

M. Moreno-Íñiguez<sup>1,2</sup>  
 F. Ortuño<sup>2</sup>  
 R. M. Bonelli<sup>3</sup>  
 M. Millán<sup>2</sup>  
 C. A. Soutullo<sup>2</sup>  
 S. Cervera-Enguix<sup>2</sup>

# El error perseverativo en la esquizofrenia: correlación con el flujo sanguíneo cortical mediante SPECT

<sup>1</sup> Alicia Koplowitz Scholar  
 Division of Child Psychiatry  
 Columbia-Presbyterian Hospital &  
 New York State Psychiatric Institute  
 Columbia University  
 Nueva York (Estados Unidos)

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatría y Psicología  
 Médica  
 Clínica Universitaria  
 Facultad de Medicina  
 Universidad de Navarra  
 Pamplona

<sup>3</sup> Department of Neurology and Psychiatry  
 Hospital BHB Eggenberg  
 Graz (Austria)

**Introducción.** El error perseverativo (*perseverative error*, PE) es un síntoma característico de la esquizofrenia que ha sido propuesto como marcador fenotípico de la enfermedad. Junto a ello, la hipofrontalidad observada mediante neuroimagen funcional durante la ejecución de una prueba cognitiva ha sido igualmente sugerida como signo característico de la esquizofrenia. Nos proponemos combinar síntoma y signo para demostrar la existencia de un patrón de flujo sanguíneo cortical relativo (*relative cortical blood flow*, RCBF) asociado al PE, lo que podría constituir un marcador biológico de la esquizofrenia.

**Material y métodos.** Mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) estudiamos el patrón de RCBF asociado al PE y a la respuesta correcta (*Correct Response*, CR) del Test de Ordenación de Cartas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test*, WCST) en 18 pacientes con esquizofrenia y 13 controles. Nos centramos en cinco regiones cerebrales bien definidas bilateralmente, utilizando como línea de base el RCBF de dichas regiones en reposo.

**Resultados.** Los pacientes cometieron más PE que los controles en el WCST. En los pacientes observamos una correlación entre PE y RCBF de la corteza occipital derecha. En los controles encontramos una correlación negativa entre PE y RCBF de la corteza temporal izquierda y una correlación positiva entre CR y RCBF de las cortezas frontobasal izquierda y frontal global izquierda.

**Conclusiones.** La severidad del PE se asocia a una mayor actividad parietooccipital derecha en pacientes con esquizofrenia. La CR del WCST se asocia a mayor actividad frontal izquierda en controles, pero no en pacientes. Probablemente existe una redistribución del RCBF relacionada con la perseveración típica de la esquizofrenia, lo que po-

dría constituir un marcador fenotípico de la enfermedad observable mediante técnicas de neuroimagen funcional.

**Palabras clave:** Esquizofrenia. *Wisconsin Card Sorting Test*. Perseveración. Corteza prefrontal. Neuroimagen. Flujo sanguíneo cerebral regional.

*Actas Esp Psiquiatr* 2007;35(1):20-28

## Perseverative error in schizophrenia: correlation with cortical blood flow by SPECT

**Introduction.** Perseverative error (PE) is a core symptom of schizophrenia which has been proposed as a phenotypic marker of the illness. Moreover, hypofrontality observed in functional neuroimaging studies while executing a cognitive task has also been suggested as a characteristic sign of schizophrenia. We propose combining symptom and sign to demonstrate the existence of a regional cortical blood flow (RCBF) pattern associated to PE that might constitute a biological marker of schizophrenia.

**Material and method.** We used Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT), to study the RCBF associated to PE and to correct response (CR), during the execution of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), of 18 patients with schizophrenia and 13 controls. We focused on five well-defined bilateral brain regions, using the RCBF of the same regions at rest as a baseline.

**Results.** Patients made more PE than controls in the WCST. Among patients, we observed a correlation between PE and right occipital RCBF. Among controls, we found a negative correlation between PEs and left temporal cortex RCBF and a positive correlation between CR and left frontobasal and overall left frontal cortexes RCBF.

**Conclusions.** The severity of PE is associated to higher right parietal-occipital activity in patients with schizophrenia. CR in the WCST are associated to higher left frontal activity in controls but not in patients. Probably, there is a RCBF redistribution pattern related to the typical perseveration of schizophrenia which might constitute a phenotypic marker of the illness observable by functional neuroimaging techniques.

**Key words:** Schizophrenia. *Wisconsin Card Sorting Test*. Perseveration. Prefrontal cortex. Neuroimage. Regional cortical blood flow.

Trabajo realizado con ayuda de una beca del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. Presentado como comunicación de nuevas investigaciones en el Congreso de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA). Philadelphia, PA, May 22, 2002, NR 359.

