

Resumen

Objetivo: Estudiar la distribución del flujo sanguíneo cerebral en estructuras corticales y subcorticales de pacientes esquizofrénicos, comparándolo con voluntarios sanos. Analizar la relación entre perfusión cerebral, sintomatología clínica y medicación neuroléptica.

Metodología: Se seleccionó una muestra de 18 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (DSM-IV), tratados con neurolépticos (excepto tres casos con medicación suspendida), evaluados con escalas BPRS y PANSS; y un grupo control integrado por 5 voluntarios sanos. Todos fueron estudiados con tomografía de fotón único (SPECT) en el cerebro, usando tecnecio 99-etilencisteinato como trazador (99 mTc-ECD). Se definieron regiones de interés (ROI) en corteza cerebral y complejo tálamo-ganglios basales; la perfusión cerebral cortical se evaluó cuantitativamente, expresándola como porcentaje respecto a corteza occipital. A nivel ganglio-basal se utilizó un análisis semicuantitativo, expresándola en categorías.

Resultados: El grupo de pacientes mostró disminución significativa de perfusión en región frontal anterior izquierda ("hipofrontalidad"), con hipoperfusión generalizada en hemisferio izquierdo respecto al derecho, y aumento de diferencia interhemisférica normal. El complejo tálamo-ganglio basal reveló significativa hipoperfusión en pacientes sin neurolépticos y controles. En cambio, los pacientes medicados con neurolépticos mostraron perfusión normal o incrementada a nivel tálamo-ganglio basal. El ítem clínico "trastorno de pensamiento abstracto" mostró alta correlación negativa con estructuras izquierdas (frontal anterior, frontal lateral, tétoro-parietal); los demás ítems se correlacionaron con estructuras del hemisferio derecho.

Conclusiones: Los hallazgos sugieren un patrón de hipoperfusión en hemisferio izquierdo, asociado a un incremento de la normal diferencia interhemisférica en los pacientes. El rol jerarquizado de los ganglios basales y tálamo en la patofisiología de la enfermedad y mecanismo de acción de los neurolépticos estaría evidenciado; la neuroleptización aparentemente provocaría aumento de perfusión a nivel ganglio-basal talámico.

Summary

Objective: To compare cortical and subcortical cerebral perfusion in schizophrenics patients with normal controls, and analyze the relation to clinical patterns and neuroleptic treatment.

Method: 18 patients meeting DSM-IV criteria for schizophrenia under neuroleptic treatment (except 3 cases), evaluated with clinical scales (BPRS and PANSS). The control group included 5 subjects in good health. All subjects were studied with single photon emission computed tomography (SPECT), using technetium-99 etilencisteinato (99mTc-ECD) as a tracer. Region of interest (ROI) were defined in cerebral cortex and thalamus-basal ganglia areas. The cortical cerebral blood flow was measured with a quantitative analysis, expressed as a ratio of regional tracer uptake to occipital cortex uptake. In basal ganglia and thalamus, regional blood flow was evaluated with a semiquantitative methodology, defining categories.

Results: Schizophrenics patients showed a significant reduction of perfusion on left anterior frontal cortex ("hipofrontality") and global decrease of perfusion on left hemisphere. The interhemispheric (left/right) ratio of perfusion was incremented respect control group. In thalamic-basal ganglia complex, a significant hypoperfusion was found in neuroleptic-free patients and control group. On the other hand, neuroleptic-treated patients revealed normal or increased regional blood flow in thalamus and basal ganglia. Only the clinical item "thought disorder" had significant high correlation with perfusion on left structures (left anterior frontal, left lateral frontal, left tétoro-parietal); the other items correlated with right structures.

Conclusions: The findings suggest a pattern of left cerebral hypoperfusion in patients with an incremented interhemispheric ratio of cerebral blood flow. The pivotal role of thalamic and basal ganglia areas in the pathophysiology of schizophrenia and neuroleptic action was reaffirmed; apparently, perfusion in thalamic-basal ganglia complex would be increased by neuroleptic therapy.

Autores

Héctor Anastasía

Médico Psiquiatra. Master en Psicología.
Former Fulbright Fellow (Psychophysiology Department, Northern Michigan University)
Ex Jefe de Laboratorio de Psicología de Clínica Psiquiátrica de Facultad de Medicina

Carlos Heuguerot

Médico especializado en Medicina Nuclear.
Prof. Adj. de Cátedra de Medicina Nuclear (Hospital de Clínicas)
Coordinador del Servicio de Medicina Nuclear de Impasa

Rossana Hagopian

Médico Psiquiatra.
Psicoterapeuta
Encargada de sala de Psiquiatría del Hospital Militar

Liliana Maturro

Médico Psiquiatra. Psiquiatra del mutualismo
Jefe del Depto. de Psiquiatría del Hospital Militar

Juan Carlos Hermida

Médico especialista en Medicina Nuclear
Servicio de Medicina Nuclear de IMPASA

Adriana Quagliatta

Técnica en Medicina Nuclear
Servicio de Medicina Nuclear de IMPASA

Correspondencia:
Acevedo Díaz 1024.
Montevideo
E-mail: jstratta@hc.edu.uy

* Este trabajo recibió el Premio Científico Anual (2do. Premio) otorgado por la Sociedad de Psiquiatría del Uruguay en diciembre de 1999.

Palabras clave

Esquizofrenia
SPECT
Corteza cerebral
Ganglio-basal talámico
Neuroléptico

Key Words

Schizophrenia
SPECT
Cerebral cortex
Thalamic-basal ganglia complex
Neuroleptic

Introducción

Desde el reporte original de Ingvar y Franzen en 1974¹ con el Xenon-133 que señala hipoperfusión frontal en esquizofrenia (“hipofrontalidad”), se ha intentado definir un patrón de perfusión patognomónico de la enfermedad. Posteriormente, en lugar de un déficit permanente (“marcador de rasgo”), se plantea un defecto de “activación” evidenciable frente a una estimulación frontal cognitiva, por ejemplo, el Wisconsin Card Sorting Test². Aparentemente, los pacientes esquizofrénicos serían incapaces de activar la corteza frontal, como ocurre en sujetos sanos al realizar el test. La imagenología funcional (PET o emisión de positrones; SPECT o tomografía computada de emisión de fotón único; fMRI o resonancia magnética funcional)^{3,4} proporciona resultados no definitivos, pues aunque la mayoría de los trabajos describen hipoperfusión frontal⁵, otros señalan hiperperfusión o ausencia de variaciones⁶. El estudio de la perfusión sanguínea permite una evaluación indirecta de la actividad metabólica regional cerebral, postulándose una relación directa entre metabolismo neuronal y flujo sanguíneo regional. La “hipofrontalidad” fue relacionada con cronicidad de la enfermedad, predominio de síntomas negativos, tratamiento prolongado con neurolépticos y el envejecimiento^{7,8}. El rol de los neurolépticos en la “hipofrontalidad” fue minimizado al encontrarse hipoperfusión frontal, incluso en pacientes vírgenes de tratamiento⁹. Se ha estudiado la correlación entre flujo sanguíneo regional cerebral y síntomas positivos y negativos¹⁰, describiéndose diferentes patrones de perfusión para distintos síntomas¹¹. Se ha señalado alteraciones de la perfusión a nivel del lóbulo temporal^{12,13}, incluso relacionadas con alucinaciones acústico-verbales¹⁴. Múltiples evidencias (clínicas,

