto, A. J., Mohan, A., Lorenzo, A., Jones, K., Carney, M. J., ... Lapidus, K. A. B. (2016). The significance of the Default Mode Network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: A review. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(1), 49–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Nathan, S. (2012). The fallacy of a “task-negative” network. *Frontiers in Psychology*, 3(145). <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00145>
- Ongur, D., Lundy, M., Greenhouse, I., Shinn, A. K., Menon, V., Cohen, B. M., y Renshaw, P. F. (2010). Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 183(1), 59–68. <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.04.008>
- Pfefferbaum, A., Chanraud, S., Pitel, A. L., Muller-Oehring, E., Shankaranarayanan, A., Alsop, D. C., ... Sullivan, E. V. (2011). Cerebral blood flow in posterior cortical nodes of the default mode network decreases with task engagement but remains

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

higher than in most brain regions. *Cerebral Cortex*, 21(1), 233–244. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhq090>

Raichle, M. E. (1987). Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In V. Mountcastle, y F. Plum (Eds.) *Handbook of Physiology, The Nervous System. V. Higher Functions of the Brain, Part 2* Bethesda: American Psychological Society.

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., Shulman, y G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 676–682. <http://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>

Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V., Oertel-Knöchel, V., Uhlhaas, P. J., Vogeley, K., y Linden, D. E. J. (2010). Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 117(1), 21–30. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.001>

Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., Vila, F., Capdevila, A., ... Pomarol-Clotet, E. (2010). Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 31(12), 2003–2014. <http://doi.org/10.1002/hbm.20993>

Scheeringa, R., Bastiaansen, M. C. M., Petersson, K. M., Oostenveld, R., Norris, D. G., y Hagoort, P. (2008). Frontal theta EEG activity correlates negatively with the default mode network in resting state. *International Journal of Psychophysiology*, 67(3), 242–251. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.05.017>

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <http://doi.org/10.1038/nature13595>

Spreng R. N., Mar, R. A., y Kim, A. S. N. (2009). The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *Journal Cognitive Neuroscience*, 21(3), 489–510. <http://doi.org/10.1162/jocn.2008.21029>

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

Stawarczyk, D., Majerus, S., Maquet, P., y D'Argembeau, A. (2011). Neural correlates of ongoing conscious experience: Both task-unrelatedness and stimulus-independence are related to default network activity. *PLoS ONE*, 6(2). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0016997>

Stephan, K. E., Friston, K. J., y Frith, C. D. (2009). Dysconnection in Schizophrenia: From abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophrenia Bulletin*. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbn176>

Stoffers, D., Bosboom, J. L. W., Deijen, J. B., Wolters, E. C., Stam, C. J., y Berendse, H. W. (2008). Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: An MEG study. *NeuroImage*, 41(2), 212–222. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.027>

Tandon, R., Keshavan, M. S. M., y Nasrallah, H. H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": What we know in 2008: Part 1: Overview. *Schizophrenia Research*, 100, 4–19. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2008.01.022>

Tinaz, S., Schendan, H. E., y Stern, C. E. (2008). Fronto-striatal deficit in Parkinson's disease during semantic event sequencing. *Neurobiology of Aging*, 29(3), 397–407. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.025>

Vallina, O., Lemos, S., y Fernández, M.P. (2010). Gestión y práctica clínica en rehabilitación de la esquizofrenia basada en la evidencia. En A. Pastor, A. Blanco y D. Navarro (Eds.), *Manual de rehabilitación del trastorno mental grave* (pp. 567–600). Madrid: Síntesis.

Van Rooij, D., Hartman, C. A., Mennes, M., Oosterlaan, J., Franke, B., Rommelse, N., ... Hoekstra, P. J. (2015). Altered neural connectivity during response inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *NeuroImage: Clinical*, 7, 325–335. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.01.004>

Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., ... Seidman, L. J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(4), 1279–84. <http://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>

Wolf, N. D., Sambataro, F., Vasic, N., Frasch, K., Schmid, M., Schönfeldt-Lecuona, C., ... Wolf, R. C. (2011). Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 36(6), 366–374. <http://doi.org/10.1503/jpn.110008>

Wolf, N. D., Sambataro, F., Vasic, N., Frasch, K., Schmid, M., Schönfeldt-Lecuona, C., ... Wolf, R. C. (2011). Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 36(6), 366–374. <http://doi.org/10.1503/jpn.110008>

Woodward, N. D., Rogers, B., y Heckers, S. (2011). Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 130(1–3), 86–93. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.010>

Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125–65. <http://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>

Zhao, X. H., Wang, P. J., Li, C. B., Hu, Z. H., Xi, Q., Wu, W. Y., y Tang, X. W. (2007). Altered default mode network activity in patient with anxiety disorders: an fMRI study. *European Journal of Radiology*, 63(3), 373–378. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.02.006>

Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Liao, J., Zhong, M., Wang, W., y Yao, S. (2012). Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naïve major depression patients. *Biological Psychiatry*, 71(7), 611–617. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.035>

RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

Anexo I

Figura 1

Búsqueda sistematizada

