



Artículo de revisión

Biomarcadores electrofisiológicos en patología dual



Luz Angela Rojas Bernal^{a,*}, Hernando Santamaría García^{b,c}
y Guillermo Alonso Castaño Pérez^d

^a Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia

^b Centro de Memoria y Cognición Intellectus, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^c Departamento de Psiquiatría y Fisiología, Universidad Pontificia Javeriana, Bogotá, Colombia

^d Grupo de Investigación en Salud Mental, Universidad CES, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de julio de 2020

Aceptado el 12 de enero de 2022

On-line el 19 de febrero de 2022

Palabras clave:

Biomarcadores

Electroencefalografía

Diagnóstico dual

Trastornos mentales

Trastornos relacionados con
sustancias

R E S U M E N

Introducción: Se denomina patología dual a la coocurrencia del trastorno por consumo de sustancias con al menos otro trastorno mental, que a su vez se caracteriza por una clínica heterogénea difícil de diagnosticar y de pobre respuesta al tratamiento. Por esto es necesario la identificación y validación de biomarcadores. Dentro de este grupo, se han reportado posibles biomarcadores electroencefalográficos útiles en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento, tanto en condiciones neuropsiquiátricas como en trastornos por consumo de sustancias. Este artículo tiene como objetivo revisar la literatura existente acerca de biomarcadores electroencefalográficos en patología dual.

Métodos: Revisión narrativa de la literatura. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Science Direct, OVID, BIREME y Scielo, con las palabras clave: biomarcador electrofisiológico y trastorno por uso de sustancias, biomarcador electrofisiológico y trastornos mentales, biomarcador y patología dual, biomarcador y trastorno por uso de sustancias, electroencefalografía y trastorno por uso de sustancias o trastorno mental comórbido.

Resultados: Dado que se ha hallado mayor cantidad de literatura en relación con la electroencefalografía como biomarcador de enfermedades mentales y trastornos por consumo de sustancias y pocos artículos sobre patología dual, se organiza la evidencia como biomarcador en psiquiatría para el diagnóstico y la predicción del riesgo y como biomarcador para patología dual.

Conclusiones: Aunque la evidencia no es concluyente, indica la existencia de subconjunto de sitios y mecanismos donde los efectos de las sustancias psicoactivas y la neurobiología de algunos trastornos mentales podrían traslaparse o interactuar.

© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lurojasb@uces.edu.co (L.A. Rojas Bernal).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2022.01.005>

0034-7450/© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Electrophysiological Biomarkers in Dual Pathology

A B S T R A C T

Keywords:

Biomarkers
Electroencephalography
Dual pathology
Mental disorders
Substance-related disorders

Introduction: The co-occurrence of substance use disorder with at least one other mental disorder is called dual pathology, which in turn is characterised by heterogeneous symptoms that are difficult to diagnose and have a poor response to treatment. For this reason, the identification and validation of biomarkers is necessary. Within this group, possible electroencephalographic biomarkers have been reported to be useful in diagnosis, treatment and follow-up, both in neuropsychiatric conditions and in substance use disorders. This article aims to review the existing literature on electroencephalographic biomarkers in dual pathology.

Methods: A narrative review of the literature. A bibliographic search was performed on the PubMed, Science Direct, OVID, BIREME and Scielo databases, with the key**words: electrophysiological biomarker and substance use disorder, electrophysiological biomarker and mental disorders, biomarker and dual pathology, biomarker and substance use disorder, electroencephalography, and substance use disorder or comorbid mental disorder.

Results: Given the greater amount of literature found in relation to electroencephalography as a biomarker of mental illness and substance use disorders, and the few articles found on dual pathology, the evidence is organised as a biomarker in psychiatry for the diagnosis and prediction of risk and as a biomarker for dual pathology.

Conclusions: Although the evidence is not conclusive, it suggests the existence of a subset of sites and mechanisms where the effects of psychoactive substances and the neurobiology of some mental disorders could overlap or interact.

© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La aparición concurrente de los trastornos por consumo de sustancias (TCS) y otros trastornos mentales en un mismo individuo ha sido un área de gran interés en investigación en los últimos años. A esta concurrencia se la ha denominado patología dual (PD) en español y *co-occurring disorders* en inglés, el primero cada vez más popular en Latinoamérica^{1,2}. Estudios epidemiológicos han demostrado que la coexistencia de ambos trastornos puede alcanzar al 50% de la población general y hasta el 80% de la población clínica¹.

Según Marín-Navarrete et al.³, más allá de la nomenclatura y la falta de consenso en este tipo de trastornos, su importancia radica en que la PD impacta negativamente en la vida de las personas que la sufren y son un grave problema de salud pública. Entre los impactos negativos, se han descrito síntomas de adicción grave y síntomas psiquiátricos más insidiosos, alto riesgo suicida, mayor utilización de los servicios del sistema de salud, mayores recaídas, mala adherencia a los tratamientos, enfermedades infecciosas y de transmisión sexual, deserción escolar, conducta violenta y marginación social y económica⁴.

El inicio del trastorno mental antes de la aparición del TCS en más del 80% de los pacientes, especialmente a edades tempranas, indica que la coexistencia de ambas afecciones puede tener relación con procesos comunes del neurodesarrollo, además de procesos homólogos en cuanto a sustrato neurobiológico, vulnerabilidad genética y factores ambientales precipitantes². Todo lo anterior hace más difícil establecer

diagnósticos diferenciales en PD, pues la categorización diagnóstica en psiquiatría depende de los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), que tiene varias limitaciones, entre estas la heterogeneidad interna de los diagnósticos, la falta de especificidad y la ausencia de marcadores biológicos³.

Un biomarcador se define como una característica biológica que se puede medir objetivamente y evaluar como un indicador del proceso biológico normal, un proceso patológico o una respuesta a intervenciones terapéuticas o farmacológicas, y puede ser un grupo de genes, proteínas u otras biomoléculas⁵. La búsqueda de biomarcadores que puedan constituir medidas más objetivas dirigidas a aclarar de manera más precisa los diagnósticos, predecir el pronóstico y monitorear la respuesta al tratamiento, resultan obligatorias para comprender la interacción entre trastorno mental y TCS⁶. Por lo que es necesario identificar y validar biomarcadores que permitan detectar manifestaciones clínicas y vías neurobiológicas comunes en la PD⁷.

