

Contribución de la neuroimagen al diagnóstico y seguimiento de la Esquizofrenia: una breve revisión sistemática.

The neuroimaging contribution to the Schizophrenia diagnosis and monitoring: A brief Systematic Review.

Camilo Urzúa-Álvarez¹, Tomás Labbé-Atenas¹, Javiera Venegas-Bustos²

ABSTRACT

Introduction: Structural and functional neuroimaging in schizophrenia has gained strength in recent years, so this review aims to describe neuroimaging findings that contribute to the physiopathological understanding, monitoring, and diagnosis of this pathology. **Methods:** A PubMed/Medline search was conducted for clinical studies addressing neuroimaging in schizophrenia. **Results:** The search yielded 2200 results, from which 13 studies were included, which provided findings, such as functional and structural alterations of the amygdala, which have shown to be associated with negative symptoms; morphometric reduction of the frontal region, alterations in the perfusion of the anterior cingulate gyrus and the lower-left parietal cortex, deregulation of the histone deacetylase enzyme, among others which translate clinically in neurocognitive deficits. **Conclusions:** This review provides an updated view on the findings of neuroimaging that can contribute to the understanding of the pathological mechanisms behind this psychotic disorder, its diagnostic usefulness, and its potential contribution to the prognosis and follow-up of this disease.

Keywords: Schizophrenia, neuroimaging, diagnostic, monitoring.
Rev. Chil Neuro-Psiquiat 2022; 60 (3); 325-336

Recibido: 15-04-2021

Aceptado: 25-08-2022

Fuentes de financiamiento: Los autores no recibieron financiamiento para el desarrollo de este artículo.

Contribuciones y conflictos declarados por los autores: Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta materia.

¹ Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile, Chile.

² Residente de Psiquiatría Adultos, Departamento de Psiquiatría Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia tiene una prevalencia un poco menor al 1% en la población mundial, aunque varía según la localización geográfica^(1,2). Se caracteriza por ser un trastorno psicótico de gran heterogeneidad sintomática, caracterizado por síntomas positivos, negativos y cognitivos. La patogenia de esta enfermedad comprende una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales que alteran el desarrollo temprano del cerebro, y condicionan sus adaptaciones biológicas a lo largo de la vida^(2,3). Aunque sus mecanismos subyacentes aún no se encuentran completamente dilucidados, la esquizofrenia se ha asociado a una alteración en la conectividad cerebral.

Los estudios de neuroimagen estructural y funcional en la esquizofrenia han sido frecuentes en los últimos años. Estudios de Resonancia Magnética (RM) tanto estructural (RMe) como funcional (RMf), Tomografía por Emisión de Positrones (PET), entre otros, han contribuido a estudiar las alteraciones neurobiológicas en el cerebro de estos pacientes. Así, se han objetivado volúmenes cerebrales anormales en sujetos desde el primer episodio psicótico, así como en cuadros de larga data (llamadas “esquizofrenias residuales o crónicas”)⁽⁴⁾. A medida que el trastorno progresa, la reducción del volumen cortical se acentúa, asociándose a deterioro de la función cognitiva.⁽⁵⁾

Por otro lado, el procesamiento anormal de la información se ha vinculado a síntomas positivos y negativos característicos de la esquizofrenia, en donde la neuroimagen funcional muestra una activación alterada en las estructuras corticales y subcorticales de los pacientes con esquizofrenia. Adicionalmente, se ha presumido que la conectividad de estas regiones también parece estar alterada y asociada a una activación anormal.⁽⁶⁾

Esta revisión sistemática tiene por objetivo describir hallazgos en la neuroimagen de personas con esquizofrenia que contribuyan al estudio de sus mecanismos neurodinámicos, y evaluar su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de esta patología.

MÉTODOS

Esta revisión sistemática se construyó en base a la directriz de reporte PRISMA.⁽⁷⁾

Criterios de elegibilidad

En esta revisión se incluyeron estudios observacionales y clínicos aleatorizados que estudiaran pacientes con esquizofrenia por medio de neuroimágenes, publicados en los últimos 10 años.

Por otro lado, se excluyeron aquellos artículos que tuvieran como población de interés a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas y/o que no utilizaran neuroimágenes.

Base de datos, búsqueda y selección de estudios

Se realizó una búsqueda avanzada por medio de la plataforma PubMed/Medline con los términos “*schizophrenia*”, “*neuroimaging*” y “*diagnostic biomarkers*” presentes en títulos y/o abstract de las publicaciones. La búsqueda inicial contempló todos aquellos estudios publicados entre el 15 de julio de 2010 y el 15 de julio de 2020, cuyos resultados se redujeron tras aplicar los filtros “*clinical study*”, “*observational study*”, “*randomized clinical trial*”, “*humans*” y “*10 years*”. Luego se analizaron los títulos y abstract de cada artículo filtrado con el fin de preseleccionar a aquellos que se encontraran en el foco de esta revisión. Tras el análisis del texto completo se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio previo a la inclusión final en esta revisión sistemática. Otros 12 artículos son citados en la medida que se requirió respaldo conceptual para la introducción, métodos y discusión.