anatómicas, neuroquímicas, neuropsicológicas) postulan que estructuras subcorticales (ganglios basales y tálamo), estarían involucradas en la patofisiología de la esquizofrenia^{15,16}. Las extensas conexiones entre núcleos talámicos y corteza frontal (circuitos tálamo-córtico-talámicos en región orbitofrontal y dorsolateral prefrontal), señalan la importancia del tálamo como filtro sensorial de la corteza, función aparentemente alterada en la esquizofrenia¹⁷. En pacientes sometidos a neuroleptización prolongada, los estudios señalan aumento de actividad al nivel de ganglios basales tanto en tratamiento agudo como prolongado, relacionado a la capacidad de bloqueo de receptores D₂¹⁸. El haloperidol causaría disminución en el metabolismo de glucosa a nivel prefrontal, y aumento relativo a nivel del estriado¹⁹. En voluntarios sanos, el “challenge” (test) consistente en la inyección i/m de 5 mg de haloperidol provoca disminución metabólica en neocórtex, corteza límbica, núcleo caudado y tálamo^{20,21}. En pacientes vírgenes de neurolépticos o con “lavado”, los resultados han sido variados, pues se ha descrito aumento, disminución o ausencia de variación en el metabolismo del complejo caudado-putamen²². Incluso se ha descrito un patrón de perfusión diferencial entre antipsicóticos típicos y atípicos, donde los primeros disminuirían el flujo sanguíneo al nivel frontal, cíngulo anterior y tálamo, mientras que los atípicos aumentarían la perfusión en esas regiones²³. En la actualidad se postula la disfunción de circuitos córtico-estriato-tálamo-corticales como sustrato neurobiológico de la esquizofrenia²⁴, causando un trastorno en el procesamiento de la información responsable de los síntomas (alucinaciones, delirio, síntomas negativos). La importancia clínica de una técnica simple y no muy costosa como el SPECT, no solamente al nivel diagnóstico sino terapéutico, aumentaría al permitir prever en forma experimental la

respuesta del paciente frente a los neurolépticos (“challenge” de haloperidol, respuesta a la clozapina)^{25, 26}. En el presente trabajo, según nuestro conocimiento el primero de estas características en nuestro medio, se estudió con SPECT (Tc99m)-ECD los patrones de perfusión cerebral en un grupo de pacientes en tratamiento, comparándolo con un grupo control. Las regiones de interés analizadas fueron áreas corticales frontales, temporales, ganglios basales y tálamo, correlacionándose los resultados con datos clínicos (síntomas positivos y negativos), y medicación antipsicótica (neurolépticos típicos y atípicos).

Material y métodos

Sujetos y controles

Se estudió una muestra de 18 pacientes ambulatorios, en asistencia en el Servicio de Psiquiatría de un Hospital General en Montevideo (Hospital Militar), de ambos sexos, con diagnóstico clínico dentro del espectro esquizofrénico (DSM-IV)²⁷, promedio de edad 32 años (D.S. 18, rango 21-51), promedio de edad de inicio de enfermedad 25 años (D.S. 9,6, rango 17-42), y duración promedio de enfermedad 7,3 (D.S. 5,3, rango 2-17). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución, y el protocolo fue confeccionado según los lineamientos de las Declaraciones de Helsinki y Tokio. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los participantes, familiar a cargo o representante legal. Se consideró criterios de inclusión: mayor de 18 años y ausencia de: trastorno bipolar, bajo nivel intelectual, deterioro neuropsíquico, enfermedad neurológica o patología médica, traumatismo de cráneo, alcoholismo, abuso de sustancias, embarazo o lactancia. Además del estudio clínico y paraclínico completo, se realizó TAC de cráneo para excluir patología cerebral difusa o focal que potencialmente pudiera correlacionarse con los síntomas psicóticos; el estudio de la lateralización mostró que todos los pacientes eran diestros. Los pacientes fueron entrevistados por psiquiatras entrenados, aplicándose escalas psicopatológicas: BPRS²⁸ y PANSS²⁹, en días previos al estudio

con SPECT. Se analizó por separado las correlaciones con la perfusión cerebral regional de los siguientes ítems BPRS: “alucinaciones”, “desorganización conceptual”, “embotamiento afectivo” y “pensamiento abstracto”; en PANSS: “escala de síntomas positivos” y “escala de síntomas negativos”.

Quince de los pacientes recibían medicación neuroléptica: haloperidol, seis casos; risperidona, tres casos; clozapina, dos casos; propericiazina, cloropromazina, olanzapina y tioridazina, un caso. Los otros tres pacientes estaban medicados con benzodiazepinas (bromazepam); ocho pacientes además recibían medicación anticolinérgica (profenamina), que fue suspendida 48 horas antes del SPECT. Al paciente N° 13 se le realizó SPECT en situación basal (sin medicación), y luego de tres semanas de recibir medicación (olanzapina); entre ambos estudios mediaron seis meses. El grupo control estuvo constituido por cinco voluntarios sanos, de ambos sexos, edad promedio 30,5 (D.S. 10, rango 25-36), todos diestros.

Metodología imagenológica funcional

El estudio con SPECT se realizó utilizando una gamma cámara monocabezal rectangular de 48 fotomultiplicadores cuadrados digitalizados desde el detector. Los estudios de flujo sanguíneo cerebral fueron realizados con el radiofármaco lipofílico (1,1)-N, N' etilencisteinato marcado con Tecnecio 99 metaestable (Tc99m-ECD). Antes de la administración de la dosis I/V el paciente permaneció en situación de reposo, con visión de semi-penumbra durante 20 minutos y ambiente silencioso. Treinta minutos después de la administración de la sustancia se tomaron imágenes angulares cubriendo 360 grados con un total de 128 imágenes a razón de 20 segundos por imagen, con un tiempo total de duración del estudio de 42 minutos y 40 segundos. Se utilizó una matriz de adquisición de 128 x 128 sin zoom. La rotación del detector se dio en sentido horario, en forma de “parada y adquisición”. En todos los casos la posición del paciente fue decúbito dorsal, utilizando un soporte especial para cabeza. Se calibró el pico del Tecnecio en 140 Kev con una ventana del 20%. El estudio se completó con vistas estáticas

de 1000 Kcuentas en matriz de 256 x 256. El procesamiento incluyó una fase de prefiltrado de la información con filtro Butterworth con frecuencia de corte de 0.5 y poder de 10 y un filtro de rampa cuantitativa. Se reconstruyeron cortes en los planos sagitales, coronales y transversales de cerebro de 4 mm por pixel de espesor, obteniendo un total de 80 cortes en cada plano. En el corte occipito-frontal transtalámico se realizó el análisis cuantitativo

de regiones de interés semiautomáticas, sobre corteza cerebral. Se definieron cuatro áreas para cada hemisferio interesando las regiones frontales anteriores, frontales laterales, parieto-temporales y occipitales. Se procedió en estos casos (12 pacientes y 5 controles) al análisis de la imagen histográfica generada a punto de partida del dato de actividad promedio por pixel de cada área de interés antes definida. La imagen histográfica representa a los