En la última década, la búsqueda de biomarcadores en psiquiatría se ha enfocado en medidas de estructura y función cerebral mediante neuroimágenes cerebrales⁸. Sin embargo, el electroencefalograma (EEG) tiene amplias ventajas sobre las neuroimágenes. La principal, es que el EEG permite el registro de la actividad eléctrica cerebral en relación con diferentes estados del funcionamiento cerebral. Esta alta resolución temporal logra obtener dinámicas cerebrales en escala de milisegundos, lo que permite evaluar la actividad cerebral en reposo, durante el sueño o en respuesta a tareas cognitivas

específicas⁹. Por el contrario, las neuroimágenes son costosas y, al precisar áreas, no son tan eficaces para comprender y seguir líneas de tiempo durante el procesamiento cerebral de la información¹⁰. Sumado a todo lo anterior, y derivado del desarrollo de las técnicas con EEG en el estudio de los trastornos psiquiátricos, se ha empezado a considerarlo un potencial biomarcador en psiquiatría⁹.

En esta línea, y dadas las ventajas que el EEG ofrece a la comprensión de los circuitos cerebrales afectados tanto en los trastornos mentales como en los TCS, esta revisión tiene como objetivo indagar sobre la existencia de biomarcadores electrofisiológicos en la PD revisando sus ventajas y limitaciones.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura científica en PubMed, Science Direct, OVID, BIREME y Scielo, con las palabras clave en inglés y español: “biomarcador electrofisiológico y trastorno por uso de sustancias”, “biomarcador electrofisiológico y trastornos mentales”, “biomarcador y patología dual”, “biomarcador y trastorno por uso de sustancias”, “electroencefalografía y trastorno por uso de sustancias” o “trastorno mental comórbido”. La selección de artículos para revisión se basó en los siguientes criterios: artículos de investigación original con participantes humanos, artículos de revisión narrativa, revisión sistemática y metanálisis, en inglés o español, con texto completo y publicados desde 2008 a 2019, para recopilar los hallazgos más recientes, dado el gran desarrollo del EEG en la última década.

Se construyó una matriz para comparar el contenido de las referencias identificadas para clasificarlas y compararlas. La evaluación crítica de los artículos consistió en la lectura completa del artículo, su evaluación y llenado del instrumento de recolección de datos. Los estudios publicados por duplicado o encontrados en más de una base de datos se consideraron solo una vez.

Dada la mayor cantidad de literatura encontrada en relación con la EEG como biomarcador de enfermedades mentales y TCS respecto a los pocos artículos encontrados sobre PD y teniendo en cuenta el posible origen neurobiológico común², una vez integradas las fuentes, se decidió organizar la evidencia en los siguientes apartados temáticos: a) EEG como biomarcador en psiquiatría; b) EEG en el diagnóstico y la predicción del riesgo en TCS, y c) EEG como biomarcador para caracterizar la PD.

Resultados

Se identificaron 644 referencias bibliográficas y, tras aplicar los criterios mencionados, quedaron 68 referencias. Tras analizar los títulos y los resúmenes y dar cuenta de que aportaban a los objetivos de este trabajo, quedaron 32 referencias.

EEG como biomarcador en psiquiatría

Las señales electrofisiológicas contienen información sobre la actividad eléctrica cerebral en diferentes frecuencias, desde δ (0,4-5,0 Hz) a θ (5-8 Hz), α (8-12 Hz), β (12-30 Hz) y γ (30-70 Hz). El procesamiento digital de estas señales se denomina EEG

cuantitativa (EEGq), mientras que el análisis de las señales en respuesta a un estímulo para evaluar un proceso cognitivo específico se denomina potencial relacionado con eventos (PRE)⁹.

Alteraciones en el EEG de reposo y en los PRE han sido observadas en algunos trastornos mentales, especialmente en esquizofrenia¹¹, trastorno afectivo bipolar¹², depresión mayor¹³, trastorno por déficit de atención e hiperactividad¹⁴, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo y trastornos de ansiedad¹⁵. La tabla 1 describe los principales hallazgos.

En esquizofrenia no se ha identificado un patrón único de anomalías en la EEGq. Existe evidencia de aumento de la actividad lenta (bandas δ y θ) especialmente en áreas frontales, que concuerda con el reporte de hipoactividad de estas regiones en estudios funcionales. Un aumento en esta actividad de la banda θ se ha relacionado con mayor gravedad de los síntomas negativos¹¹. También se han reportado anomalías en el EEG de reposo de las bandas α , β y γ . De estos, un hallazgo contundente es la reducción de la actividad γ y la falta de lateralización en respuesta a varios estímulos, posiblemente relacionadas con la alteración de procesos perceptuales¹¹. En cuanto a los estudios en conectividad y en relación con la hipótesis del funcionamiento anormal de las redes corticales en esquizofrenia, se han observado diferencias en la actividad sincrónica de las regiones cerebrales de estos pacientes¹⁶.

Por otro lado, existe evidencia de déficits en algunos PRE específicos, tales como los relacionados con el proceso de filtrado sensorial, cuyas alteraciones se reflejan en déficits en la supresión P50, déficits en la inhibición prepulso (IPP) y reducción de la amplitud de N100 y P200¹⁷. Además, el aumento en la latencia y la reducción de la amplitud de P300 pueden reflejar fallas en los procesos atencionales y déficits en el procesamiento de la información y actualización cognitiva resultado de la disminución en la sustancia gris en zonas parieto-temporales y frontales de la corteza y en relación con los síntomas negativos de la enfermedad¹¹.

Asimismo, un PRE con resultados robustos y altamente replicados en esquizofrenia es la reducción de la amplitud en el *mismatch negativity* (MMN), un PRE que aparece entre los 100 y 250 ms en respuesta a la aparición de un estímulo diferente dentro de un paradigma de estímulos frecuentes, el cual parece ser reflejo de la integración en las fases tempranas del procesamiento debido a fallas en la codificación de la memoria auditiva¹¹.

En cuanto a la heredabilidad, se ha visto que los déficits de P300 y MMN tienen un porcentaje de heredabilidad en torno al 70-80%, por lo que podrían considerarse marcadores genéticos y de vulnerabilidad a la enfermedad¹⁸. Sin embargo, los déficits en P300 no son específicos de la esquizofrenia, ya que se ha constatado en trastorno afectivo bipolar, dependencia al alcohol, depresión y enfermedad de Alzheimer¹⁷.