Para poder describir hallazgos de la neuroimagen que contribuyan al estudio de los mecanismos neurodinámicos de la esquizofrenia se seleccionaron estudios clínicos que presentaran un análisis estadístico robusto que permitiera verificar que los hallazgos de la neuroimagen no se debieron al azar y que en segundo lugar tuvieran

una asociación clínica con la sintomatología del paciente. Por otro lado, para evaluar la utilidad de las neuroimágenes en el seguimiento de la patología se seleccionaron estudios clínicos que evaluaran los cambios neuroimagenológicos de pacientes esquizofrénicos sometidos a terapias (farmacológicas o no farmacológicas), verificando que estos cambios se correlacionaran de forma estadísticamente significativa con las imágenes. Por último, se buscó un estudio que evaluara la sensibilidad y especificidad de la técnica en dicho diagnóstico.

Riesgo de sesgo, presentación y análisis de datos

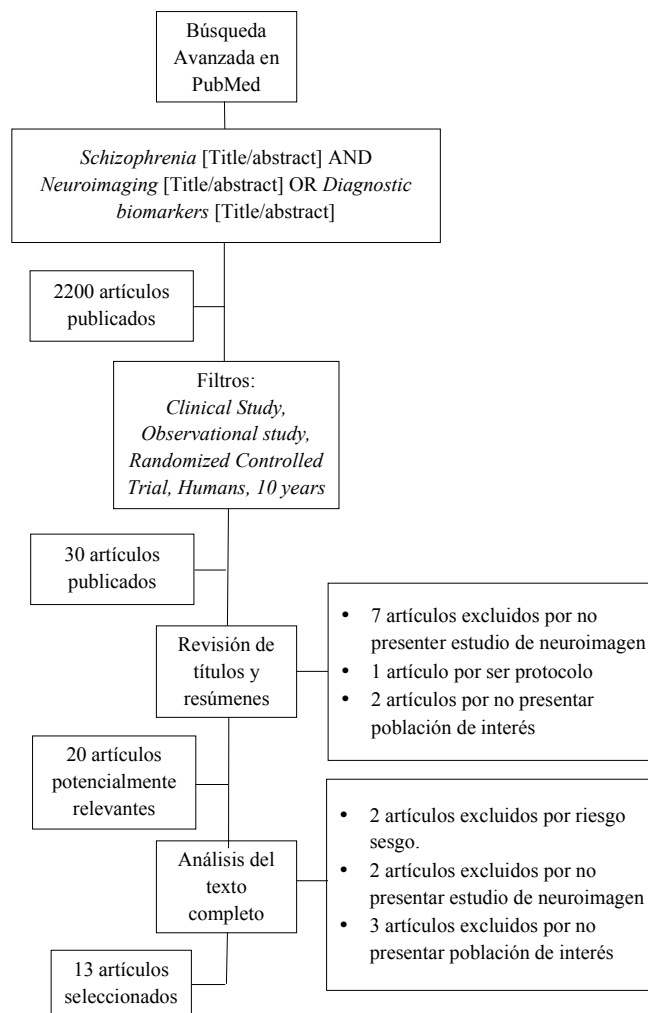
Para evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio preseleccionado se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane.

Los resultados de esta revisión sistemática son presentados en forma de tablas de resumen con los hallazgos imagenológicos de cada estudio, cuyo análisis y comparación con otras revisiones sistemáticas y meta-análisis fue netamente cualitativo.

Resultados

La búsqueda inicial dio lugar a 2200 resultados, los cuales se redujeron a 30 resultados tras aplicar los filtros antes mencionados. En función del análisis de títulos y abstracts, 20 publicaciones fueron preseleccionadas por encontrarse en el foco de este artículo. Tras el análisis del texto completo se descartaron 5 artículos por carecer de neuroimágenes en su metodología y/o no identificar a pacientes esquizofrénicos como población de interés. Se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio a nivel metodológico, y 2 artículos fueron descartados por sesgo de selección, de medición y de pérdida, quedando 13 artículos que fueron finalmente incluidos por su relevancia y atingencia al objetivo de esta revisión sistemática. De estos 13 artículos, 7 son estudios observacionales y 6 corresponden a ensayos clínicos aleatorizados. La estrategia de búsqueda con la posterior exclusión y selección de estudios se presenta por medio de un

Figura 1. Flujoograma de búsqueda y selección.



flujoograma en la **figura 1**.