Correspondencia:  
 Felipe Ortuño Sánchez-Pedreño  
 Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica  
 Clínica Universitaria  
 Universidad de Navarra  
 Av. Pío XII, 36  
 31008 Pamplona  
 Correo electrónico: fortunoes@unav.es

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los trabajos publicados actualmente subrayan la conjunción de factores genéticos y ambientales en la etiología de la esquizofrenia<sup>1,2</sup>. La hipótesis del neurodesarrollo propone que pequeñas agresiones sucedidas durante las etapas intrauterina o perinatal podrían motivar una desviación del proceso normal de desarrollo neurológico que culminara más adelante en un cuadro psicótico<sup>3-5</sup>. Estas pequeñas lesiones cerebrales y la desviación del desarrollo consecuente podrían causar disfunciones neuropsicológicas que representarían marcadores fenotípicos o indicadores de vulnerabilidad a la esquizofrenia<sup>6-8</sup>, que incluso podrían estar presentes en familiares no enfermos. La llegada de las técnicas de neuroimagen funcional cerebral aportó la posibilidad de encontrar el sustrato neurológico de estas posibles alteraciones cognitivas. En 1994, Catafau et al.<sup>9</sup> observaron mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) signos de hipofrontalidad e hipotemporalidad en pacientes con esquizofrenia en situación de reposo. En 1997, Sabri et al.<sup>10</sup> propusieron dos tipos de hipofrontalidad característicos de la esquizofrenia: uno en el que se apreciaba un flujo sanguíneocortical relativo (RCBF) reducido en el área prefrontal en condiciones basales (reposo) y otro que se caracterizaba por un fallo relativo en la activación de la corteza prefrontal al ejecutar una tarea cognitiva (en comparación con el reposo)<sup>11</sup>. En 1998, Parellada et al.<sup>12</sup> replicaron este segundo tipo de hipofrontalidad en pacientes jóvenes no tratados farmacológicamente durante un brote psicótico agudo y observaron un fallo en la activación de las regiones frontales durante la ejecución del *Wisconsin Card Sorting Test*, sin que presentaran una reducción del flujo del área frontal en reposo. Por otro lado, Saoud et al. en 2000<sup>13</sup> encontraron que tanto un grupo de pacientes con esquizofrenia como sus familiares presentaban una mayor proporción de errores perseverativos (PE) que los controles al realizar el WCST. En 2001, Ismail et al.<sup>14</sup>, tratando de replicar el estudio anterior, encontraron que los PE fueron más frecuentes sólo en el grupo de pacientes.

Hoff y Kremen en 2002<sup>15</sup> propusieron que la mayor parte de los pacientes con esquizofrenia y muchos de sus familiares presentan algún grado de afectación en sus funciones de atención, ejecución, memoria declarativa y fluidez verbal.

En el presente trabajo comparamos el perfil característico de la ejecución del WCST de pacientes y controles. Posteriormente analizamos la posible asociación existente entre el RCBF y los resultados del WCST, es decir, tratamos de encontrar el patrón de RCBF que se asociaba a aciertos y errores, con énfasis especial en el error de tipo perseverativo, que es probablemente el más específico de la esquizofrenia, e incluso ha sido propuesto como marcador de rasgo de dicho trastorno<sup>3,7</sup>. Incluimos el análisis de regiones no frontales que pudieran estar implicadas en la red de circuitos cerebrales que se activa durante la realización de una tarea cognitiva de tipo ejecutivo como el WCST<sup>16</sup>. Nuestra hipótesis era que existían diferencias entre pacientes con

esquizofrenia y sujetos sin la enfermedad, en cuanto a los patrones característicos, tanto de la ejecución de la prueba<sup>15</sup> como del RCBF de las regiones implicadas en dicha ejecución y que no incluyera únicamente el área prefrontal<sup>17</sup>. Estas diferencias podrían constituir un marcador fenotípico de la esquizofrenia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Sujetos

Los criterios de inclusión común a ambos grupos fueron: tener una edad comprendida entre los 18 y 60 años, no encontrarse en período de gestación o lactancia, no presentar historia previa de dependencia o abstinencia de sustancias, ni reciente de intoxicación (últimos 6 meses) y no presentar otra enfermedad en el momento del estudio. Tanto los pacientes como los controles fueron reclutados voluntariamente y sin remuneración y en todos los casos el consentimiento informado fue firmado por el propio participante.

El grupo de pacientes lo constituían 18 sujetos diestros<sup>18</sup> (edad: 25,61 años; DE: 6,18) que acudieron a nuestra unidad para estudio diagnóstico o tratamiento de un cuadro diagnosticado de esquizofrenia por dos miembros independientes del equipo médico. Se consideraron criterios de exclusión en este grupo presentar un cociente intelectual menor de 85 en la prueba de Raven (inferior al percentil 15, aproximadamente), por posibles dificultades en la comprensión del WCST, y haber sido diagnosticado en algún momento de otro trastorno mental distinto de esquizofrenia.

El grupo control estaba formado por 13 sujetos diestros (edad: 27,92 años; DE: 6,95) sin patología psiquiátrica evidente en el momento del estudio y sin antecedentes psiquiátricos, neurológicos, personales familiares. Fueron reclutados entre el personal de nuestro centro, excluyéndose aquellos que presentaban un cociente intelectual inferior a 85 según la prueba de Raven (inferior al percentil 15 aproximadamente) por las razones expuestas en el párrafo anterior.

En el momento del estudio, 3 pacientes no recibían tratamiento antipsicótico alguno, mientras 15 seguían tratamiento con un antipsicótico atípico: 8 con risperidona, 4 con olanzapina y 3 con clozapina. La media de ingresos en unidades de hospitalización aguda psiquiátrica en los pacientes era de 2,1 (DE: 2). No se encontraron diferencias significativas en la edad de los dos grupos (tablas 1 y 2).