Con respecto al trastorno afectivo bipolar (TAB), el EEG de reposo ha reportado disminución de la actividad α en pacientes con TAB en fase eutímica de la enfermedad, y aumento de la actividad de esta misma banda en pacientes en fase hipomaniaca o depresiva, que corresponde con una disminución en el metabolismo talámico que lleva a déficits en la atención¹⁹. Además se ha reportado aumento de las bandas de

Tabla 1 – Hallazgos del EEG/PRE asociados con los trastornos mentales

Trastorno mental	Hallazgos electrofisiológicos	Estudio
Esquizofrenia	Aumento de la actividad lenta especialmente θ ; reducción de la actividad γ ; déficits en la supresión P50 e IPP; aumento de la latencia y reducción en la amplitud de P300; reducción en la amplitud de MMN	Boutros et al., 2008; Javitt et al., 2008; Light et al., 2015; Thibaut et al., 2015
TAB	Aumento en la actividad α en el EEG de reposo; mayor SL en todas las bandas de frecuencia; menor coherencia en la banda δ y θ interhemisférica; mayor coherencia en la banda α intrahemisférica; déficits en la supresión P50, P200 e IPP, mayor latencia y menor amplitud de P300, reducción en la amplitud de P100 y NRE	Khaleghi et al., 2019; Bartfeld et al., 2014; Kam et al., 2013; Kim et al., 2013; Özerdem et al., 2011; Thaker, 2008; Morsel et al., 2018
TDM	Aumento de la actividad α y β ; asimetría de la actividad α frontal; hiperconectividad funcional en áreas frontales; déficits en la supresión P50; mayor latencia y reducción de la amplitud de P300	Mumtaz et al., 2015; Salvadore et al., 2009; Iosifescu et al., 2009; Bruder et al., 2008
TDAH	Aumento del poder de la banda θ y δ ; disminución del poder de la banda β ; mayor radio θ/β ; mayor latencia y reducción en la amplitud de P300	Snyder et al., 2008; Tye et al., 2011; Soria-Claros et al., 2015
TEPT	Cambios en el ritmo α ; asimetría frontal de la banda α ; disminución de la conectividad EEG frontal; déficits en el N200 y P300	Meyer et al., 2015; Lobo et al., 2015; Shu et al., 2014
TOC	Asimetría en las bandas α y θ ; aumento de las bandas lentas θ y δ en áreas fronto-temporales; menor latencia y mayor amplitud de P300 y N200; aumento de la amplitud de NRE	Bandelow et al., 2017; Perera et al., 2018; Ibanez et al., 2012
Trastornos de ansiedad	Cambios no específicos en el poder espectral de bandas θ , α y β ; déficit del P100, N200, P300, LPP y NRE	Buchsbaum, 2009; Clark et al., 2009; Wauthia et al., 2016

IPP: inhibición prepulso; LPP: potencial positivo tardío; MMN: *mismatch negativity*; NRE: negatividad relacionada con el error; SL: alto grado de sincronización; TAB: trastorno afectivo bipolar; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TDM: trastorno depresivo mayor; TEPT: trastorno por estrés posttraumático; TOC: trastorno obsesivo compulsivo.

baja frecuencia y la actividad α en pacientes con TAB con síntomas psicóticos, por lo que el aumento de las bandas lentas se relaciona con síntomas psicóticos más que con un trastorno específico²⁰. Por otro lado, los estudios en PRE se han enfocado en el procesamiento sensorial temprano y los procesos de atención, inhibición y monitorización del conflicto, en un intento de relacionar cambios cognitivos y conductuales presentes en TAB²¹. Entre otros, se ha encontrado disminución en la supresión del filtrado sensorial P50 en sujetos con TAB y antecedentes de psicosis, déficits en la IPP y P200 en algunos individuos, reducción en la amplitud del P100, aumento de la latencia y reducción en la amplitud del P300, y reducción en la amplitud del NRE, todos ellos hallazgos muy similares a los encontrados en sujetos con trastornos psicóticos. En contraste, el MMN no se ha estudiado mucho en estos pacientes, aunque existen algunos reportes de reducción del MMN en regiones frontales²².

En cuanto a conectividad, varios autores han reportado alteraciones²³. Entre estos destacan alto grado de sincronización (SL) en todas las bandas de frecuencia, especialmente entre la corteza frontal y occipital²⁴, baja coherencia interhemisférica δ en regiones frontales y de la banda θ en regiones parietales²⁵, y aumento de la coherencia de la banda α intrahemisférica parieto-temporal y centro-parietal²⁶.

También se han encontrado cambios en el EEG en el trastorno depresivo mayor (TDM). Estos incluyen aumento de la actividad α con los ojos cerrados, mayor supresión de dicha banda con los ojos abiertos y diferencias en la activación α entre los hemisferios (asimetría) con hiperactivación relativa de la corteza prefrontal derecha, al parecer en relación con la disminución de la activación de las neuronas corticales en respuesta a tareas cognitivas específicas¹³. Además, Mumtaz et al. también reportan aumento de la activación β , hiperconectividad funcional frontal y, de forma menos consistente, déficit en la supresión P50 y aumento de la latencia y reducción de la amplitud de P300.

Es de resaltar que el EEGq se ha estudiado particularmente en el TDM para la selección del mejor tratamiento antidepressivo. Al respecto, la actividad θ se ha relacionado con la respuesta, específicamente el aumento de la actividad de esta banda en la corteza cingulada anterior (ACC)²⁷. También se ha reportado un aumento en la actividad α en pacientes con TDM sin medicación, con diferencias en las características de esta banda, en sujetos con respuesta a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)²⁸.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) también se ha estudiado con EEG. Entre los hallazgos destacan aumento de la actividad de la banda θ y otras bandas de baja frecuencia, como la banda δ , y disminución de la potencia de

la banda β , exceptuando el subgrupo del tipo combinado de inatención e hiperactividad, que muestra exceso de actividad β . De estos, se ha demostrado que el cociente θ/β es el más sensible y específico en el diagnóstico TDAH. Con el tratamiento con estimulantes, incluido el metilfenidato, se ha demostrado aumento de la actividad α y β y disminución de las frecuencias δ y θ ¹⁴.