Contribución de la neuroimagen al estudio de los mecanismos neuropatológicos subyacentes a la Esquizofrenia

Hallazgos estructurales

El estudio de neuroimágenes estructurales ha demostrado reducción en el volumen encefálico, inicialmente de forma localizada (ínsula, cíngulo, hipocampo, entre otros); sin embargo, con el paso del tiempo esta reducción volumétrica termina siendo generalizada. Se ha evidenciado una alteración estructural tanto en regiones corticales, como subcorticales y tractos de sustancia blanca,

en donde estudios como el de Morgan et al. 2019 han demostrado por medio del uso de Resonancia Magnética (RM) diferencias morfométricas significativas en 18 regiones corticales entre pacientes esquizofrénicos y controles, incluyendo disminución del volumen de las regiones frontal superior, frontal caudal, precentral, pars triangularis y temporal superior, así como mayor volumen en zonas áreas parietales y post centrales superiores.⁽⁸⁾

Por otro lado, se han asociado síntomas negativos de la esquizofrenia a alteraciones estructurales y funcionales de la amígdala. El estudio de Rahm et al. 2015 comparó a un grupo control con un grupo de pacientes con esquizofrenia, en donde se objetivó una correlación negativa entre el pensamiento estereotipado y el volumen de la amígdala derecha.⁽⁹⁾

También se han descrito cambios progresivos de la sustancia blanca, los cuales según un estudio de caso-control prospectivo llevado a cabo por Kraguljac et al. 2019 son cambios microestructurales, en donde por medio de Imágenes de tensor de difusión se encontró una reducción de la anisotropía fraccional en la sustancia blanca temporal medial izquierda en comparación a los controles ($p < 0,05$), mientras que la difusividad media aumentó en el área fusiforme y sustancia blanca del giro lingual en comparación a los controles.⁽¹⁰⁾

Hallazgos funcionales

Anteriormente se describieron alteraciones estructurales de la amígdala asociadas a los síntomas negativos de la esquizofrenia, pero también se han objetivado alteraciones funcionales de ésta. El estudio de Rahm et al. 2015, mencionado anteriormente, constató la existencia de una correlación negativa entre el embotamiento emocional y la activación neural en la amígdala izquierda durante el procesamiento de síntomas positivos (rasgos añadidos en el comportamiento del individuo como resultado del trastorno y que normalmente no se observan personas sanas, como: alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado, etc.), en pacientes

con esquizofrenia comparado a un grupo control.⁽⁹⁾

Otros estudios como el de Faget-Agius et al. 2017 evidenciaron que el uso de *Tomografía computarizada por emisión de fotón único cerebral (brain SPECT* en su sigla en inglés) muestra una asociación directa entre los niveles de funcionalidad de pacientes esquizofrénicos y la perfusión del giro del cíngulo anterior y la corteza parietal inferior izquierda, ambas áreas relacionadas con la regulación emocional y los síntomas negativos de esta enfermedad.⁽¹¹⁾

Se ha descrito que la esquizofrenia podría deberse a alteraciones de la conectividad cerebral afectando redes neuronales en diferentes niveles, siendo la *Default-Mode Network (DMN)* una de las redes más estudiadas. Recientemente, mediante el uso de *Amplitud fraccional de la fluctuación de baja frecuencia (fALFF)* se ha evidenciado una hiperactividad de la DMN en pacientes sin tratamiento previo con esquizofrenia paranoide en el primer episodio, esto como resultados de un esfuerzo compensatorio modulado por un proceso inflamatorio que tiene lugar en las fases iniciales de la enfermedad, lo que podría traducirse en una alteración de la actividad autorreferencial y reflexiva, así como de la atención a los estímulos internos y externos.⁽¹²⁾

En un estudio de caso-control llevado a cabo por Gilbert et al. 2019 se evidenció por medio de una *Tomografía por emisión de positrones (PET)* una menor expresión de la enzima histona deacetilasa en la corteza prefrontal dorsomedial y la circunvolución orbitofrontal, y una mayor expresión de dicha enzima en la sustancia blanca cerebral, en la protuberancia y en el cerebelo en comparación con los controles.⁽¹³⁾

En otro estudio de caso-control, Takeshi et al. 2010 mediante el uso de *Espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS* en su sigla en inglés), la cual midió la concentración de oxihemoglobina en diferentes áreas cerebrales de pacientes esquizofrénicos durante pruebas de fluidez de ideas (para evaluar pensamiento disgregado) y pruebas de fluidez de letras, mostrando un incremento significativo

de la concentración de esta en el área ventral de la corteza frontopolar ($p = 0,002$ a $0,036$) y en el área dorsal de la corteza frontopolar y la corteza prefrontal dorsolateral ($p = 0,000$ a $0,016$) comparado con los controles (14). El incremento de concentración de oxihemoglobina en la parte ventral de la región frontopolar durante la prueba

de fluidez de ideas se correlacionó de forma positivamente significativa con la puntuación en la evaluación global del funcionamiento (GAF) de pacientes esquizofrénicos.⁽¹⁴⁾

La información anteriormente presentada se encuentra resumida en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Resumen de hallazgos de la neuroimagen en pacientes esquizofrénicos.