### Material

#### Diagnóstico

Para ser aceptado en el estudio los pacientes debían cumplir los criterios diagnósticos tanto de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial

Tabla 1		Descripción de las muestras				
Género	Frecuencia	%				
<b>Controles</b>						
Varones	9	69,2				
Mujeres	4	30,8				
Total	13	100				
<b>Pacientes</b>						
Varones	16	88,9				
Mujeres	2	11,1				
Total	18	100				
	N	Mín	Máx	Media	DE	
<b>Controles</b>						
Edad	13	22	46	27,92	6,95	
<b>Pacientes</b>						
Edad	18	18	41	25,61	6,18	

de la Salud (CIE-10) como del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría. La evaluación se llevó a cabo por dos miembros independientes del equipo médico que utilizaron una entrevista semiestructurada que incluía los criterios diagnósticos de ambas clasificaciones, además de la versión española de la Escala para los Síndromes Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS)<sup>19,20</sup> y el sistema del Protocolo de la Asociación para la Metodología y Documentación en Psiquiatría (AMDP)<sup>21-23</sup>.

### SPECT

Para el estudio de neuroimagen funcional utilizamos SPECT. Las imágenes se tomaron mediante una gamma-cámara (Sie-

mens, Orbiter 75) equipada con un colimador astigmático (Neurofocal, Siemens) tras haber inyectado a los participantes un trazador de perfusión hexametil-propilen-amino-oxima marcado con tecnecio 99 metaestable (<sup>99m</sup>Tc-HMPAO). La dosis administrada fue de 740-1.110 Mbq (13,32 MBq/kg de peso) <sup>99m</sup>Tc-HMPAO inyectada de forma endovenosa.

### WCST

Para explorar la función ejecutiva utilizamos el Test de Ordenamiento de Cartas de Wisconsin (WCST).

### Método

#### Procedimiento de la SPECT

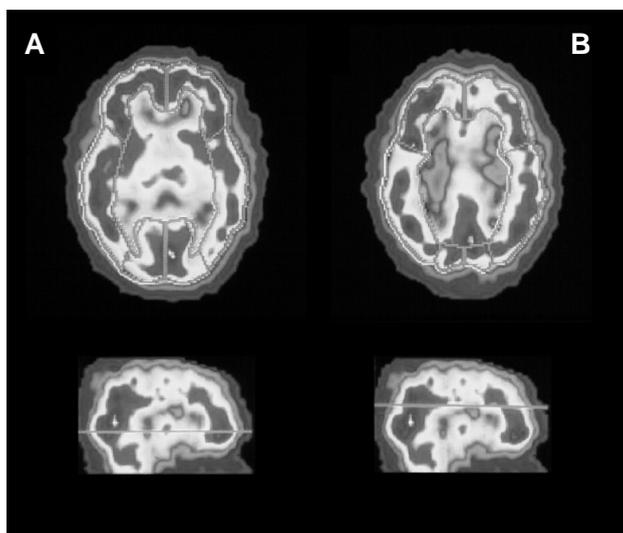
Parte del procedimiento, así como la referencia a las condiciones de reposo y activación aparecen explicadas en otra publicación de nuestro grupo<sup>24</sup>. La tomografía comenzó 30 min después de la inyección intravenosa de 20-30 mCi de <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. Se tomaron 128 imágenes, a unos 10 s por imagen, en una matriz de 128×128 y con un tamaño de píxel de 3,3 mm (FWHM sobre 8-10 mm)<sup>25</sup>. El trazador fue inyectado después de que cada sujeto hubiera conseguido cinco respuestas correctas consecutivas en el WCST, lo que indicaba que había entendido la mecánica de la ejecución de la prueba. El test terminaba cuando el individuo completaba un total de 128 cartas. El proceso de reconstrucción de las imágenes de SPECT incluyó una corrección por atenuación de Chang. Posteriormente se definió la línea frontooccipital como aquella que unía el polo frontal inferior con el polo occipital inferior en un corte medio sagital. A partir de ella se realizaron dos cortes paralelos: uno de 6,6 mm y otro de 26,4 mm por encima de la citada línea frontooccipital. Se eligió ésta por su fiabilidad y por la dificultad de definir, mediante SPECT, la línea utilizada comúnmente como referencia, es decir, la que une la comisura anterior con la posterior. De esta forma fueron delimitadas cinco regiones bilateralmente de acuerdo con el atlas estereotáxico de Talairach y Tournoux<sup>26</sup>: frontobasal, temporal y occipital en el nivel inferior; prefrontal y parietal en el nivel superior (fig. 1).

Se halló la media de cuentas por píxel tras tres cortes consecutivos de 1 píxel de grosor en cada región. La actividad regional fue normalizada en relación a la actividad global de toda la corteza cerebral para obtener el RCBF.