En cuanto a los PRE, se ha descrito aumento en la latencia y reducción en la amplitud de P300, lo cual se relaciona con más tiempo para procesar la información y los síntomas de inatención. Además, se presenta una mayor distribución espacial cortical de esta onda en áreas temporales, frontales, parietales y occipitales derechas ante los estímulos. Esta mayor distribución indica que a estos pacientes les faltan recursos a la hora de procesar la información, y los cambios en los de la P300 se puede relacionar con la respuesta al tratamiento²⁹. De manera similar, otros componentes del PRE asociados con el control cognitivo y la inhibición de la respuesta en tareas de clave y *no-go* (N200, variación contingente negativa [VNC]), han mostrado una asociación con TDAH³⁰.

Con respecto al trastorno por estrés postraumático (TEPT), en el EEG se ha encontrado asimetría frontal, calculada como la diferencia promedio de la banda α entre la corteza frontal derecha e izquierda, que es el hallazgo más consistente y se postula como posible biomarcador, donde los bajos niveles en la región frontal izquierda se asocian con ansiedad y depresión en el TEPT. Sin embargo, no es específico, pues también se encuentra en depresión, trastorno disfórico premenstrual y esquizofrenia³¹. Se reporta además, asociación de algunos síntomas con alteraciones del ritmo α , disminución de la conectividad EEG frontal en reposo en relación con la gravedad del TEPT³² y alteración en la amplitud de los componentes N200 y P300 durante la ejecución de una tarea de control inhibitorio³³.

En lo que atañe al trastorno obsesivo compulsivo (TOC), se ha descrito, entre otras, la actividad lenta como la anomalía más común, especialmente la actividad θ . Por otra parte, las medidas espectrales de banda ancha (MEBA) han comprobado este exceso de actividad lenta además de anomalías en las bandas rápidas, particularmente en la banda α . Con respecto al EEG como biomarcador para la prescripción de medicamentos, se ha encontrado que los pacientes que tienen un exceso de actividad α en regiones anteriores y mediales responden mejor a los ISRS, lo cual es de gran utilidad clínica³⁴.

En cuanto a los PRE, se han descrito menor latencia y mayor amplitud en los componentes P300 y N200, lo cual se ha atribuido a hiperalertamiento cortical y sobrefocalización de la atención. También se ha observado correlaciones positivas entre la amplitud del componente N200 y la cronicidad del trastorno, y entre la amplitud de P300 y la gravedad de los síntomas del TOC^{10,34}.

Se ha encontrado, además, que en los pacientes con TOC la negatividad relacionada con el error (NRE) y una onda negativa alrededor de los 50-150 ms tras la comisión de errores por parte del sujeto muestran un incremento de la negatividad de este componente en comparación con sujetos de control, y se ha propuesto que se podría considerarlo un marcador biológico en este trastorno³⁴.

En el trastorno de ansiedad, un hallazgo constante en los estudios de EEG de los pacientes con trastornos de

ansiedad, incluidos el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, la ansiedad por separación y las fobias específicas, es la inestabilidad basal cortical, que se manifiesta como cambio en el poder espectral de bandas de frecuencia θ y α , y de la banda β en áreas frontales y centrales, más relacionadas con los síntomas de ansiedad, sin ser específica de cada trastorno³⁵. Además, se han reportado en estudios de polisomnografía alteraciones en la regulación del EEG de vigilancia, aumento en la latencia, disminución de la eficiencia y reducción del tiempo total de sueño³⁶. Por otro lado, se han encontrado déficits en los PRE P100, N200, P300, potencial positivo tardío (LPP) y NRE resultado de sesgos en el procesamiento de información emocional, posiblemente debidos a fallas en el control atencional, lo que indica disminución del control cognitivo, que influyen en los mecanismos de atención selectiva hacia información que puede ser considerada amenazante³⁷.

EEG en el diagnóstico y la predicción del riesgo en TCS

En los TCS, las investigaciones en EEG han sido principalmente sobre alcohol, cocaína/crack, cannabis, heroína y metanfetamina^{38,39}. La tabla 2 describe los principales hallazgos.

En individuos con trastorno por consumo de alcohol (TCA), se ha reportado aumento de la actividad de las bandas θ y δ en sujetos en recaída y, aun después de 6 meses de abstinencia, cambios reversibles de la banda α con disminución del poder relativo en recaída, y aumento de la actividad β en áreas frontales y centro-parietales⁴⁰. De otro lado, los déficits cognitivos en tareas coordinadas complejas en sujetos con TCA indican diferencias relacionadas con la conectividad cerebral funcional, expresada en la disminución de la sincronización de las frecuencias α y β y aumento en la sincronización de θ y γ ⁹.

En cuanto a los PRE, estudios longitudinales reportan déficits irreversibles en la onda P300 en individuos con TCA, indicando que los índices de amplitud constituyen una vulnerabilidad genética al abuso de alcohol, en lugar de una disfunción cerebral resultado del consumo excesivo de esta sustancia⁴¹. También se han reportado, aunque con menos constancia, déficits en la supresión del P50 auditivo, reducción de N450 y aumento en la amplitud de N200⁴⁰.

Con respecto a los trastornos por consumo de cocaína, hay evidencia firme del aumento de las bandas α y β en regiones frontales y déficits relativos de las bandas θ y δ en consumidores crónicos en relación directa con la cantidad del consumo agudo³⁸. Otros investigadores reportan persistencia de los cambios en las bandas α y δ después de suspender el consumo y fuera del periodo de abstinencia. Estos déficits en la banda δ en la corteza frontal posiblemente estén relacionados con la sensibilización del sistema dopaminérgico mesocortical⁴².

Por otra parte, estudios en PRE reportan reducción de P300 en regiones frontales, reducción en la amplitud de NRE y aumento de la amplitud del potencial positivo tardío (LPP) como predictores de recaída³⁹, reducción de la amplitud y déficits en la supresión de P50⁴³, N100 y P200⁴⁴.