Estudio clínico	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Estudio Neuroimagenológico	Hallazgo imagenológico
Morgan et al. 2019(8)	Caso-control	Casos: 185 Controles: 227	RM	Diferencias significativas en medidas morfométricas de 18 regiones corticales.
Rahm et al. 2015(9)	Caso-control multicéntrico	Casos: 28 Controles: 28	RM	Síntomas negativos de la esquizofrenia asociados a alteraciones estructurales y funcionales de la amígdala.
Faget-Agius et al. 2017(11)	Observacional descriptivo	n: 242	SPECT	Asociación entre los niveles de funcionalidad de pacientes esquizofrénicos y la perfusión regiones corticales del cerebro.
Guo et al. 2017(12)	Caso-control	Casos: 28 Controles: 40	fALFF	Hiperactividad de la <i>default-mode network</i> (DMN) en pacientes esquizofrénicos.
Gilbert et al. 2018(13)	Caso-control	Casos: 14 Controles: 17	PET	Desregulación de la enzima histona deacetilasa.
Kraguljac et al. 2019(10)	Caso-control prospectivo	Casos: 42 Controles: 42	Imágenes de tensor de difusión	Cambios microestructurales de la sustancia blanca.
Takeshi et al. 2010(14)	Caso-control	Casos: 18 Controles: 16	NIRS	Incremento de la concentración de oxi-Hb en la región frontopolar correlacionado con la escala GAF

fALFF: Fractional amplitude of low-frequency fluctuation.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único cerebral.

RM: Resonancia Magnética.

NIRS: espectroscopia de infrarrojo cercano.

Oxi-Hb: Oxihemoglobina.

GAF: Evaluación global del funcionamiento.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Contribución de la neuroimagen al diagnóstico de la Esquizofrenia

En un estudio observacional prospectivo, Karageorgiou et al. 2011 desarrolló modelos de diagnóstico temprano para la esquizofrenia usando resonancias magnéticas estructurales (RMe) y pruebas neuropsicológicas (NP)⁽¹⁵⁾. Estos modelos están basados en un Análisis Discriminatorio Lineal (LDA en su sigla en inglés), el cual contempla por un lado, un enfoque por etapas (STP en su sigla en inglés), y, por otro, un enfoque dado por variables creadas a través del Análisis de Componentes Principales (PCA en su sigla en inglés)⁽¹⁵⁾. En base a esto, el estudio concluyó que el usar sólo RMe y el modelo STP-LDA tiene una sensibilidad del 64,3% y una especificidad del 76,6% para el diagnóstico temprano de la esquizofrenia, mientras que el usar el PCA-LDA mostró una sensibilidad del 67,9% y una especificidad del 72,3% (15). Por otro lado, el usar solo NP con el modelo STP-LDA presenta una sensibilidad del 71,4% y una especificidad del 80,9%, mientras que PCA-LDA mostró una sensibilidad del 78,5% y una especificidad del 91,5%⁽¹⁵⁾. Finalmente al combinar el estudio por RMe y NP asociado al modelo STP-LDA la sensibilidad fue del 64,3% y especificidad del 83,0%, pero al asociar sólo PCA-LDA hubo una sensibilidad del 89,3% y una especificidad del 93,6%.⁽¹⁵⁾

Contribución de la neuroimagen al seguimiento de la Esquizofrenia

Actualmente, el manejo de pacientes esquizofrénicos se basa en fármacos antipsicóticos, pero también se ha descrito el uso de otras terapias como el entrenamiento cognitivo⁽¹⁶⁾ o la terapia de remediación cognitiva^(17,18), minociclina⁽¹⁹⁾, entre otras. Sin embargo, el objetivo de esta revisión sistemática no es proveer información acerca de los tratamientos disponibles, sino que evaluar de qué forma la neuroimagen puede contribuir en el seguimiento de pacientes esquizofrénicos tratados con dichas terapias.