#### Evaluación del WCST

La ejecución de la prueba fue evaluada siguiendo las recomendaciones del manual del WCST en su versión larga<sup>27</sup>. Prestamos especial atención a las dimensiones «correcto-incorreto» y «perseverativo-no perseverativo» de la prueba. El total de respuestas correctas (una medida que refleja la capacidad del sujeto de realizar tareas cambiantes) fue utilizado como parámetro representativo de la realización correcta (CR). Durante la ejecución del WCST utilizamos un

Tabla 2		Edad. Comparación de medias entre muestras. No se observan diferencias significativas en la edad de ambos grupos				
Edad	Levene		Test de Student (t)			
	F	Sign.	T	Sign. (bilateral)	Media de la diferencia	Intervalo de confianza 95%
	0,073	0,788	0,976	0,337	2,31	-2,53 7,16



**Figura 1** Descripción visual de las regiones cerebrales escogidas y los cortes practicados para el análisis de SPECT.

sistema de *feed-back* por parte del examinador, según el cual cada respuesta fue evaluada como correcta o incorrecta. Los sujetos actuaban entonces en consecuencia y, dependiendo de su tipo de respuesta posterior, se puntuaba la dimensión perseverativa de las mismas. El número total de PE fue utilizado como medida de perseveración, pues refleja la dificultad del sujeto para cambiar el planteamiento de la respuesta ante una circunstancia de aparición súbita.

#### Análisis estadístico

Los resultados se analizaron mediante el programa SPSS versión 10.0 para Windows. El ajuste a la distribución normal se verificó mediante el test de Shapiro-Wilk.

La comparación entre los PE de pacientes y controles se llevó a cabo a través del test de la U de Mann Withney (tabla 3).

La posible asociación entre las respuestas y el RCBF fue estudiada mediante el test de correlación de Spearman ( $r_s$ ) o el de la  $r$  de Pearson en función de la asociación de las variables comparadas a la distribución normal (tablas 4 y 5).

## RESULTADOS

- Los pacientes cometieron más PE que los controles ( $p = 0,005$ ) (tabla 3).
- No se encontraron diferencias significativas entre las CR de pacientes y controles (tabla 3).
- En pacientes observamos una correlación marcada ( $r: 0,65$ ;  $p = 0,004$ ) entre PE y RCBF occipital derecho en activación (tabla 4).

Tabla 3			
Respuestas correctas (CR) y errores perseverativos (PE). Comparación de medias entre el grupo de pacientes y el de controles			
Student <i>t</i> test	N	<i>t</i>	Sign. (bilateral)
RC totales			
Controles	13	0,128	0,899
Pacientes	18		
Mann-Whitney U test	N	U	Sign. (bilateral)
RC totales			
Controles	13	93.000	0,336
Pacientes	18		
EP totales			
Controles	13	47.500	0,005**
Pacientes	18		

- En controles, el PE se correlacionó negativamente de forma moderada con el RCBF de la región temporal izquierda en activación ( $r: -0,57$ ;  $p = 0,042$ ) (tabla 4) y temporal derecha en reposo ( $r: -0,66$ ;  $p = 0,014$ ) (tabla 5).
- En controles, las CR se correlacionaron moderadamente con el RCBF del área frontobasal izquierda en reposo ( $r: 0,58$ ;  $p = 0,039$ ) (tabla 5) y marcadamente con el RCBF de la regiones frontobasal izquierda ( $r: 0,87$ ;  $p < 0,0001$ ) y frontal global izquierda ( $r: 0,64$ ;  $p = 0,017$ ) en activación (tabla 4). Además, las CR se correlacionaron inversamente de forma importante con el RCBF de la región parietal derecha en activación ( $r: -0,80$ ;  $p = 0,001$ ) (tabla 4).

## DISCUSIÓN

En la organización semiológica de la esquizofrenia el PE constituye uno de los síntomas fundamentales y más específicos de la enfermedad<sup>28,29</sup>.

En el presente trabajo postulamos que este PE típico de la esquizofrenia podría estar en relación con pequeñas lesiones cerebrales que afectaran a la conexión entre las distintas regiones y que, por tanto, se asociara a un patrón de perfusión cerebral distinto al de los sujetos sin la enfermedad<sup>6</sup>. Nos basamos en trabajos previos que sugerían la presencia de lesiones cerebrales mínimas que no llegan a causar epilepsia o retraso mental, pero que resultan suficientes como para provocar disfunciones neuropsicológicas en los comienzos de la edad adulta<sup>4,12,30</sup>. De estas disfunciones podrían derivarse síntomas específicos que tuvieran un correlato neurológico con perfiles determinados del RCBF<sup>14</sup>. Así

Tabla 4 Correlaciones entre RCBF y CR/PE en activación (realizando el WCST) entre pacientes y controles

Activación (WCST)	Controles (n = 13)				Pacientes (n = 18)			
	Respuestas correctas (CR) totales		Errores perseverativos (PE) totales		Respuestas correctas (CR) totales		Errores perseverativos (PE) totales	
	Correlación de Pearson		Correlación de Spearman		Correlación de Pearson		Correlación de Spearman	
Regiones	r	Sign. (p)	Rho	Sign. (p)	r	Sign. (p)	Rho	Sign. (p)
Frontobasal derecha	0,49	0,086	0,03	0,932	0,24	0,346	-0,38	0,116
Frontobasal izquierda	0,87	0,000**	0,16	0,594	0,15	0,544	-0,25	0,319
Prefrontal derecha	0,05	0,869	0,41	0,159	0,23	0,358	0,15	0,550
Prefrontal izquierda	0,20	0,515	-0,13	0,672	0,10	0,677	-0,22	0,385
Temporal derecha	0,12	0,693	-0,14	0,659	0,14	0,570	-0,09	0,723
Temporal izquierda	0,44	0,130	-0,57	0,042*	0,04	0,874	0,04	0,874
Parietal derecha	-0,80	0,001**	0,20	0,502	-0,18	0,485	0,42	0,082
Parietal izquierda	-0,50	0,083	-0,19	0,538	-0,35	0,155	0,03	0,916
Occipital derecha	-0,11	0,717	0,28	0,355	-0,43	0,072	0,65	0,004**
Occipital izquierda	0,08	0,797	0,23	0,450	-0,09	0,721	0,28	0,257
Frontal total derecha (RFB+RPF)	0,35	0,239	0,23	0,439	0,30	0,218	-0,33	0,186
Frontal total izquierda (LFB+LPF)	0,64	0,017*	0,10	0,739	0,28	0,26	-0,43	0,075