En relación con el trastorno por consumo de cannabis, aunque los resultados de los efectos de esta sustancia en el EEG parecen inconsistentes, algunos han reportado asociación

Tabla 2 – Hallazgos del EEG/PRE asociados con los trastornos por consumo de sustancias

TCS	Hallazgos electrofisiológicos	Estudio
TCS por alcohol	Aumento del poder de la banda θ y δ ; aumento del poder β ; disminución del SL α y β , y aumento en el SL de θ y γ ; aumento en la latencia y reducción en la amplitud de P300; déficits en la supresión P50	Mumtaz et al., 2018; Sakkalis, 2011; Iacono et al., 2011
TCS por cocaína	Aumento de las bandas α y β , y déficits de las bandas θ y δ ; reducción de la amplitud de P300 y NRE; aumento de la amplitud de LPP; reducción en la amplitud y déficits en la supresión P50, N100 y P200	Ceballos et al., 2009; Campanella et al., 2014; Houston et al., 2018
TCS por cannabis	Disminución de la banda α y β ; reducción de la amplitud de N160; menor latencia de N200 y N300; aumento de la latencia de P350 y P450; déficits en la supresión P50; aumento de la latencia y reducción de la amplitud de MMN	Herning et al., 2008; Ceballos et al., 2009; Ehlers et al., 2008; Campanella et al., 2014
TCS por heroína	Aumento de la actividad β ; aumento de la conectividad α y β local y disminución de la conectividad funcional remota; reducción en la amplitud de P300 y P600, aumento de la latencia de P300, MMN y P600, y aumento de la amplitud de N200	Ceballos et al., 2009; Motlagh et al., 2016
TCS por metanfetamina	Mayor actividad de ondas lentas δ y θ	Ceballos et al., 2009

TCS: trastorno por consumo de sustancias; LPP: potencial positivo tardío; MMN: *mismatch negativity*; NRE: negatividad relacionada con el error; SL: alto grado de sincronización.

entre la duración del consumo y reducciones en las bandas α y β en electrodos de sitios posteriores⁴⁵.

En cuanto a los estudios de PRE, estos presentan diferencias metodológicas en cuanto a su definición de consumidor habitual. Algunos estudios reportan reducción de la amplitud de N160 en respuesta a un estímulo visual, y menor latencia en N200 y N300 durante una tarea de atención selectiva, y reducción en la amplitud de P300³⁸. Otro estudio reportó asociación entre la dependencia a la marihuana y el aumento en la latencia de P350 y P450, más marcado en las mujeres, lo que indica un procesamiento diferencial de la tarea⁴⁶. También se han descrito déficits en la supresión de P50 y aumento de la latencia y reducción de la amplitud de MMN en relación con gran consumo por largo tiempo⁴³.

En los trastornos por consumo de heroína, entre los hallazgos se han reportado aumento de la actividad de la banda β y la conectividad local de las bandas α y β , mientras la conectividad funcional distante disminuye en sujetos con adicción crónica. Los cambios en los PRE asociados con la adicción a la heroína incluyen reducción en la amplitud de P300, aumento de la latencia de P300 y MMN y aumento de la amplitud de N200, todas ellas atribuidas a déficit del sesgo atencional. Estudios después de 6 meses de abstinencia indican amplitudes en P300 y P600 similares a las de los sujetos sanos, pero sin recuperación completa en su latencia⁴⁷.

Por último, en los trastornos por consumo de metanfetamina, Ceballos et al.³⁸ reportan EEG anormales en el 64% de los casos, mayor actividad de ondas lentas δ y θ y correlación entre la actividad θ y puntaje bajo en pruebas neuropsicológicas.

EEG como biomarcador para caracterizar la PD

Son pocos los estudios que dan cuenta de alteraciones en el EEG de pacientes con PD. Entre los hallazgos se describen efectos diferenciales del consumo de sustancias (cannabis, metanfetamina) y alcohol en trastornos psicóticos, particularmente en esquizofrenia, con evidentes alteraciones en la frecuencia de la actividad δ/α ⁴⁸, la supresión de P200⁴⁹, y la amplitud de P300⁵⁰ y del componente MMN⁵¹, lo que

indica el papel central de la alteración de las conexiones tálamo-corticales, el sistema endocannabinoide y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) dentro de la fisiopatología de la psicosis asociada con el consumo de sustancias. Sobre MMN, cabe destacar que Ramlakhan et al.⁵² apuntan al MMN como posible biomarcador en el tratamiento del TCS y trastorno psicótico comórbido, especialmente en TCA, al encontrar un patrón de atenuación de la amplitud en personas con trastorno por consumo de alcohol tanto en el consumo agudo como en el crónico, que no es hereditario.

Otros artículos sobre trastorno por consumo de alcohol y TDM^{53,54}, ansiedad⁵⁵ y TEPT⁵⁶ indican la posible utilidad de P3b y los déficits en la percepción emocional temprana (P100, N100 y N170) como marcador diferencial del TDM, donde el TCA puede ser resultado de la automedicación⁵³, una de las teorías para explicar la PD.

Con respecto a la ansiedad, el TEPT y el trastorno por consumo de alcohol, se ha descrito la NRE como marcador diferencial, donde su coexistencia podría indicar un endofenotipo no derivado del alcoholismo, sino una subpoblación con características genéticas y biológicas distintas^{55,56}. Por otro lado, las diferencias en la amplitud de P3b también fue un hallazgo en individuos con TCS por cocaína y TEPT comórbido⁵⁷. Se presenta un resumen en la tabla 3.

Discusión

Dadas las ventajas que la EEG ofrece a la comprensión de la PD, el objetivo de esta revisión fue indagar sobre posibles biomarcadores electrofisiológicos en la PD. La búsqueda de biomarcadores es necesaria no solo para la evaluación del riesgo y la detección temprana del PD, sino para dar cuenta de la respuesta al tratamiento farmacológico y el pronóstico específico, además de ayudar a comprender las bases neurobiológicas alteradas en la comorbilidad, donde un mejor conocimiento de estos factores, incluyendo su asociación con influencias externas o ambientales, podría ser un medio eficaz en la práctica clínica⁵⁸.