Recientemente Rhindress et al. 2017 en un ensayo clínico aleatorizado que involucró a 29 pacientes con un primer episodio de psicosis tratados

con Aripiprazol o Risperidona (Antipsicóticos ampliamente utilizados) demostraron a nivel hipocampal por medio de RM un aumento en el volumen del subículo con una diferencia promedio de 32 mm³ ($p=0,024$) en comparación al grupo control, mientras que hubo una disminución volumétrica en la subregión del giro dentado/cornu ammonis (DG/CA4) con una diferencia promedio de -68 mm³ ($p=0,016$) en comparación al grupo control.⁽²⁰⁾

Por otra parte, Morimoto et al. basó su trabajo en la remediación cognitiva, que consiste en un tratamiento no farmacológico basado en la evidencia y destinado a mejorar las funciones relacionadas con las tareas diarias, incluidas las relacionadas con la escuela, el trabajo, las interacciones sociales y la vida independiente. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado que contempló un grupo intervenido con terapia de remediación cognitiva, y un grupo control en tratamiento con un antipsicótico clásico (Clorpromazina), en donde se observó un aumento en el volumen del hipocampo derecho del grupo intervenido en comparación al control ($p<0.001$), lo que además se asoció a mejoras en la fluidez verbal ($p=0,012$) y en puntuación de escalas cognitivas globales ($p=0,049$)⁽¹⁷⁾. Además, un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo por Penadés et al. que también consideró como intervención la terapia de remediación cognitiva, evidenció una anisotropía fraccional elevada a nivel del cuerpo y rodilla del cuerpo caloso, y en la radiación talámica posterior derecha del grupo tratado, lo que estaba significativamente correlacionado con una mejora cognitiva y funcional.⁽¹⁸⁾

En una línea diferente de estudio, se ha descrito que el antibiótico tricíclico minociclina tiene un efecto neuroprotector y que eventualmente podría ser útil en el tratamiento de la esquizofrenia. Chaves et al. en un ensayo clínico aleatorizado de pacientes esquizofrénicos, en donde la intervención fue minociclina, concluyó por medio del uso de RM y SPECT que, tras 12 meses de seguimiento, el grupo placebo presentó una reducción significativa en la sustancia gris en la corteza cingulada media posterior y precentral en comparación al grupo intervenido (efecto neuroprotector). Estos cambios

se asociaron a una reducción significativa de los síntomas positivos y negativos en el grupo tratado, y a una reducción en la captación del radioisótopo Tc-99 en las áreas frontotemporales, registrado por medio de SPECT.⁽¹⁹⁾

Haut et al. 2010 mediante un ensayo clínico aleatorizado pudo evidenciar que en pacientes con esquizofrenia el entrenamiento cognitivo mejora la sintomatología, además de incrementar la funcionalidad de la corteza prefrontal medida por RMf, en donde se encontró un aumento de la funcionalidad basal a nivel de la corteza frontopolar

izquierda ($p = 0.03$ para palabras y $p = 0,02$ para imágenes) y corteza prefrontal dorsolateral izquierda ($p = 0.04$ para palabras y $p = 0.05$ para imágenes) asociadas al entrenamiento tanto de la memoria de trabajo verbal como la de imágenes. También hubo un incremento en la activación de la corteza frontopolar derecha asociada al entrenamiento de la memoria de trabajo con imágenes, pero no con la memoria de trabajo verbal ($p = 0.08$ para palabras y $p = 0.03$ para imágenes).⁽¹⁶⁾

La información anteriormente presentada se encuentra resumida en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Resumen de los cambios neuroimagenológicos de pacientes esquizofrénicos en tratamiento con diferentes terapias.

Estudio clínico	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Seguimiento	Estudio de neuroimagen	Intervención	Cambios imagenológicos
Rhindress et al. 2017(20)	ECA	Intervenidos: 29 Controles: 29	12 semanas	RM	Aripiprazol y risperidona	Cambios volumétricos a nivel hipocampal.
Morimoto et al. 2018(17)	ECA	Intervenidos: 16 Control: 15	12 semanas	RM	Terapia de remediación cognitiva	Aumento de volumen hipocampal.
Penadés et al. 2013(18)	ECA	Intervenidos: 30 Control: 15	4 meses	RMf y Imágenes de tensor de difusión	Terapia de remediación cognitiva	Anisotropía fraccional elevada a nivel del cuerpo y rodilla del cuerpo calloso, y en la radiación talámica posterior derecha del grupo tratado.
Chaves et al. 2015(19)	ECA	Intervenidos: 16 Control: 14	12 meses	RM y SPECT	Minociclina	Efecto neuroprotector (preservación de sustancia gris), asociado a reducción de síntomas positivos y negativos.
Haut et al. 2010(16)	ECA	Intervenidos: 21 Controles: 9	4-6 semanas	RMf	Entrenamiento cognitivo	Incremento de la funcionalidad de la corteza prefrontal.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

RM: Resonancia Nuclear Magnética.

RMf: Resonancia Nuclear Magnética Funcional.