pues, inicialmente nos propusimos demostrar que el grupo de pacientes cometía significativamente más PE que el grupo control para, posteriormente, buscar una asociación coherente entre esos PE y su neuroimagen funcional. Nos parecía igualmente interesante estudiar el patrón de RCBF que se asociaba a los PE en sujetos sin esquizofrenia. Finalmente quisimos comprobar si el patrón de RCBF asociado a las CR en los controles difería del observado en pacientes, lo que sugeriría una distribución diferente en la actividad de las regiones implicadas en la ejecución de la misma tarea cognitiva.

#### *Los errores perseverativos resultaron significativamente más frecuentes en pacientes que en controles*

La perseveración ha sido sugerida como un síntoma central de la esquizofrenia<sup>1,2</sup>. Nuestro trabajo evidencia que las respuestas perseverativas caracterizan al grupo de pacientes con la enfermedad y les diferencia de los sujetos sanos.

#### *Errores perseverativos*

##### En los pacientes

En nuestro trabajo, los PE de los pacientes se asociaron a la actividad de la corteza occipital derecha. Las cortezas occipital y parietal derechas se asocian a funciones relacionadas con el espacio y la atención. Su activación parece estar

relacionada con la atención selectiva hacia un estímulo concreto sin prestar atención al contexto, lo que nos conduce a pensar que los pacientes puedan tener deteriorada la habilidad para desconectar de un estímulo concreto y cambiar a otro, lo que podría traducirse en perseveración. En el presente estudio observamos dos hechos significativos en relación con la perseveración: que el grupo de pacientes no conseguía incrementar el RCBF del área frontal izquierda durante la ejecución del WCST (relacionada con la inhibición de la perseveración), lo que si ocurría en el grupo control, y por otro lado, que presentaban una actividad elevada en el área occipital derecha e incluso parietal derecha en activación (Spearman  $r = 0,420$ ;  $p = 0,082$ ). Estos hechos sugieren, por un lado, cierta incapacidad para inhibir la perseveración y, por otro, como comentamos antes, una tendencia exagerada a mantener la atención en un estímulo concreto a pesar de ser avisados de que no es el correcto.

La baja actividad del área prefrontal izquierda supone una mayor facilidad de distracción, cambiando de una actividad a otra de acuerdo con la novedad de cada estímulo, más que siguiendo un plan previamente diseñado, con falta de previsión y ambición. Esto podría explicar las dificultades de los pacientes para mantener los criterios que se les van dando al iniciar el WCST tras unos minutos. Por otro lado, una vez que han conseguido fijar un criterio y mantener su atención en él les cuesta mucho cambiar a otro criterio, a pesar de que se les informe de que el previo era erróneo (actividad elevada en el área occipitoparietal derecha).

Tabla 5 Correlaciones entre RCBF y CR/PE en reposo tanto en pacientes como en controles

Reposo	Controles (n = 13)				Pacientes (n = 18)			
	Respuestas correctas (CR) totales		Errores perseverativos (PE) totales		Respuestas correctas (CR) totales		Errores perseverativos (PE) totales	
	Correlación de Pearson		Correlación de Spearman		Correlación de Pearson		Correlación de Spearman	
Regiones	r	Sign. (p)	Rho	Sign. (p)	r	Sign. (p)	Rho	Sign. (p)
Frontobasal derecha	0,55	0,054	0,05	0,879	0,04	0,876	-0,15	0,559
Frontobasal izquierda	0,58	0,039*	0,07	0,822	-0,07	0,788	-0,16	0,512
Prefrontal derecha	-0,23	0,456	0,24	0,423	0,12	0,640	-0,11	0,668
Prefrontal izquierda	0,10	0,740	0,53	0,065	0,03	0,918	-0,07	0,794
Temporal derecha	0,39	0,183	-0,66	0,014*	0,24	0,344	-0,16	0,515
Temporal izquierda	-0,17	0,568	-0,34	0,255	-0,18	0,473	0,36	0,144
Parietal derecha	-0,51	0,077	-0,08	0,794	0,23	0,352	-0,06	0,804
Parietal izquierda	-0,27	0,370	-0,14	0,646	-0,27	0,271	0,26	0,289
Occipital derecha	-0,07	0,816	0,23	0,456	0,10	0,690	-0,05	0,829
Occipital izquierda	-0,19	0,539	0,17	0,575	-0,10	0,691	0,44	0,066
Frontal derecha total (RFB+RPF)	0,37	0,214	0,04	0,893	0,07	0,774	-0,13	0,601
Frontal izquierda total (LFB+LPF)	0,48	0,099	0,23	0,456	-0,03	0,913	-0,14	0,590

### En los controles

Cuando un sujeto sano persevera (en nuestro estudio, cometiendo PE) la región temporal izquierda muestra un decremento de su actividad respecto al reposo<sup>17</sup>, lo que podría explicar dificultades en la planificación de una tarea compleja como el WCST.