Tabla 3 – Resumen de estudios de EEG/PRE en patología dual

Trastorno mental y TCS	Técnica EEG/PRE	Hallazgos electrofisiológicos	Estudio
ESQ (n = 28), TAB con síntomas psicóticos (n = 28), PSM (n = 24), SN (n = 29)	Actividad EEG δ/α con ojos cerrados y abiertos y tarea cognitiva visual	Actividad EEG δ/α con los ojos cerrados ESQ y PSM > SN y TAB < PSM; con los ojos abiertos ESQ, PSM, TAB > SN; con tarea cognitiva TAB y PSM > SN	Howells et al., 2018
TCA (n = 127), TCA +TDM (n = 26), SN (n = 125) CN (n = 45), ESQ+CN (n = 34), ESQ (n = 33), SN (n = 61)	P300 con tarea visual Supresión de P50, N100, P200 con tarea auditiva doble click	Amplitud de P3b TCA < SN y TCA +TDM = SN Supresión P50 sin diferencias entre grupos; déficits en la supresión de N100 en ESQ; correlación entre el consumo de cannabis y supresión de P200 en ESQ	Fein & Cardenas, 2017 Rentzsch et al., 2017
ESQ (n = 20), CN (n = 20), ESQ+CN (n = 20), SN (n = 20)	P300 con tarea auditiva	Amplitud de P300 ESQ < SN; correlación entre el consumo de cannabis y la reducción de P300 en CN pero no en ESQ+CN	Rentzsch et al., 2016
TEPT (n = 25), TEPT+TCA (n = 18), SN (n = 24) PS (n = 33), PS+TCA (n = 23), SN (n = 17)	NRE con tarea visual MMN con tarea auditiva	Amplitud de NRE TEPT = SN; TEPT+TCA > TEPT Amplitud MMN temporal PS+TCA < PS o SN; amplitud MMN fronto-central PS < PS+TCA < SN	Gorka et al., 2016 Chitty et al., 2011
TCA y trastorno mental comórbido (n = 29), SN (n = 15)	NRE con tarea visual	Amplitud de NRE TCA > SN especialmente en ansiedad comórbida	Schellekens et al., 2010
TCA (n = 12), TCA+TDM (n = 12), TDM (n = 12), SN (n = 12)	P300, P100, N100, N170 con tarea cognitiva emocional visual	Independiente de TDM, el TCA produjo alteraciones de P3b, P100, N100 y N170	Maurage et al., 2008
TCS por cocaína (n = 14), TCS por cocaína+TEPT (n = 11), SN (n = 9)	P300 con tarea visual	Amplitud y latencia P3a central y P3b centro-parietal TCS por cocaína+TEPT > TCS por cocaína y SN	Sokhadze et al., 2008

CN: trastorno por consumo de cannabis; ESQ: esquizofrenia; MMN: *mismatch negativity*; NRE: negatividad relacionada con el error; PS: psicosis; PSM: psicosis inducida por metanfetamina; SN: sanos; TAB: trastorno afectivo bipolar; TCA: trastorno por consumo de alcohol; TCS: trastorno por consumo de sustancias; TDM: trastorno depresivo mayor; TEPT: trastorno por estrés postraumático.

«A < B» significa que A es significativamente menor que B; «A = B» significa que A y B no son significativamente diferentes; «A > B» significa que A es significativamente mayor que B.

Actualmente son muchos los investigadores que tratan de dar cuenta de marcadores biológicos en psiquiatría, aunque con resultados limitados por la heterogeneidad de las enfermedades mentales⁵⁹. Al respecto, esta revisión, además de los trabajos sobre EEG/PRE en PD referidos en los resultados, encuentra que tanto los trastornos mentales como el TCS comparten alteraciones en el EEG comunes que permitirían comprender los cambios neurobiológicos subyacentes, con la posibilidad de constituirse en marcadores biológicos de PD⁷.

En este sentido, cabe mencionar las similitudes de los hallazgos en EEG en los trastornos mentales y por consumo de sustancias como, por ejemplo, la esquizofrenia y el TCS por alcohol, cocaína, opiáceos (déficit en la supresión P50 y aumento de la latencia y reducción en la amplitud de P300)^{11,38,41}, TDHA y TCS por cocaína (reducción de la amplitud de P300)^{14,43}, TDM y TCS por alcohol (aumento en la latencia y reducción en la amplitud de P300, y déficit en la supresión P50)^{9,28}, y esquizofrenia y TCS por cannabis (reducción de la amplitud de MMN, déficits en la supresión P50)^{11,43}.

Pese estas similitudes, es escasa la literatura sobre la neurobiología de la PD, pues se ha estudiado más la comorbilidad

con trastornos psicóticos. Aunque la evidencia no es concluyente, parece que existe un pequeño subconjunto de sitios y mecanismos donde los efectos de las sustancias psicoactivas y la neurobiología de algunos trastornos mentales podrían traslaparse o interactuar, lo que podría resultar en el alto grado de comorbilidad entre ambos trastornos^{60,61}.

Tales observaciones se refieren sobre todo a 3 grandes sistemas de neurotransmisores cerebrales: el dopaminérgico, el noradrenérgico y el serotoninérgico, donde las principales estructuras cerebrales que parecen estar implicadas son córtex prefrontal, hipocampo, amígdala, tálamo y cuerpo estriado, aunque también se ha referido el sistema endocannabinóide relacionado con la actividad dopaminérgica en el caso de la esquizofrenia y otros trastornos mentales⁶², pues la interacción de ambas afecciones produce alteraciones evidenciables con EEG que podrían ser posibles biomarcadores.

Sin embargo, estos los correlatos biológicos diferenciales no se han transformado en biomarcadores clínicamente útiles. Entre las razones que se aducen para la ausencia de biomarcadores⁶³, se da cuenta de las siguientes: los sistemas actuales de categorización diagnóstica en psiquiatría

basada en la clínica, la enorme cantidad de limitaciones metodológicas de los estudios sobre las bases fisiopatológicas de los trastornos mentales, la falta de modelos animales e *in vitro* válidos para los trastornos psiquiátricos y cuestiones relacionadas con los paradigmas etiopatogénicos de las enfermedades mentales.

Una de las principales dificultades es que los sistemas de clasificación diagnóstica actuales no están diseñados para identificar marcadores biológicos, pues no están basados en parámetros neurobiológicos y se han modificado mucho con el correr del tiempo⁶⁴. Esto ha cuestionado el principio del enfoque categórico de clasificación diagnóstica de los trastornos mentales y ha llevado a que la propuesta del enfoque dimensional de los criterios de dominio de investigación RDoC esté ganando terreno como una forma alternativa de clasificación⁶⁵. Igualmente, los problemas metodológicos de los estudios existentes, como los tamaños de muestra pequeños, la escasa potencia estadística, la frecuente ausencia de repetición de resultados y el uso de parámetros únicos de evaluación y biomarcadores con tamaño de efecto pequeño, entre otros, constituyen otra dificultad importante en la búsqueda de biomarcadores en PD⁵⁹.

Con todo, es importante anotar que todos los autores de los artículos revisados coinciden en la utilidad del EEG para establecer los mecanismos fisiopatológicos cerebrales de la PD y la importancia de tener en cuenta dicha comorbilidad en la clínica, pero reconocen la falta de consistencia de los hallazgos y, por lo tanto, la necesidad de reproducir estos resultados en investigaciones longitudinales. Los esfuerzos en la búsqueda de biomarcadores deben continuar, pues esto permitirá la mayor comprensión de la etiología en PD y, por ende, el diseño de programas de prevención y tratamiento más acertados.