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único cerebral.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática pone de manifiesto hallazgos de relevancia neurocognitiva, entre los que destacan: alteraciones funcionales y estructurales de la amígdala asociada a síntomas negativos, así como las alteraciones en la perfusión del giro del cíngulo anterior y la corteza parietal inferior izquierda, junto a un incremento en la concentración de oxihemoglobina en la parte ventral de la región frontopolar durante la prueba de fluidez de ideas correlacionada en forma positivamente significativa con la puntuación en la GAF de pacientes esquizofrénicos, hiperactividad de la DMN en pacientes con esquizofrenia, desregulación de la enzima histona deacetilasa involucrada en procesos de estructuración cognitiva, etc. Sin embargo, la neuroimagen estructural también aporta hallazgos neuroimagenológicos de interés en el estudio de mecanismos neuropatológicos asociados a este trastorno psicótico, principalmente la reducción morfométrica de la región frontal, además de alteraciones estructurales de la amígdala asociada a síntomas negativos.

Por otro lado, la evidencia recabada sobre la utilidad diagnóstica de la neuroimagen en la esquizofrenia apunta a que, según el estudio de Karageorgiou et al. 2011, la máxima precisión diagnóstica se logra al combinar métodos de neuroimagen y exámenes clínicos como la NP, destacando que este último aún parece ser más preciso en el diagnóstico temprano de la esquizofrenia que el estudio de neuroimagen por sí solo. Sin embargo, se evidencia que en combinación pueden aumentar aún más la precisión de las estrategias de intervención temprana.

El estudio de Kraguljac et al. 2019 reveló, por medio de *Imágenes de tensor de difusión*, un aumento de la difusividad media en el área fusiforme y en la sustancia blanca del giro lingual comparado a los controles, lo que implicaría un compromiso axonal de estas áreas en pacientes esquizofrénicos. Esto podría tener relación con la desconexión social de dichos pacientes (autismo) con la consecuente

alteración de sus funciones sociales-cognitivas.

La utilidad de la neuroimagen en el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento de la esquizofrenia se encuentra dada fundamental por la RM con su subtipo funcional. Los principales hallazgos imagenológicos estructurales asociados a cambios clínicos son: aumento del volumen hipocampal general y a nivel del subículo con una reducción volumétrica a nivel de la subregión DG/CA4, y preservación de la sustancia gris en la corteza cingulada media posterior y precentral asociada a una reducción significativa de los síntomas positivos y negativos de dichos pacientes. Por su parte, los principales hallazgos de la neuroimagen funcional involucran: anisotropía fraccional elevada a nivel del cuerpo y rodilla del cuerpo calloso, así como en la radiación talámica posterior derecha la cual se correlacionó significativamente con una mejoría cognitiva y funcional del paciente. Todos estos hallazgos neuroimagenológicos podrían ser eventualmente marcadores para el seguimiento de la enfermedad.

Comparado con otras revisiones sistemática y meta-análisis, los resultados apuntan a que la neuroimagen reporta diferencias estructurales y funcionales durante el tratamiento, las que podrían funcionar como marcadores de seguimiento. Torres et al. 2013, evidenció que pacientes esquizofrénicos en tratamiento con medicamentos antipsicóticos muestran una reducción volumétrica en la RM a nivel de la corteza temporal lateral izquierda, la circunvolución frontal inferior izquierda, y giro rectal derecho, pero hubo un aumento de volumen a nivel de la corteza cingulada anterior dorsal izquierda, corteza cingulada anterior ventral izquierda y putamen derecho.⁽²¹⁾

Además, Molent et al. 2019 evidenció la presencia de alteraciones en la activación y conectividad funcional en la red fronto-temporal, corticoestriatal, DMN y las redes de relevancia, las cuales se asociaron a resistencia en el tratamiento de la esquizofrenia.⁽²²⁾

Por otro lado, otros estudios reportan hallazgos

neuroimagenológicos concretos que aportan al diagnóstico de la Esquizofrenia como Kambeitz *et al.* 2015, el cual determinó que existen diferencias neuroimagenológicas contundentes entre sujetos esquizofrénicos y controles sanos, con una sensibilidad y especificidad del 80% aproximadamente. Además, este grupo agrega que existe una sensibilidad significativamente mayor en la RM funcional en comparación a la RM estructural, encontrándose una mayor sensibilidad en personas de mayor edad, y una mayor sensibilidad y especificidad en pacientes en etapa crónica de esquizofrenia en comparación a pacientes con un primer episodio.⁽²³⁾

En relación al aporte que ofrece la neuroimagen al estudio de los mecanismos neuropatológicos asociados a la esquizofrenia, Haukvik *et al.* 2018 evidenció reducciones significativas en el volumen de todos los subcampos del hipocampo en la esquizofrenia comparado con los controles sanos⁽²⁴⁾. Sin embargo, Kuo *et al.* 2019 evidenció por estudios de RM diferencias no significativas en la variabilidad de volúmenes corticales y subcorticales en pacientes esquizofrénicos en relación a los controles, pero en los volúmenes intracraneales y especialmente laterales y del tercer ventrículo sí evidenció diferencias significativas en comparación a los controles.⁽²⁵⁾