Tabla 1 - Resultados generales

Nº	Sexo	Diag. clínico	edad actual	edad inicio	años enf.	BPRS					PANSS			Medicación	Dosis/día (mg)	Tiempo de medicación (meses)
						total	aluc.	des. con.	emb. afec.	pens. abs.	total	pos.	neg			
1	M	Psic. No Especif.	51	42	9	78	4	5	6	4	136	31	35	Risperidona	6	3
2	M	Esquiz. Indiferente	25	23	2	65	4	3	5	4	121	25	32	Clozapina	400	10
3	M	Psic. No Especif.	40	36	4	71	3	3	5	3	119	27	28	Clorpromazina	25	18
4	M	Esquiz. Residual	23	21	2	65	3	3	5	3	112	23	30	Bromazepam	12	4
5	M	Esquiz. Indiferente	20	17	2	70	3	3	5	4	119	27	31	Haloperidol	10	6
6	M	Esquiz. Paranoide	44	32	12	77	5	6	6	6	141	33	38	Clozapina	50	12
7	M	T. Esquizoafectivo	35	18	17	68	3	4	5	4	114	26	30	Propericiazina	50	8
8	M	Esquiz. Paranoide	27	17	10	79	5	5	6	5	141	36	37	Haloperidol	10	90
9	F	Esquiz. Paranoide	21	19	2	80	5	5	6	4	135	36	33	Haloperidol	15	70
10	F	Esquiz. Residual	25	16	8	58	3	3	5	5	104	23	29	Bromazepam	18	24
11	M	Esquiz. Indiferente	50	28	22	70	3	4	5	4	120	33	30	Risperidona	6	4
12	M	Esquiz. Paranoide	24	21	3	65	4	5	5	3	118	34	30	Haloperidol	10	48
13	M	Esquiz. Desorg.	24	13	11	71	2	6	6	6	127	22	39	Olanzapina	5	6
14	M	Esquiz. Indiferente	52	32	20	75	4	5	6	6	134	29	37	Haloperidol	15	72
15	M	Psic. No Especif.	25	14	12	70	5	6	6	6	125	29	34	Haloperidol	10	48
16	M	Esquiz. Paranoide	49	17	31	58	3	3	5	6	114	24	35	Bromazepam	18	6
17	M	Esquiz. Residual	32	31	1	71	4	5	6	4	124	26	32	Risperidona	6	12
18	M	Esquiz. Paranoide	33	18	15	72	7	3	4	4	121	31	29	Tioridazina	200	24
PROMEDIO			42	30	12	75	5.5	4.0	5.0	4.0	128.5	31	32			13.5
D.S.			12.73	16.97	4.24	4.24	2.12	1.41	1.41	0.00	10.61	0.00	4.24			16.2

hemisferios cerebrales, correspondiendo los sectores medios del histograma a las regiones frontales anteriores y las regiones laterales a los occipitales (Figura 1, pág. 33). Con estos datos se procedió a representar la actividad sectorial como el porcentaje de la actividad occipital del hemisferio correspondiente, tomada como referencia. En la totalidad de la muestra (18 pacientes y 5 controles), en el corte occipito-frontal transtalámico se analizó las imágenes desde el punto de vista semicuantitativo, mediante un score en tres niveles: positivo, positivo-negativo y negativo de la región ganglio basal representada fundamentalmente por la región talámica (Figuras 2 y 3, pág. 33).

Análisis estadístico

Desde el punto de vista estadístico, se planteó un estudio comparativo de casos y controles, expresando los promedios porcentuales de cada región de interés de la serie testigo y la serie de pacientes. Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnoff para evaluar si los datos tenían una distribución normal; se utilizó el test t de Student para variables independientes, comparando los datos correspondientes a los controles con los datos de los pacientes. El test del chi-cuadrado se usó en la comparación de variables categoriales (análisis semicuantitativo a nivel ganglio-basal), entre pacientes y controles. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para las correlaciones con variables clínicas. En todos los casos se aceptó como nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados

Características generales

La Tabla 1 presenta las características diagnósticas y demográficas de la muestra de pacientes, resultados de variables clínicas, medicación recibida, dosis/día y tiempo de tratamiento. Se trata de una muestra de pacientes de edad mediana: 42 años (D.S. 12,7); edad de inicio de enfermedad 30 años (D.S. 17), y 12 años (D.S. 4,2) promedio de

duración de enfermedad. El puntaje total BPRS fue 75 (D.S. 4,2), y dentro de los ítems: “alucinaciones” tuvo de promedio 5,5 (D.S. 2,1); “desorganización conceptual” 4 (D.S. 1,4); “embotamiento afectivo” 5 (D.S. 1,4); “trastornos de pensamiento abstracto” 4 (D.S. 0). El puntaje total de escala PANSS fue 128,5 (D.S. 10,6); la subescala “síntomas positivos” tuvo de puntaje 31 (D.S. 0); la subescala “síntomas negativos” 32 (D.S. 4,2). El tiempo promedio de recibir la medicación señalada fue 25,8 meses (D.S. 16,1).

Análisis de actividad cortical

La Tabla 2 y el Gráfico 1 muestran los resultados obtenidos en la captación del radiotrazador en regiones analizadas (frontal anterior, frontal lateral, tèmpero-parietal y occipital), en los dos grupos (casos y controles). Los resultados están expresados en porcentaje respecto a la captación en región occipital que es la referencia (100%). La región frontal anterior muestra una diferencia significativa en la captación entre la serie de pacientes y los controles: frontal anterior derecha 92,2 (D.S. 2, 17) en controles; 85,08 (D.S. 4,27) en pacientes, $p < 0,05$; región frontal anterior izquierda 91,2 (D.S. 3,27) en controles; 80,42 (D.S. 5,68) en pacientes, $p < 0,05$. La región frontal lateral y tèmpero-parietal, aunque muestran diferencias entre los dos grupos, no tienen significación estadística. Comparando la actividad entre ambos hemisferios, se observa en todos los casos una menor actividad cerebral total en los pacientes respecto a los controles, sobre todo disminución de actividad en el hemisferio izquierdo. La diferencia entre actividad derecha-izquierda a nivel frontal anterior es 1 en los controles, y 4,66 en los pacientes (casi 4 veces y media superior). Se adjunta imágenes de SPECT de un paciente y un sujeto normal, a fines comparativos (Figuras 4 y 5, pág. 34).