### Respuestas correctas

No encontramos diferencias significativas entre las CR de pacientes y controles.

En este estudio, las CR de los controles se asocian a un incremento de la actividad de la corteza frontobasal izquierda. Estudios previos al nuestro ya habían evidenciado que un incremento de la actividad de esta región cerebral estaba implicado en la inhibición de conductas perseverativas: «personas con lesiones en la corteza orbital perseveran en su conducta y exhiben una mermada capacidad para alcanzar estrategias adecuadas en respuesta a tareas cambiantes»<sup>31</sup>. Esta área también se asocia clásicamente a aspectos afectivos y emocionales del entorno y el fracaso a la hora de incrementar su actividad durante la realización del WCST podría ser reflejo del aplanamiento afectivo propio de los pacientes con esquizofrenia.

El modelo de hipofrontalidad definido por Sabri et al. en 1997<sup>10</sup> como la incapacidad de los pacientes para aumentar

la actividad de la corteza frontal durante la ejecución del WCST se evidencia claramente en nuestro estudio. Aunque el área prefrontal es la región más específicamente implicada en la realización de tareas cognitivas<sup>32</sup>, no hemos encontrado el incremento que cabría esperar en la actividad de esta área durante las CR en sujetos sin enfermedad. Sin embargo, si evidenciamos la asociación de las CR a un incremento del RCBF de la corteza frontal global izquierda (que incluye la frontobasal y la prefrontal) de controles en activación. Las cortezas frontal y temporal izquierdas están implicadas en procesos de planificación y monitorización<sup>31</sup> de la conducta. En una tarea compleja como la ejecución correcta del WCST, que requiere una planificación y monitorización adecuadas, lo esperable es que el área frontal incremente su actividad en sujetos sin la enfermedad<sup>33</sup>, tal como sucede en los controles de nuestro estudio.

Las CR de los controles se asociaron a una baja actividad de la región parietal derecha, en contraste con el patrón típico de los pacientes cuando cometen PE.

### Diferencias globales entre controles y pacientes durante la realización del WCST

Durante la realización del WCST los controles implicaban preferentemente a la mitad izquierda del cerebro, tanto en CR (corteza frontobasal izquierda) como al cometer PE (correlación inversa con el RCBF de la corteza temporal iz-

quiera). Por el contrario, al cometer PE los pacientes incrementaban principalmente el RCBF de la mitad derecha de su cerebro (corteza occipital derecha). Este hecho podría estar relacionado con la preferencia manual y los procesos de lateralización atípica observados en la esquizofrenia. Estudios futuros deberían profundizar en esta circunstancia, lo que aclararía la red de conexiones cerebrales implicada en los procesos que tienen lugar en estos pacientes<sup>34</sup> y que parecen diferir de los que suceden en sujetos sin la enfermedad.

### Limitaciones metodológicas

Este estudio presenta varias limitaciones metodológicas que pasamos a exponer:

- Debido a la limitada definición anatómica de la SPECT habría sido más adecuado utilizar otros métodos de neuroimagen cerebral como la tomografía por emisión de positrones o la resonancia magnética funcional, de los que no disponíamos en el momento del estudio<sup>35</sup>. No obstante, la mayoría de los trabajos publicados hasta ese momento en relación con este tema, cuyos resultados nos han inspirado y en algún caso hemos aspirado a replicar, habían sido realizados mediante SPECT cerebral<sup>9-12</sup>. Teniendo en cuenta esas limitaciones seleccionamos regiones anatómicas dotadas de una clara significación funcional y que pudieran ser definidas fácilmente en la imagen de SPECT.
- En nuestro estudio existía una proporción importante de pacientes que recibían, o habían recibido en algún momento, tratamiento con antipsicóticos atípicos. Esta circunstancia viene determinada por la dificultad real, práctica y ética que existe para encontrar pacientes con un cuadro psicótico que acepten participar voluntariamente en un estudio sin haber sido antes medicados.

Estudios previos han demostrado que el tratamiento con risperidona y clozapina en pacientes con esquizofrenia puede producir variaciones en la perfusión cortical de las áreas temporal y frontal en situación de reposo<sup>16,34</sup>. Además, los pacientes con esquizofrenia pueden mejorar sus rendimientos iniciales en el WCST tras haber sido tratados con antipsicóticos atípicos<sup>36</sup>, y esto podría tener una traducción en sus patrones de RCBF. En esa línea han sido descritas pequeñas mejoras del síntoma perseveración a largo plazo tras un tratamiento antipsicótico<sup>37</sup>. Por otro lado, los nuevos antipsicóticos parecen presentar un efecto mínimo sobre los síntomas negativos de la enfermedad<sup>38,39</sup>.