Conclusiones

Este artículo revisa la evidencia existente sobre las alteraciones del EEG en la PD. Aunque la evidencia no es concluyente, indica la existencia de un pequeño subconjunto de sitios y mecanismos los efectos de las sustancias psicoactivas y la neurobiología de algunos trastornos mentales donde podrían traslaparse o interactuar. Sin embargo, se reconoce la falta de consistencia en los hallazgos. Por lo tanto, buscar biomarcadores en PD mediante EEG puede ser una nueva opción en investigaciones futuras.

Financiación

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

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.

BIBLIOGRAFÍA

- Kessler RC. The epidemiology of dual diagnosis. *Biol Psychiatry*. 2004;56:730-7.
- Szerman N, Martínez-Raga J, Peris L, Roncero C, Basurte I, Vega P, et al. Rethinking dual disorders/pathology. *Addict Disord Their Treat*. 2013;12:1-10.
- Marín-Navarrete R, Szerman N. Repensando el concepto de adicciones: pasos hacia la patología dual. *Salud Ment*. 2015;38:395-6.
- Szerman N, Marín-Navarrete R, Fernández-Mondragón J, Roncero C. Patología dual en poblaciones especiales: una revisión narrativa. *Rev Int Investig Adicc*. 2015;1:50-67.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95.
- Venkatasubramanian G, Keshavan MS. Biomarkers in psychiatry — a critique. *Ann Neurosci*. 2016;23:3-5.
- Rojas Bernal LA, Castaño Pérez GA. Neurobiología de la patología dual. *Health Addict Drog*. 2017;17:101.
- Han K-M, Kim Y-K. Promising neural diagnostic biomarkers and predictors of treatment outcomes for psychiatric disorders: Novel neuroimaging approaches. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;91:1-3.
- Sakkalis V. Applied strategies towards EEG/MEG biomarker identification in clinical and cognitive research. *Biomark Med*. 2011;5:93-105.
- Ibanez A, Melloni M, Huepe D, Helgiu E, Rivera-Rei A, Canales-Johnson A, et al. What event-related potentials (ERPs) bring to social neuroscience? *Soc Neurosci*. 2012;7:632-49.
- Thibaut F, Boutros NN, Jarema M, Oranje B, Hasan A, Daskalakis ZJ, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part I: Neurophysiology. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16:280-90.
- Maggioni E, Bianchi AM, Altamura AC, Soares JC, Brambilla P. The putative role of neuronal network synchronization as a potential biomarker for bipolar disorder: A review of EEG studies. *J Affect Disord*. 2017;212:167-70.
- Mumtaz W, Malik AS, Yasin MAM, Xia L. Review on EEG and ERP predictive biomarkers for major depressive disorder. *Biomed Signal Process Control*. 2015;22:85-98.
- Tye C, McLoughlin G, Kuntsi J, Asherson P. Electrophysiological markers of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e9.
- Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2017;18:162-214.
- Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolić D, Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34:927-43.
- Light GA, Swerdlow NR. Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1344:105-19.