Frente a lo anteriormente presentado, se puede resumir que la RM estructural parece ser el examen de neuroimagen que aporta más información en el seguimiento de la terapéutica de esta patología, y cuyos hallazgos imagenológicos se correlacionan a cambios en la sintomatología de los pacientes. Por otro lado, la RM estructural mostró resultados alentadores para el diagnóstico precoz de la esquizofrenia cuando se combina con la clínica (examen mental). Por último, el examen que ofrece mayores hallazgos imagenológicos que aportan a la comprensión de la neuropatología subyacente a esta enfermedad parece ser la RM funcional.

Entre las limitaciones de esta revisión sistemática se encuentra que, en primer lugar, muchos estudios clínicos carecían de una correlación entre los

hallazgos neuroimagenológicos y la sintomatología presentada por los pacientes, debido a que algunos estudios no evaluaron este parámetro, sobre todo en los estudios presentados como evidencia de utilidad en el seguimiento. En segundo lugar, existen pocos estudios que aborden la utilidad diagnóstica y propiedades que la neuroimagen aporta al seguimiento de la Esquizofrenia, por lo que el objetivo de esta revisión frecuentaba como outcome secundario en los estudios analizados.

Es importante recalcar que el diagnóstico de esquizofrenia sigue siendo clínico, sin embargo, esta revisión brinda una visión actualizada sobre los hallazgos de la neuroimagenología que pueden aportar a la comprensión de los mecanismos patológicos detrás de este trastorno psicótico y a la utilidad diagnóstica que puede ofrecer, con hallazgos imagenológicos concretos, incluso para detectar alteraciones tempranas en poblaciones de riesgo. Por otro lado, se evidencian hallazgos de la neuroimagen que pueden eventualmente contribuir al seguimiento de esta enfermedad. Sin embargo, el gran problema que surge actualmente con la utilización de estas herramientas imagenológicas es su elevado costo. Sin perjuicio de lo anterior, se requiere de más estudios que aporten evidencia al respecto.

RESUMEN:

Introducción: La neuroimagen estructural y funcional en la esquizofrenia ha tomado fuerza en los últimos años, por lo que esta revisión tiene por objetivo describir hallazgos de esta técnica que contribuyen a la fisiopatología, diagnóstico y pronóstico de esta patología. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en PubMed/Medline de estudios clínicos que abordan el estudio con neuroimágenes en la esquizofrenia. **Resultados:** La búsqueda arrojó 2200 resultados, de los cuales fueron incluidos 13 estudios, los que arrojaron hallazgos que se tradujeron en alteraciones neurocognitivas, tales como alteraciones funcionales y estructurales de la amígdala asociada a síntomas negativos, reducción morfométrica de la región frontal, alteraciones en la perfusión del giro del cíngulo anterior y la corteza parietal inferior izquierda, desregulación de la enzima histona deacetilasa, entre otros. **Conclusiones:** Esta revisión brinda una visión actualizada sobre los hallazgos de la neuroimagenología que pueden aportar a la comprensión de los mecanismos patológicos detrás de este trastorno psicótico, así como su utilidad diagnóstica y potencial contribución al seguimiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Esquizofrenia, neuroimagen, diagnóstico, seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2008;30:67–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480098>
- Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015 Dec 17;1(1):15067. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201567>
- Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* [Internet]. 2014 May;383(9929):1677–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361362036X>
- Haijma S V., Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophr Bull* [Internet]. 2013 Sep;39(5):1129–38. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbs118>
- Kubota M, van Haren NEM, Haijma S V., Schnack HG, Cahn W, Hulshoff Pol HE, et al. Association of IQ Changes and Progressive Brain Changes in Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 Aug 1;72(8):803. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2015.0712>
- de Weijer AD, Neggers SFW, Diederens KMS, Mandl RCW, Kahn RS, Hulshoff Pol HE, et al. Aberrations in the arcuate fasciculus are associated with auditory verbal hallucinations in psychotic and in non-psychotic individuals. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2011;n/a-n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.21463>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* [Internet]. 2009 Jul 21;339(jul21 1):b2535–b2535. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.b2535>
- Morgan SE, Seidlitz J, Whitaker KJ, Romero-Garcia R, Clifton NE, Scarpazza C, et al. Cortical patterning of abnormal morphometric similarity in psychosis is associated with brain expression of schizophrenia-related genes. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2019 May 7;116(19):9604–9. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1820754116>