En nuestro estudio es posible que el tratamiento con antipsicóticos atípicos influyera en una mejor realización del WCST por parte de los pacientes, y, de hecho, únicamente encontramos diferencias significativas entre pacientes y controles en la frecuencia de PE, lo que, por las características de la enfermedad,

era esperable y constituye una diferencia cualitativa más que una diferencia en el rendimiento global. Si esto fuera así podríamos suponer que sin tratamiento las diferencias habrían sido incluso más evidentes. La clozapina ha demostrado su capacidad para equiparar las respuestas de los pacientes en pruebas neurocognitivas a las de los controles, demostrando en los primeros un mayor efecto *negative priming* que en pacientes no tratados o en tratamiento con antipsicóticos clásicos<sup>40,41</sup>, lo que incluso otorgaría mayor peso a las diferencias que nuestro grupo ha encontrado.

El hecho de utilizar valores relativos de RCBF reduciría el posible efecto de la medicación sobre los patrones de RCBF, ya que las comparaciones son de cada sujeto consigo mismo.

Nuestros pacientes mostraron significativamente más PE y a partir de ese dato nosotros tratamos de encontrar el correlato neurofisiológico del flujo sanguíneo de dicho síntoma, que estuvo presente incluso en pacientes que estaban siendo tratados con un antipsicótico atípico. Los próximos estudios deberán plantearse si el tratamiento con este tipo de fármacos puede modificar los patrones de RCBF y, en caso afirmativo, si esta modificación implicaría una reducción de los patrones asociados a los PE y/o una mejoría en los patrones de CR.

- Estudios previos realizados en este campo no habían tenido en cuenta el factor de las múltiples comparaciones que, por su propia naturaleza, conllevan los estudios de neuroimagen funcional. Para abordar este posible problema algunos investigadores han propuesto el ajuste de Bonferroni. La posible utilización de este ajuste plantea pros y contras en los trabajos de neuroimagen y por ello fue discutida en el diseño de nuestro estudio. Finalmente decidimos no utilizar el ajuste de Bonferroni en el análisis estadístico y para ello nos basamos en artículos previos que sugieren que este método puede llegar a ser perjudicial porque, al ser demasiado estricto, podría eliminar activaciones verdaderas en un modelo humano. Consideramos que habría sido una limitación mayor aplicar el ajuste porque los trabajos de neuroimagen funcional requieren un gran número de pruebas estadísticas y su aplicación podría generar muchos falsos positivos y falsos negativos, lo que nos privaría de hallazgos coherentes y de valiosa significación clínica<sup>42,43</sup>. Estos autores consideran que la mejor forma de abordar la dificultad de las múltiples comparaciones es una detallada descripción del paradigma y la significación estadística utilizados, razonando con claridad el porqué de su utilización y aportando una explicación coherente de los resultados esperados<sup>44</sup>. Nuestro análisis está basado en la experiencia clínica y los hallazgos de estudios previos, y nuestros objetivos e hipótesis de trabajo han sido claramente definidos, por lo que consideramos que

los resultados obtenidos constituyen una aportación importante, de significación científica evidente, a pesar de limitaciones metodológicas difícilmente evitables que, sin embargo, deben ser expuestas por los autores y consideradas por los lectores al interpretar los resultados. Estos resultados pueden y, en nuestra humilde opinión, deben constituir una referencia aconsejable para futuras investigaciones y aportar nuevas vías al estudio de la psicopatología de la esquizofrenia.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con esquizofrenia cometen más PE que los sujetos sin la enfermedad.

La perseveración es una característica diferencial y específica de esta enfermedad.

Los PE de los pacientes tienen un correlato neurológico funcional concreto, caracterizado por una lateralización derecha (diferente a la de los sujetos sin la enfermedad), con predominio de regiones caudales del cerebro (parietooccipitales). La no comisión de estos errores podría estar relacionada con procesos atencionales cuyo sustrato neurológico serían las áreas más rostrales e izquierdas del cerebro en sujetos sanos (especialmente la región frontobasal). Los sujetos con esquizofrenia podrían tener afectada esta capacidad, lo que incrementaría su perseveración.

Estos hallazgos podrían estar reflejando una redistribución de la actividad cortical relacionada con la perseveración en la esquizofrenia. Este patrón característico podría ser utilizado como marcador del fenotipo propio de la esquizofrenia y sería fácilmente detectable a través de una correlación entre los datos de un estudio semicuantitativo mediante SPECT y los obtenidos en la ejecución de un WCST.