Correlación con variables clínicas

La Tabla 3 resume resultados sobre correlaciones entre actividad cerebral regional cortical y variables clínicas (BPRS y PANSS). El puntaje total en ambas escalas mostró

alta correlación positiva exclusivamente con regiones del hemisferio derecho: frontal anterior, frontal lateral y témporo-parietal (BPRS: 0,60; 0,52 y 0,70; PANSS: 0,65; 0,50 y 0,62). Las subescalas PANSS “síntomas positivos” y “síntomas negativos” mostraron

el mismo tipo de correlación. En los ítems analizados, “alucinaciones” se correlaciona positivamente solamente con regiones derechas: frontal anterior 0,58; 0,38 y 0,40. Similar comportamiento mostró “desorganización conceptual”, aunque con valores menores de

Tabla 2 - Actividad cortical cerebral promedio

Regiones Corticales	Controles (n=5)		Pacientes (n=12)		
	Promedio	D.S.	Promedio	D.S.	
Frontal anterior					p<0.05 p<0.05
Derecha	92.2	2.17	85.08	4.27	
Izquierda	91.2	3.27	80.42	5.68	
Diferencia I - D	1.0		4.66		
Frontal lateral					NS NS
Derecha	92.4	3.85	86.75	5.43	
Izquierda	89.8	4.76	83.89	3.85	
Diferencia I - D	2.6		2.85		
Témporo-parietal					NS NS
Derecha	93.6	4.83	90.92	3.73	
Izquierda	95.2	5.80	90.58	5.38	
Diferencia I - D	-1.6		0.00		
Occipital Referencia					
Derecha	100		100		
Izquierda	100		100		

Gráfico 1 - Correlación clínica

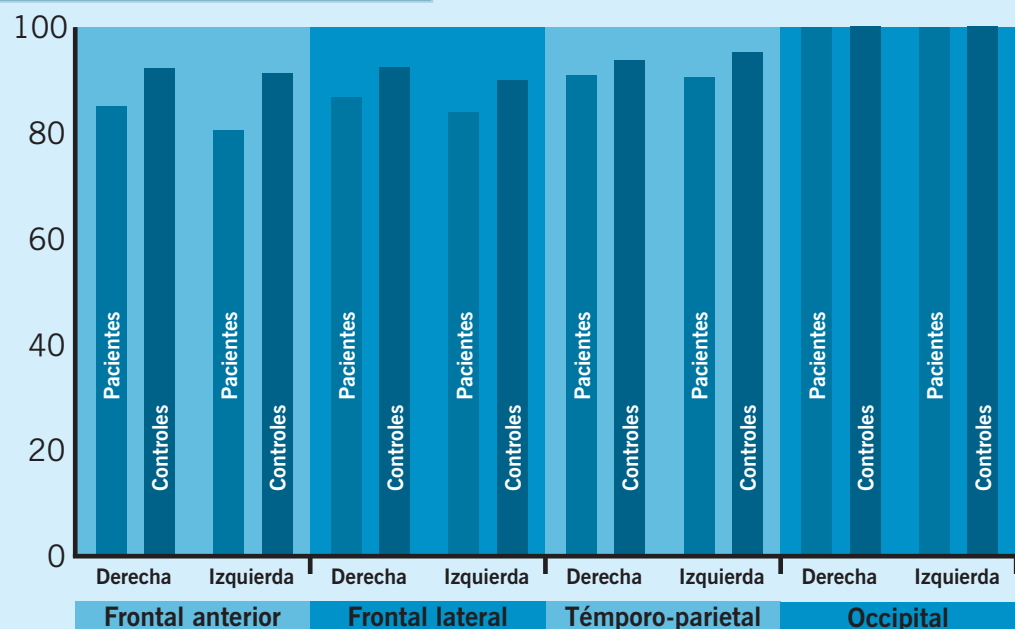


Tabla 3 - Correlación clínica

	Frontal anterior		Frontal lateral		Témporo-parietal	
	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha
BPRS total	0.23	0.60	0.28	0.52	0.48	0.70
Alucinaciones		0.58		0.38	0.15	0.40
Desorg. concep.	0.10	0.36		0.22	0.13	0.38
Embot. afectivo	0.12	0.27	-0.13	0.11	0.04	0.28
Pens. abstracto	-0.55		-0.62	-0.21	-0.48	-0.23
PANSS total	0.16	0.65	0.18	0.50	0.36	0.62
PANSS positivo		0.55		0.37	0.22	0.53
PANSS negativo		0.44		0.30	0.16	0.38

correlación. El ítem “embotamiento afectivo” no mostró correlación a destacar. El ítem “trastornos de pensamiento abstracto”, en cambio, fue el único analizado que tuvo alta correlación negativa con regiones izquierdas: frontal anterior -0,55; frontal lateral -0,62; témporo-parietal -0,48. Consideramos este último hallazgo particularmente destacable.

Análisis de actividad en región ganglio-basal

La Tabla 4 muestra los resultados en región ganglio-basal en pacientes y controles, y su relación con la medicación recibida por los pacientes. El análisis semicuantitativo que se realizó muestra diferencias significativas (chi cuadrado $4.71 < 5.991$) entre pacientes y controles. Los pacientes se repartieron entre

Tabla 4 - Actividad en región ganglio-basal

	Pacientes n=18 - 19 Spect	Medicación	Controles n=5
POSITIVO (AUMENTADA)	7 casos	Risperidona (2) Haloperidol (4) Propericiazina (1)	5
POS./NEG. (INTERMEDIA)	8 casos	Clozapina (2) Risperidona (2) Olanzapina (1) Cloropromazina (1) Tioridazina (1) Haloperidol (2)	0
NEGATIVO (DISMINUIDA)	4 casos	Bromazepam (3) “Lavado” de olanzapina (1)	0

$CHI^2=4.71 < 5.991$ (significativo)

las categorías “positivo” (actividad aumentada), “positivo/negativo” (intermedia), y “negativo” (disminución de actividad); los controles en todos los casos mostraron solamente aumento de actividad (“positivo”). Al relacionar estas categorías con la medicación recibida (neurolépticos) se evidencia que los pacientes en categoría “negativo” (disminución de actividad) no estaban recibiendo actualmente neurolépticos (solamente benzodiazepinas). En el caso N° 13, ya citado en la sección metodológica donde se realizó la comparación intrasujeto, el estudio SPECT mientras recibía neuroléptico (olanzapina) mostró actividad intermedia (positivo-negativa); el segundo estudio en condiciones de “lavado” mostró disminución de actividad ganglio-basal (“negativo”). No hubo diferencias significativas entre los efectos de distintos neurolépticos (típicos y atípicos).