18. Erickson MA, Ruffle A, Gold JM. A meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia: from clinical risk to disease specificity and progression. *Biol Psychiatry*. 2016;79:980-7.
19. Khaledi A, Mohammadi MR, Moeini M, Zarafshan H, Fadaei Fooladi M. Abnormalities of alpha activity in frontocentral region of the brain as a biomarker to diagnose adolescents with bipolar disorder. *Clin EEG Neurosci*. 2019;50:311-8.
20. Venables NC, Bernat EM, Sponheim SR. Genetic and disorder-specific aspects of resting state EEG abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35:826-39.
21. Morsel AM, Morrens M, Dhar M, Sabbe B. Systematic review of cognitive event related potentials in euthymic bipolar disorder. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2018;129:1854-65.
22. Hermens DF, Chitty KM, Kaur M. Mismatch negativity in bipolar disorder: A neurophysiological biomarker of intermediate effect? *Schizophr Res*. 2018;191:132-9.
23. Brambilla P, Bellani M, Yeh P-H, Soares JC, Tansella M. White matter connectivity in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21:380-6.
24. Barttfeld P, Petroni A, Báez S, Urquina H, Sigman M, Cetkovich M, et al. Functional connectivity and temporal variability of brain connections in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Neuropsychobiology*. 2014;69:65-75.
25. Kam JWY, Bolbecker AR, O'Donnell BF, Hetrick WP, Brenner CA. Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2013;47:1893-901.
26. Kim D-J, Bolbecker AR, Howell J, Rass O, Sporns O, Hetrick WP, et al. Disturbed resting state EEG synchronization in bipolar disorder: A graph-theoretic analysis. *NeuroImage Clin*. 2013;2:414-23.
27. Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, Mischoulon D, Denninger JW, Alpert JE, et al. Frontal EEG. predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2009;19:772-7.
28. Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Tenke CE. Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings. *Biol Psychiatry*. 2008;63:1171-7.
29. Soria-Claros AM, Serrano I, Serra A, Félix M, Quintero J, Ortiz T. Neurofunctional differences in the P300 frequency for multi-sensory stimulation in kids with attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*. 2015;60 Suppl 1:S75-80.
30. McLoughlin G, Albrecht B, Banaschewski T, Rothenberger A, Brandeis D, Asherson P, et al. Electrophysiological evidence for abnormal preparatory states and inhibitory processing in adult ADHD. *Behav Brain Funct BBF*. 2010;6:66.
31. Meyer T, Smeets T, Giesbrecht T, Quaedflieg CWEM, Smulders FTY, Meijer EH, et al. The role of frontal EEG asymmetry in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol*. 2015;108:62-77.
32. Lobo I, Portugal LC, Figueira I, Volchan E, David I, Garcia Pereira M, et al. EEG correlates of the severity of posttraumatic stress symptoms: A systematic review of the dimensional PTSD literature. *J Affect Disord*. 2015;183:210-20.
33. Shu I-W, Onton JA, O'Connell RM, Simmons AN, Matthews SC. Combat veterans with comorbid PTSD and mild TBI exhibit a greater inhibitory processing ERP from the dorsal anterior cingulate cortex. *Psychiatry Res*. 2014;224:58-66.
34. Perera MPN, Bailey NW, Herring SE, Fitzgerald PB. Electrophysiology of obsessive compulsive disorder: A systematic review of the electroencephalographic literature. *J Anxiety Disord*. 2018;62:1-14.
35. Clark CR, Galletly CA, Ash DJ, Moores KA, Penrose RA, McFarlane AC. Evidence-based medicine evaluation of electrophysiological studies of the anxiety disorders. *Clin EEG Neurosci*. 2009;40:84-112.
36. Cox RC, Olatunji BO. A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders. *J Anxiety Disord*. 2016;37:104-29.
37. Wauthia E, Rossignol M. Emotional processing and attention control impairments in children with anxiety: an integrative review of event-related potentials findings. *Front Psychol*. 2016;7:562.
38. Ceballos NA, Bauer LO, Houston RJ. Recent EEG and ERP findings in substance abusers. *Clin EEG Neurosci*. 2009;40:122-8.
39. Houston RJ, Schlienz NJ. Event-related potentials as biomarkers of behavior change mechanisms in substance use disorder treatment. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3:30-40.
40. Mumtaz W, Vuong PL, Malik AS, Rashid RBA. A review on EEG-based methods for screening and diagnosing alcohol use disorder. *Cogn Neurodyn*. 2018;12:141-56.
41. Iacono WG, Malone SM. Developmental endophenotypes: indexing genetic risk for substance abuse with the P300 brain event-related potential. *Child Dev Perspect*. 2011;5:239-47.
42. Andino-Pavlovsky V, Souza AC, Scheffer-Teixeira R, Tort ABL, Etchenique R, Ribeiro S. Dopamine modulates delta-gamma phase-amplitude coupling in the prefrontal cortex of behaving rats. *Front Neural Circuits*. 2017;11:29.
43. Campanella S, Pogarell O, Boutros N. Event-related potentials in substance use disorders: a narrative review based on articles from 1984 to 2012. *Clin EEG Neurosci*. 2014;45:67-76.
44. Gooding DC, Gjini K, Burroughs SA, Boutros NN. The association between psychosis proneness and sensory gating in cocaine-dependent patients and healthy controls. *Psychiatry Res*. 2013;210:1092-100.
45. Herning RI, Better W, Cadet JL. EEG of chronic marijuana users during abstinence: relationship to years of marijuana use, cerebral blood flow and thyroid function. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2008;119:321-31.
46. Ehlers CL, Gilder DA, Phillips E. P3 components of the event-related potential and marijuana dependence in Southwest California Indians. *Addict Biol*. 2008;13:130-42.
47. Motlagh F, Ibrahim F, Menke JM, Rashid R, Seghatoleslam T, Habil H. Neuroelectrophysiological approaches in heroin addiction research: A review of literatures. *J Neurosci Res*. 2016;94:297-309.
48. Howells FM, Temmingh HS, Hsieh JH, van Dijen AV, Baldwin DS, Stein DJ. Electroencephalographic delta/alpha frequency activity differentiates psychotic disorders: a study of schizophrenia, bipolar disorder and methamphetamine-induced psychotic disorder. *Transl Psychiatry*. 2018;8:75.
49. Rentzsch J, Kronenberg G, Stadtmann A, Neuhaus A, Montag C, Hellweg R, et al. Opposing effects of cannabis use on late auditory repetition suppression in schizophrenia patients and healthy control subjects. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017;2:263-71.
50. Rentzsch J, Stadtmann A, Montag C, Kunte H, Plöckl D, Hellweg R, et al. Attentional dysfunction in abstinent long-term cannabis users with and without schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266:409-21.
51. Chitty KM, Kaur M, Lagopoulos J, Hickie IB, Hermens DF. Alcohol use and mismatch negativity in young patients with psychotic disorder. *Neuroreport*. 2011;22:918-22.
52. Ramlakhan JU, Zomorodi R, Downar J, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, George TP, et al. Using mismatch negativity to investigate the pathophysiology of substance use disorders and comorbid psychosis. *Clin EEG Neurosci*. 2018;49:226-37.

53. Fein G, Cardenas VA. P3b amplitude is not reduced in abstinent alcoholics with a current MDD. *Alcohol Fayettev N*. 2017;63:33-42.
54. Maurice P, Campanella S, Philippot P, de Timary P, Constant E, Gauthier S, et al. Alcoholism leads to early perceptive alterations, independently of comorbid depressed state: an ERP study. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2008;38:83-97.
55. Schellekens AFA, de Bruijn ERA, van Lankveld CAA, Hulstijn W, Buitelaar JK, de Jong CAJ, et al. Alcohol dependence and anxiety increase error-related brain activity. *Addict*. 2010;105:1928-34.
56. Gorka SM, MacNamara A, Aase DM, Proeschler E, Greenstein JE, Walters R, et al. Impact of alcohol use disorder comorbidity on defensive reactivity to errors in veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychol Addict Behav*. 2016;30:733-42.
57. Sokhadze E, Singh S, Stewart C, Hollifield M, El-Baz A, Tasman A. Attentional bias to drug- and stress-related pictorial cues in cocaine addiction comorbid with PTSD. *J Neurother*. 2008;12:205-25.
58. Lock EA, Bonventre JV. Biomarkers in translation; past, present and future. *Toxicology*. 2008;245:163-6.
59. Multani PK, Saini N, Kaur R, Sharma P. Biomarkers for drugs of abuse and neuropsychiatric disorders: Models and mechanisms. En: *Biomarkers in Toxicology*. Academic Press;. 2014:983-1001.
60. McCrory EJ, Mayes L. Understanding addiction as a developmental disorder: an argument for a developmentally informed multilevel approach. *Curr Addict Rep*. 2015;2:326-30.
61. Gómez-Coronado N, Sethi R, Bortolasci CC, Arancini L, Berk M, Dodd S. A review of the neurobiological underpinning of comorbid substance use and mood disorders. *J Affect Disord*. 2018;241:388-401.
62. Rubino T, Parolaro D. Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis: a brief review of the preclinical evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;52:41-4.
63. Hager BM, Keshavan MS. Neuroimaging Biomarkers for Psychosis. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2015;2015:1-10.
64. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012;17:1174-9.
65. Cuthbert BN. Research domain criteria: toward future psychiatric nosologies. *Dialog Clin Neurosci*. 2015;17:89-97.