## BIBLIOGRAFÍA

- Egan MF, Hyde TM, Bonomo JB, Mattay VS, Bigelow LB, Goldberg TE, et al. Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1827-34.
- Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM, et al. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:98-107.
- Fearon P, O'Connell P, Frangou S, Aquino P, Nosarti C, Allin M, et al. Brain volumes in adult survivors of very low birth weight: a sibling-controlled study. *Pediatrics* 2004;114:367-71.
- Allin M, Henderson M, Suckling J, Nosarti C, Rushe T, Fearon P, et al. Effects of very low birthweight on brain structure in adulthood. *Develop Med Child Neurol* 2004;46: 46-53.
- Allin M, Matsumoto H, Santhouse AM, Nosarti C, AlAsady MH, Stewart AL, et al. Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. *Brain* 2001; 124:60-6.
- Meyer-Lindenberg A, Poline JB, Kohn PD, Holt JL, Egan MF, Weinberger DR, et al. Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1809-17.
- Maier W, Franke P, Hain C, Kopp B, Rist F. Neuropsychological indicators of the vulnerability to schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16:703-15.
- Franke P, Maier W, Hain C, Klingler T. Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res* 1992;6:243-9.
- 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 Nucl Med* 1994;35:935-41.
- Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 1997;349:1735-9.
- Ortuño F, Moreno-Íñiguez M, Millán M, Soutullo CA, Bonelli RM. Cortical blood flow during rest and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia. Accepted in December 2, 2005 for publication in *Wien Med Wochenschr*.
- Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, et al. Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Res* 1994;55: 131-9.
- Saoud M, d'Amato T, Gutknecht C, Triboulet P, Bertaud JP, Marie-Cardine M, et al. Neuropsychological deficit in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26:893-902.
- Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Neurodevelopmental origins of tardive dyskinesia in schizophrenia patients and their siblings. *Schizophr Bull* 2001;27:629-41.
- Hoff y Kremen. Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition? *Curr Opin Psychiatry* 2002;15:43-8.
- Berman I, Merson A, Sison C, et al. Regional cerebral blood flow changes associated with risperidone treatment in elderly schizophrenia patients: a pilot study. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:95-100.
- Tien AY, Schlaepfer TE, Orr W, Pearlson GD. SPECT brain blood flow changes with continuous ligand infusion during previously learned WCST performance. *Psychiatry Res* 1998;82:47-52.
- Annet M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychology* 1974;61:303-21.
- Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Rating Manual. *Soc Behav Sci Docum* 1984;17:28-9.
- Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994;53:31-40.
- Winterer G, Dorn H, Herrmann WM, Gallhofer B, Bauer U, Heegerl U, et al. The AMDP modules I-IV: recommendations for a standardized acquisition of EEG data in psychiatry. *Association for Methodology and Documentation in Psychiatry. Neuropsychobiology* 1997;36:100-6.
- López-Ibor JJ. El sistema AMDP. Protocolo de la Asociación para la Metodología y Documentación en Psiquiatría. Madrid: Garsi, 1980.
- Sánchez Blanque A, Bobon D, Lozano Soriano I, Lusilla Palacios P. Spanish Adaptation and Validation of an Anxiety Scale derived from the AMDP (AMDP-AT) System: Adaptation and Convergent Validity. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afin* 1989; 17:139-9.

24. Moreno-Íñiguez M, Ortuño F, Bonelli R, Arbizu J, Millán M, Soutullo C, et al. Estudio del flujo sanguíneo cerebral regional (FJCR) mediante SPECT en reposo y activación con el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento o tratados con neurolépticos atípicos. *Actas Esp Psiquiatr* 2005;33:343-51.
25. Moore SC, Kouris K, Cullum I. Collimator design for single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1992;19:138-50.
26. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of human brain 2. Stuttgart: Thieme 1998.
27. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa: Psychological Assessments Resources, 1993.
28. López-Ibor MI, López-Ibor JJ Jr, Ayuso-Gutiérrez JL. Neuroimagen y síntomas fundamentales en esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afin* 1996; 1:25-8.
29. López-Ibor MI, López-Ibor JJ, Ayuso Gutiérrez JL. Neuroimaging and basic symptoms of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28:1-4.
30. Bergsneider M, Hovda DA, McArthur DL, Etchepare M, Huang SC, Sehati N, et al. Metabolic recovery following human traumatic brain injury based on FDG-PET: time course and relationship to neurological disability. *J Head Trauma Rehab* 2001;16:135-48.
31. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implication for the cognitive emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11:240-9.
32. Estévez A, Calvo MG. Working memory capacity and time course of predictive inferences. *Memory* 2000;8:51-61.
33. Volz HP, Rzanny R, Rossgger G, Hubner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, et al. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the dorsolateral prefrontal region in schizophrenics-a study including 50 patients and 36 controls. *Biol Psychiatry* 1998;44:399-404.
34. Satz P, Green MF. Atypical handedness in schizophrenia: some methodological and theoretical issues. *Schizophr Bull* 1999;25:63-78.
35. Ortiz T, Fernández A, Maestu F, Martínez E, López-Ibor JJ Jr. Aplicaciones de la magnetoencefalografía en el estudio de la esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afin* 1999; 27:259-63.
36. Molina-Rodríguez-V, Montz-Andree-R, Pérez-Castejon-MJ. SPECT study of regional cerebral perfusion in neuroleptic-resistant schizophrenic patients who responded or did not respond to clozapine. *Am J Psychiatry* 1996;153:1343-6.
37. Meltzer D. Perspective and the measurement of costs and benefits for cost-effectiveness analysis in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl. 3):32-7.
38. Rossi A, Mancini F, Stratta P. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:40-3.
39. Perkins D, Lieberman J, Gu H, Tohen M, McEvoy J, Green A, et al. HGDH Research Group. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry* 2004; 185:18-24.
40. McQueen GM, Galway T, Goldberg JO, Tipper P. Impaired distractor inhibition in patients with schizophrenia on a negative priming task. *Psycholog Med* 2003;33:121-9.
41. Green M. Recent studies of the neurocognitive effects of second generation antipsychotic medications. *Curr Opin Psychiatry* 2002;15:25-9.
42. Huettel SA, Obembe OO, Song AW, Woldorff MG. The BOLD fMRI refractory effect is specific to stimulus attributes: evidence from a visual motion paradigm. *Neuroimage* 2004;23: 402-8.
43. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland: Sinauer Ass, 2004.
44. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998;316:1236-8.