Discusión

Hipofrontalidad

El presente estudio de una muestra homogénea de pacientes y controles señala alteraciones de la captación en corteza frontal anterior, frontal lateral y ténporo-parietal, utilizando como región de referencia la corteza occipital. Estudios anteriores han usado como referencia la actividad cerebral total o actividad a nivel del cerebelo; este último caso es cuestionable al haberse señalado alteraciones cerebelosas en esquizofrenia³⁰ y autismo infantil³¹. El concepto de “hipoperfusión” manejado en este trabajo y en otros similares en pacientes psicóticos, es muy diferente al concepto de perfusión sanguínea que se utiliza en estudios de patología vascular cerebral, isquemia cerebral, etc. En estos últimos se manejan rangos de disminución de flujo menores al 50% de la perfusión normal; en esquizofrenia, en cambio, se encuentran disminuciones de rango 80-90% de la perfusión normal, a un nivel que podría ser considerado fisiológico, pero muy diferente a lo que ocurre en sujetos sanos. Esta disminución de flujo relativo (o su aumento) puede considerarse ligada a variaciones del metabolismo neuronal, de tal modo que la hipoperfusión correspondería

con una hipoactividad metabólica. Esto ha sido demostrado en estudios con PET que evalúan directamente el metabolismo glucídico³². Los resultados de presente trabajo evidenciarían un defecto de lateralización, pues la diferencia entre región frontal anterior derecha e izquierda en pacientes es casi cinco veces mayor que en los controles. El hecho de tratarse de una muestra de pacientes diestros facilitó el análisis de lateralización. Esto coincide con estudios anteriores^{33, 34} que describen una relación de actividad metabólica izquierda-derecha en pacientes esquizofrénicos mayor que en los sujetos sanos. Además de la pérdida de la asimetría hemisférica normal, se han señalado trastornos de la conexión interhemisférica en la enfermedad³⁵. La hipofrontalidad de reposo ha sido el patrón más frecuente señalado en estudios con PET y SPECT en esquizofrenia, pudiendo ser considerado un trastorno primario de la enfermedad³⁶. Se ha hallado también hiperfrontalidad, e incluso asociación hiperfrontalidad-hipofrontalidad³⁷; la hipofrontalidad además puede observarse en otras patologías (por ejemplo, trastornos afectivos)³⁸. Andreasen sugiere sustituir la hipofrontalidad por el concepto de disfunción de circuitos distribuidos difusamente en regiones corticales y subcorticales³⁹. El hallazgo en varios estudios de zonas de aumento de flujo indicaría que ciertas regiones estarían hiperactivadas a efectos de compensar la disminución de actividad en otras.

Correlación con síntomas positivos y negativos

El puntaje total de escalas BPRS y PANSS muestra alta correlación positiva con la actividad en región frontal (anterior y lateral) y ténporo-parietal derecha; la semejanza de resultados entre ambas escalas sería previsible dado que la PANSS incluye muchos ítems de la BPRS. El ítem positivo “alucinaciones” tiene mayor correlación con región frontal anterior derecha y algo menor con ténporo-parietal derecha; no se halló la alta correlación con región temporal señalada por otros autores⁴⁰. El ítem “trastornos del pensamiento abstracto”, considerado síntoma negativo en la PANSS, es definido como “obstáculos en la forma abstracta-simbólica de pensamiento evidenciado en dificultades para clasificar, generalizar y

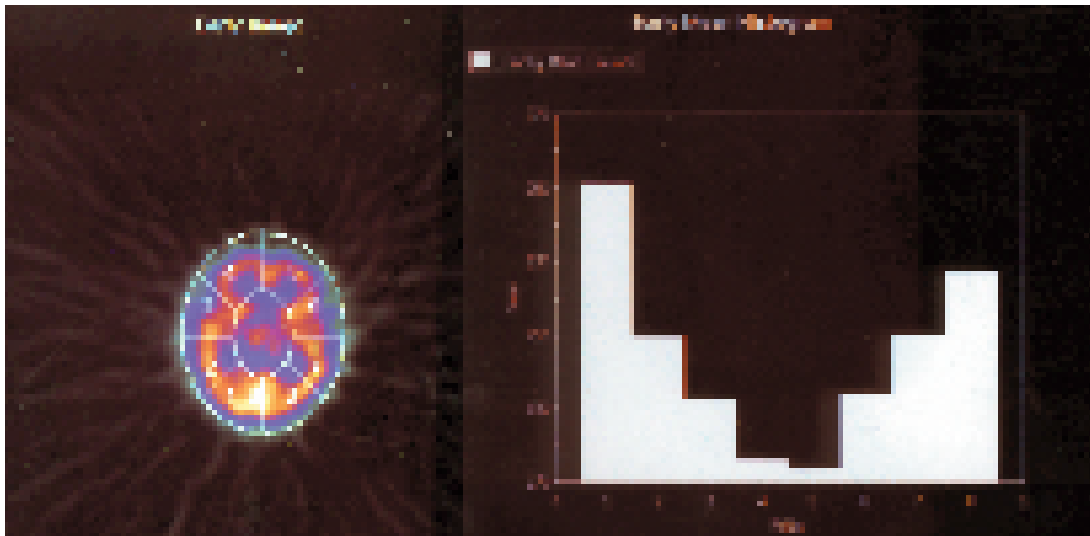


Figura 1

Estudio con SPECT; sexo femenino, 25 años, diagnóstico: esquizofrenia residual. El diagrama superior muestra las regiones de interés (ROI) definidas en corteza cerebral en sección axial a nivel occipito-frontal transtalámico: frontal anterior (4 y 5), frontal lateral (6 y 3), tèmpero-parietal (7 y 2), y occipital (1 y 8). La región frontal se ubica arriba de la imagen; el hemisferio izquierdo a la derecha del observador. El diagrama inferior muestra el histograma promedio utilizado en el análisis cuantitativo; los números en abscisas corresponden a las regiones de interés del diagrama superior. A extrema derecha se ubica la escala colorimétrica de referencia; la máxima perfusión corresponde al rojo-blanco. Obsérvese la franca hipoperfusión de regiones frontales (4 y 5), respecto al resto de la corteza cerebral.