9. Rahm C, Liberg B, Reckless G, Ousdal O, Melle I, Andreassen OA, et al. Negative symptoms in schizophrenia show association with amygdala volumes and neural activation during affective processing. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2015 Aug 17;27(4):213–20. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924270815000113/type/journal_article
10. Kraguljac NV, Anthony T, Skidmore FM, Marstrander J, Morgan CJ, Reid MA, et al. Micro- and Macrostructural White Matter Integrity in Never-Treated and Currently Unmedicated Patients With Schizophrenia and Effects of Short-Term Antipsychotic Treatment. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* [Internet]. 2019 May;4(5):462–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451902219300163>
11. Catherine F-A, Aurélie V, Eric G, Pierre M, Raphaëlle R, Marine A, et al. Defining functioning levels in patients with schizophrenia: A combination of a novel clustering method and brain SPECT analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2017 Dec;270:32–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092549271730094X>
12. Guo W, Liu F, Chen J, Wu R, Li L, Zhang Z, et al. Hyperactivity of the default-mode network in first-episode, drug-naïve schizophrenia at rest revealed by family-based case-control and traditional case-control designs. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Mar;96(13):e6223. Available from: <http://journals.lww.com/00005792-201703310-00005>
13. Gilbert TM, Zürcher NR, Wu CJ, Bhanot A, Hightower BG, Kim M, et al. PET neuroimaging reveals histone deacetylase dysregulation in schizophrenia. *J Clin Invest* [Internet]. 2018 Dec 10;129(1):364–72. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/123743>
14. Takeshi K, Nemoto T, Fumoto M, Arita H, Mizuno M. Reduced prefrontal cortex activation during divergent thinking in schizophrenia: A multi-channel NIRS study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct;34(7):1327–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584610002873>
15. Karageorgiou E, Schulz SC, Gollub RL, Andreasen NC, Ho B-C, Lauriello J, et al. Neuropsychological Testing and Structural Magnetic Resonance Imaging as Diagnostic Biomarkers Early in the Course of Schizophrenia and Related Psychoses. *Neuroinformatics* [Internet]. 2011 Dec 19;9(4):321–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12021-010-9094-6>
16. Haut KM, Lim KO, MacDonald A. Prefrontal Cortical Changes Following Cognitive Training in Patients with Chronic Schizophrenia: Effects of Practice, Generalization, and Specificity. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010 Aug 28;35(9):1850–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/npp201052>
17. Morimoto T, Matsuda Y, Matsuoka K, Yasuno F, Ikebuchi E, Kameda H, et al. Computer-assisted cognitive remediation therapy increases hippocampal volume in patients with schizophrenia: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2018 Dec 27;18(1):83. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-018-1667-1>
18. Penadés R, Pujol N, Catalán R, Massana G, Rametti G, García-Rizo C, et al. Brain Effects of Cognitive Remediation Therapy in Schizophrenia: A Structural and Functional Neuroimaging Study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 May;73(10):1015–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322313000620>
19. Chaves C, Marque CR, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, Ferrari TB, Santos AC, et al. Effects of minocycline add-on treatment on brain morphometry and cerebral perfusion in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2015 Feb;161(2–3):439–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996414007087>
20. Rhindress K, Robinson DG, Gallego JA, Wellington R, Malhotra AK, Szeszko PR. Hippocampal subregion volume changes associated with antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Jul 14;47(10):1706–18. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291717000137/type/journal_article
21. Torres US, Portela-Oliveira E, Borgwardt S, Busatto GF. Structural brain changes associated

- with antipsychotic treatment in schizophrenia as revealed by voxel-based morphometric MRI: an activation likelihood estimation meta-analysis. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2013 Dec 20;13(1):342. Available from: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-13-342>
22. Molent C, Olivo D, Wolf RC, Balestrieri M, Sambataro F. Functional neuroimaging in treatment resistant schizophrenia: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2019 Sep;104:178–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763418309485>
 23. Kambeitz J, Kambeitz-Ilankovic L, Leucht S, Wood S, Davatzikos C, Malchow B, et al. Detecting Neuroimaging Biomarkers for Schizophrenia: A Meta-Analysis of Multivariate Pattern Recognition Studies. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2015 Jun 20;40(7):1742–51. Available from: <http://www.nature.com/articles/npp201522>
 24. Haukvik UK, Tamnes CK, Söderman E, Agartz I. Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2018 Sep;104:217–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395618303820>
 25. Kuo SS, Pogue-Geile MF. Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2019 Mar;98:85–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763418302963>

Correspondencia a:

Dr. Tomás Labbé Atenas, MD, PhD.

Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile.

Correo Electrónico: tomas.labbe@usach.cl

Dirección postal: Avenida Libertador Bernardo O'Higgins n°3363, Estación Central, Santiago, Chile.