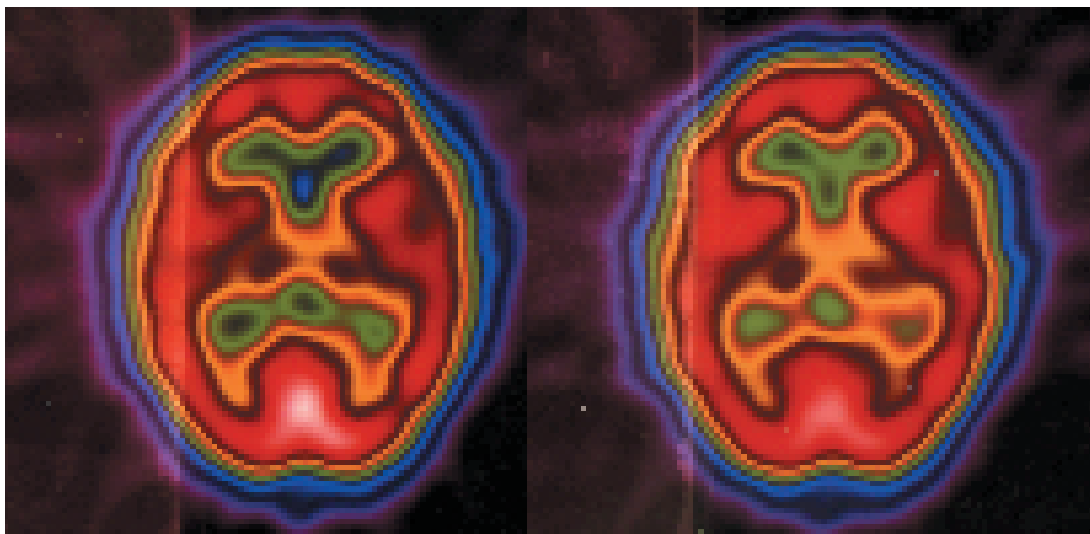


Figura 2

Estudio con SPECT; sexo masculino, 28 años, diagnóstico: esquizofrenia paranoide. Sección axial a nivel occipito-frontal transtalámico. Se observa aumento de perfusión en región ganglio basal talámica (área central); corresponde a la categoría "positiva" en el análisis semicuantitativo.

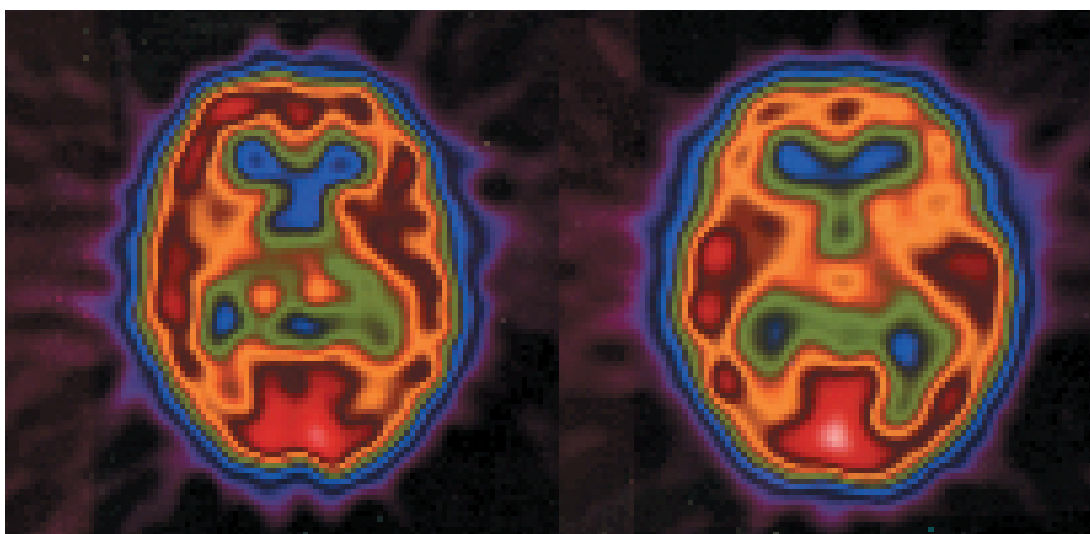


Figura 3

Estudio con SPECT; sexo masculino, 24 años, diagnóstico: esquizofrenia indiferenciada. Sección axial a nivel occipito-frontal transtalámico. Se observa perfusión intermedia en región ganglio-basal talámica; corresponde a la categoría "positivo/negativo" de la clasificación.

Figura 4

Estudio con SPECT del paciente de Fig.1. Se muestran cortes occípito-frontal transtalámico (fig. superior), sagital derecho (inferior izquierda) y coronal (inferior derecha). Obsérvese las variaciones de flujo regional evidenciado por los cambios de color en corteza.

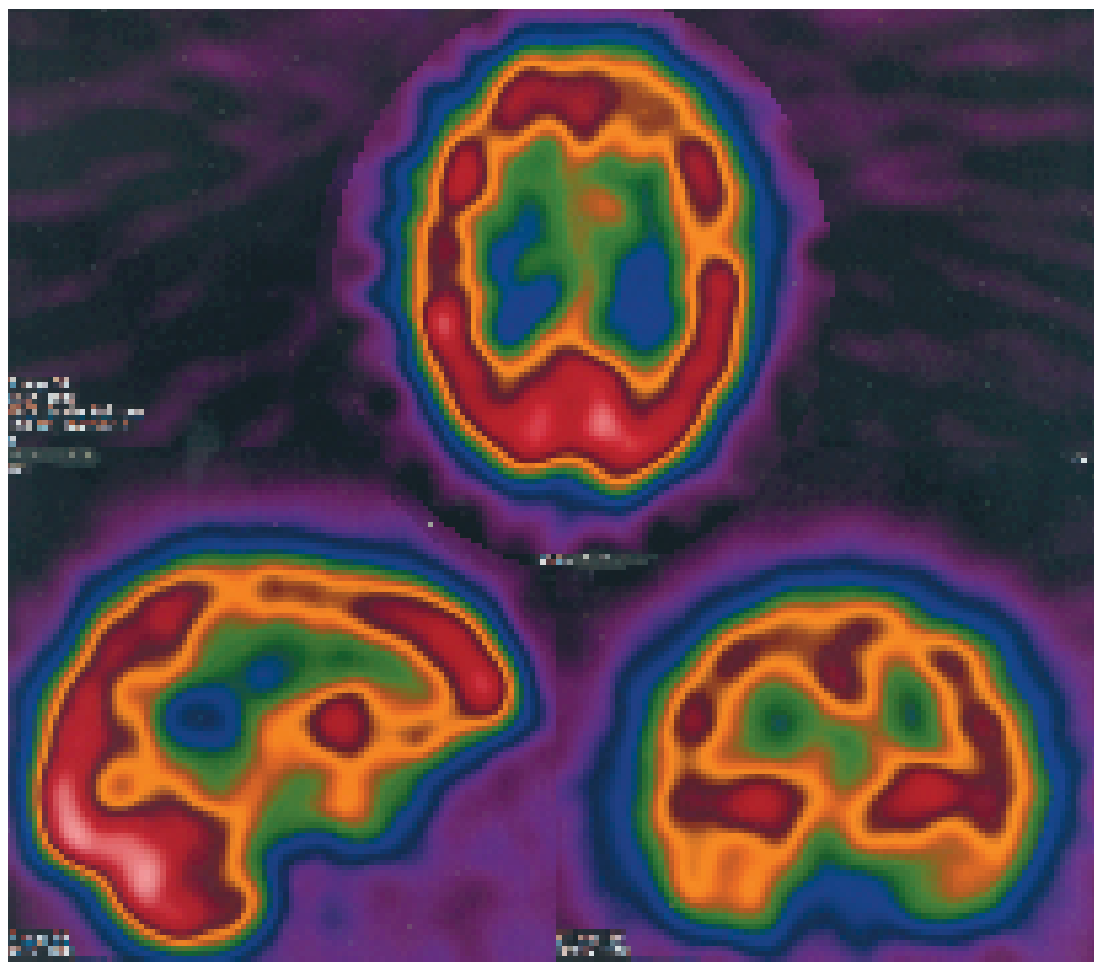
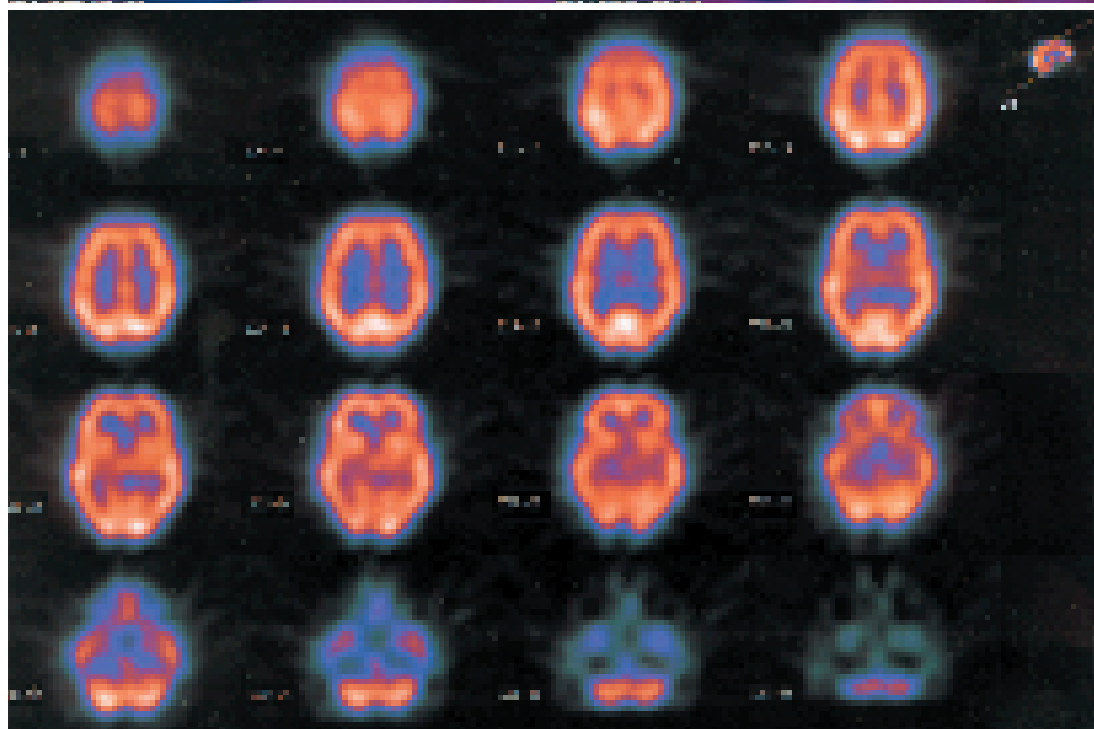


Figura 5

Estudio con SPECT normal; sexo masculino, 50 años, sujeto sano, a nivel occípito-frontal transtalámico. Obsérvese la integridad de la perfusión cortical, sobre todo en cortes de 2da. línea a partir de parte superior. (Compárese con estudios de pacientes).



proceder más allá del pensamiento concreto o egocéntrico en ejercicios de resolución de problemas⁷. Este ítem muestra alta correlación negativa con la actividad en regiones frontales (anterior y lateral) y temporal izquierda, siendo el único de los analizados que mostró este tipo de correlación; hallazgos que coinciden con Liddle y col.⁴¹, Sabri y col.⁴², entre otros. Es sugestivo que la correlación del trastorno formal de pensamiento con la hipoperfusión frontal izquierda coincida con alta correlación positiva con regiones frontal y temporo-parietal derecha, lo cual permitiría plantear la existencia de mecanismos compensatorios interhemisféricos como se señaló anteriormente. Esto requiere, sin dudas, confirmación en estudios con muestras mayores y eventualmente con medición metabólica directa (PET y 18 FDG).

Ganglios basales, tálamo y neurolépticos

La visualización de ganglios basales con SPECT es inferior en poder discriminatorio respecto al PET. Se utilizó en este trabajo un análisis cualitativo de imágenes para evaluar la perfusión de ganglios basales-tálamo, metodología validada previamente en la literatura^{43, 44}. No se utilizó un diseño intrasujeto comparando la situación basal (sin neuroléptico) respecto a la situación en neuroleptización, fundamentalmente por la dificultad para conseguir pacientes vírgenes de medicación. En el caso de pacientes ya medicados, razones éticas impidieron suspender la medicación con fines exclusivos de investigación; este diseño solamente se logró aplicar en un paciente que abandonó la medicación por su cuenta, y que ya contaba con SPECT previo. Existe convergencia de datos neuropatológicos y neuroimagenológicos respecto a alteraciones talámicas en esquizofrenia^{45, 46}; menor tamaño y reducción del metabolismo neuronal en la región⁴⁷; similares hallazgos han sido señalados respecto al núcleo caudado⁴⁸. La disfunción talámica provoca trastornos senso-perceptivos, trastornos de pensamiento y alteraciones emocionales, interviniendo, además, en la acción antipsicótica de los neurolépticos⁴⁹. Todos los controles mostraron aumento de perfusión en ganglios basales-tálamo. Las variaciones de perfusión

en los pacientes encontradas aquí podrían relacionarse con la medicación recibida, pues los pacientes que mostraron disminución de actividad no estaban recibiendo neurolépticos en el momento del estudio, o los habían interrumpido como mínimo treinta días antes. Esto coincide con lo señalado por Gur y col. respecto a la hipertrofia subcortical provocada por los neurolépticos⁵⁰, que reflejaría la adaptación estructural al bloqueo de receptores⁵¹. La confirmación de estos hallazgos requiere posteriores estudios con pacientes vírgenes de neurolépticos, o con diseño intrasujeto de tipo sin neuroléptico-con neuroléptico; también debe realizarse un análisis cuantitativo de región ganglio-basal similar al realizado en áreas corticales. La trascendencia de toda esta línea de investigación se refiere no solamente al conocimiento del sustrato neurobiológico de la esquizofrenia, sino al mecanismo de acción de los antipsicóticos.

Conclusiones

Se señalan alteraciones significativas en la perfusión de región frontal anterior predominantemente a izquierda, entre los pacientes y controles. Hay diferencias claras en la actividad de ambos hemisferios, con disminución de actividad en el hemisferio izquierdo respecto al derecho, en comparación con los controles. El ítem “trastorno formal de pensamiento” tiene alta correlación negativa con región frontal anterior izquierda, frontal lateral izquierda y temporo-parietal izquierda. Las demás variables clínicas analizadas presentaron alta correlación con estructuras derechas (frontal anterior, frontal lateral y temporo-parietal). Se sugiere la presencia de un posible mecanismo de compensación interhemisférico en la enfermedad, con hipoactividad en algunas regiones e hiperactividad en otras.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ing. Fernando García (Centro de Investigaciones Nucleares) su colaboración en el análisis estadístico, y a la Sra. Jacqueline Stratta su apoyo en aspectos de software gráfico y compaginación.

Bibliografía

1. **Ingvar DH, Franzen G.** Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:452-462.
2. **Berg AE.** A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol* 1948;39:15-22.
3. **Erbas B, Kumbasar H, Ergengi G et al.** Tc-99 HMPAO/SPECT determination of regional cerebral blood flow changes in schizophrenics. *Clin Nucl Med* 1990; 15(12):904-907.
4. **Paulman RG, Devous MD, Gregory RR et al.** Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biol Psychiatry* 1990;27(4):377-399.
5. **Weinberger DR, Berman KF, Zec RF.** Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood Flow (rCBF) evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114-124.
6. **Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ et al.** Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation Technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med* 1994;35:935-941.
7. **Volkow ND, Wolf AP, Van Gelder P et al.** Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144:151-158.
8. **Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP et al.** Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:959-965.
9. **Parellada E, Catafau AM, Bernardo M et al.** Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenics patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Res (Neuroimaging)* 1994;55:131-139.
10. **Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N.** Regional Cerebral Blood Flow in patients with schizophrenia: Relevance to symptom structures. *Psychiatry Res (Neuroimaging)* 1996;67:49-58.
11. **Liddle PF, Friston KJ, Frith CD et al.** Patterns of Cerebral Blood Flow in Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179-186.
12. **Paulman RG, Devous MD, Gregory RR et al.** Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biol Psychiatry* 1990;27:377-399.
13. **Catafau AM, Parellada E, Lomeña F et al.** Prefrontal and Temporal blood flow in schizophrenia: Resting and Activation Technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nuclear Med* 1994;35:935-941.
14. **McGuire PK, Shah GM, Murray RM.** Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993;342:703-706.
15. **Kawasaki Y, Suzuki M, Maeda Y et al.** Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia: A preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241:195-200.
16. **Busatto GF, Kerwin RW.** Schizophrenia, Psychosis and the Basal Ganglia, in Miguel EC, Rauch MD, Leckman JF: *The Psychiatric Clinics of North America Neuropsychiatry of the Basal Ganglia*. London, WB Saunders 1997;20:897-909.
17. **Crosson B, Hughes CW:** Role of the thalamus in language: is it related to thought disorder? *Schizophr Bull* 1987;13:605-621.
18. **Buchsbaum MS.** The frontal lobes, basal ganglia and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16:379.
19. **Wolkin A, Jaeger J, Brodie JD et al.** Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determi-

- ned by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1985;142:546-571.
20. **Bartlett E, Brodie J, Simkowitz P et al.** Effects of haloperidol challenge on regional cerebral glucose utilization in normal humans subjects. *Am J Psychiatry* 1994;151:681-686.
 21. **Matsuda H, Jibiki I, Kinuya S.** Tc-99m HMPAO SPECT analysis of neuroleptic effects on regional brain function. *Clin Nucl Med* 1991;16:660-664.
 22. **Vita A, Bressi S, Perani D et al.** High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:876-882.
 23. **Miller DD, O'Leary DS, Cizadio T, Andreasen NC.** Comparison of the effect of Typical and Atypical Antipsychotics on Regional Cerebral Blood flow in Schizophrenia. CIMP Congress N° XXI, Glasgow, 1998.
 24. **Swerdlow NR, Koob GF.** Dopamine, schizophrenia, mania and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato pallido-thalamic function. *Behavioral Brain Sciences* 1987;10:197-201.
 25. **Bartlett E, Brodie J, Simkowitz et al.** Effect of a haloperidol challenge on regional brain metabolism in neuroleptic-responsive and nonresponsive Schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1998;155:337-343.
 26. **Molina V, Montz R, Pérez Castejón M et al.** SPECT study of Regional Cerebral Perfusion in Neuroleptic-resistant Schizophrenics patients who Responded or did not respond to Clozapine. *Am J Psychiatry* 1996;153:1343-1346.
 27. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV.** American Psychiatric Association 1995, Washington DC.
 28. **Overall J, Gorham D.** The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychology Rep* 1962;10:799-812.
 29. **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
 30. **Andreasen N, O'Leary D, Ponto L et al.** Thalamic misconnection syndromes in Schizophrenia. American Psychiatric Association, 150th Annual Meeting, San Diego 1997.
 31. **Spector S, Haznedar M, Buchsbaum M et al.** Cerebellar glucose metabolic rate in Autism Spectrum disorder. American Psychiatric Association Annual Meeting, Washington DC. 1999.
 32. **Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ et al.** Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1990;156:216-227.
 33. **DeLisi LE, Buchsbaum MS, Holcomb HH et al.** Increased temporal lobe glucose use in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1989;25:835-851.
 34. **Gur RE, Gur RC, Skolnick BE et al.** Brain function in psychiatric disorders, III: regional cerebral blood flow in unmedicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:329-334.
 35. **Andreasen N, O'Leary D, Flaum M et al.** Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 1997;349:1730-1734.
 36. **Sabri O, Erkwoh R, Schreckenberger M et al.** Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 1997;349:1735-1739.
 37. **Siegel B, Buschbaum M, Bunney W et al.** Cortico-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1325-1336.
 38. **Austin MP, Dougall N, Ross M et al.** Single photon emission tomography with 99mTc-exametazima in major depression and the pattern of brain activity underlying

the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* 1992;26:31-44.

39. **Andreasen, N et al.** Cit. (35).
40. **Cleghorn JM, Franco S, Szechtman B et al.** Towards a brain map of auditory hallucinations. *Am J Psychiatry* 1992;149:1062-1069.
41. **Liddle PF, Friston KJ, Frith CD et al.** Patterns of cerebral blood flow in Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179-186.
42. **Sabri et al.** Cit. (36).
43. **Abdel-Dayem HM, el-Hilu S, Sehweil A et al.** Cerebral perfusion changes in schizophrenic patients using Tc-99m hexamethylpropylene aminoexima (HM-PAO). *Clin Nucl Med* 1990;15:468-472.
44. **Hawton K, Shepstone B, Soper N et al.** Single-photon emission computerized tomography (SPECT) in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990;156:425-427.
45. **Heckers S.** Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia and neurotransmitter specific projection systems. *Schizophr Bull* 1997;23:403-421.
46. **Andreasen NC, Arndt S, Swayze V et al.** Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 1994;266:294-298.
47. **Keshavan M, Rosenberg D, Sweeney J et al.** Decreased Caudate Volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1998;155:774-778.
48. **Buchsbaum M, Someya T, Ying Teng C et al.** PET and MRI of the Thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:191-199.
49. **Cohen B, Wan W.** The Thalamus as a site of action of Antipsychotic Drugs. *Am J Psychiatry* 1995;104-105.
50. **Gur R, Maany V, Mozley D et al.** Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:1711-1717.
51. **Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ.** Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:205-229.