

FIDMAG informa

CAMBIOS CEREBRALES FUNCIONALES A NIVEL LONGITUDINAL, ENTRE LA MANÍA Y LA EUTIMIA EN EL TRASTORNO BIPOLAR

Publicado un artículo de investigadores de FIDMAG Hermanas Hospitalarias sobre los cambios cerebrales funcionales en el Trastorno Bipolar en la revista 'Bipolar Disorder'. El estudio demuestra los cambios longitudinales que se producen entre la fase maníaca y la eutimia en un grupo de pacientes con Trastorno Bipolar.

Silvia Alonso-Lana, Noemí Moro, Peter J. McKenna, Salvador Sarró, Anna Romaguera, Gemma C Monté, Teresa Maristany, José M Goikolea, Eduard Vieta, Raymond Salvador y Edith Pomarol-Clotet. Bipolar Disorder. 2019 Marzo [IF= 4.49].

Los hallazgos de neuroimagen funcional en el trastorno bipolar publicados hasta la actualidad han sido heterogéneos. Sin embargo, existe un consenso emergente sobre la presencia de una hipoactivación en partes del córtex prefrontal lateral y otras áreas corticales, junto a una hiperactivación de regiones subcorticales como la amígdala, ganglios de la basal y el hipocampo. La evidencia reciente también sugiere que el trastorno bipolar se caracteriza por una anomalía en partes de la red neuronal por defecto ('Default Mode Network') (1), un conjunto de regiones del cerebro que normalmente están activas en reposo pero que se desactivan durante la ejecución de tareas que requieren atención. En el trastorno bipolar, se ha encontrado un fallo en la desactivación de la corteza medial frontal, uno de los dos "nodos" corticales de esta red, tanto en pacientes bipolares durante la manía (2), depresión (3) y la eutimia (4).

Por otro lado, los cambios funcionales que se producen en el cerebro entre las fases de descompensación y la eutimia en el trastorno bipolar son poco conocidas. Los metanálisis de estudios de neuroimagen funcional, empleando tareas cognitivas o paradigmas emocionales, generalmente han encontrado más evidencia de anomalías en la depresión y la manía que durante la eutimia. Sin embargo, no se ha examinado si alguno de estos cambios puede realmente repre-

sentar un fracaso de desactivación, ya que la hiperactivación puede resultar de una mayor activación o reducción de la desactivación en la condición de interés (5). Un estudio reciente, realizado por el equipo de Fidmag y publicado por la Dra Pomarol-Clotet et al. (4) comparó 38 pacientes con un trastorno bipolar en fase maníaca, depresiva y eutímica, con sujetos sanos. Los resultados mostraron un fallo en desactivar la región frontal ventromedial que estaba presente en las tres fases del trastorno, en comparación con los sujetos sanos.

La forma ideal de investigar los cambios cerebrales funcionales en las diferentes fases de la enfermedad es examinar a los mismos pacientes en la fase maníaca o depresiva y nuevamente cuando se hayan recuperado. Sin embargo, se han llevado a cabo pocos estudios longitudinales en pacientes con un trastorno bipolar.

Métodos

El objetivo de este estudio fue examinar los cambios en las activaciones, durante la realización de una tarea N-back, comparando la fase de manía con la de eutimia. Utilizamos la tarea N-back, que es una tarea cognitiva de memoria de trabajo. Esta tarea se ha asociado a cambios cerebrales a nivel funcional en eutimia y en ambas fases del trastorno bipolar (4), así como también ha demostrado que produce desactivaciones en sujetos sanos en regiones de la red neuronal por defecto (6).

Para el estudio, se reclutaron 26 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar tipo I en fase de manía, según los criterios diagnósticos del DSM-IV. Los pacientes fueron evaluados en dos ocasiones: la primera durante el episodio maníaco, definido con una puntuación ≥ 15 en la escala Young Mania Rating Scale (YMRS); y la segunda cuando estaban en eutimia, con una puntuación ≤ 8 en la YMRS y en la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-21). La segunda exploración se realizó 10-12 meses después. Todos los

pacientes recibieron su tratamiento habitual en ambas sesiones de neuroimagen.

Paralelamente, se reclutó un grupo de 26 controles sanos que fueron apareados con los pacientes por edad, género y cociente intelectual premórbido. Los controles no mostraban historia de enfermedad mental, no habían recibido tratamiento con medicación psicotrópica, y/o no tenían ningún familiar de primer grado con enfermedad psiquiátrica. Los controles también fueron escaneados en dos ocasiones, con un intervalo de 13 meses entre las dos sesiones.

Todos los sujetos se realizaron una resonancia funcional de 1.5 Tesla GE Signa scanner en el hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona. Durante la secuencia de resonancia magnética funcional, pacientes y controles realizaron una tarea de N-back verbal con la presentación de letras y dos niveles de dificultad de memoria de trabajo (1-back y 2-back). Todos los participantes fueron entrenados en la realización de la tarea antes de entrar en el escáner. Para el análisis de las imágenes individuales de actividad funcional se utilizó el módulo FMRI Expert Analysis Tool del paquete FSL, un programa que modela la respuesta BOLD a las diferentes condiciones de la tarea N-back.

Resultados

Los resultados de neuroimagen funcional en los controles, mostraron un patrón de activación similar tanto durante la tarea 1-back como en la 2-back, activando regiones cerebrales de la red frontoparietal de la memoria de trabajo y desactivando regiones de la red neuronal por defecto (especialmente la corteza frontal medial y cíngulo posterior).

En cambio, los pacientes mostraron activaciones más reducidas, que fueron significativas en las siguientes regiones: la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) izquierda / corteza precentral y la corteza parietal /precuneus superior bilateralmente. También mostraron un fallo en la desactivación de la corteza frontal ventromedial (vmPFC).

Al compararlo con el estado de eutimia, la activación en la DLPFC izquierda /corteza precentral y en la corteza parietal bilateral / precuneus superior aumentaron significativamente. Sin embargo, el fallo en la desactivación permaneció presente en la vmPFC.

Conclusiones

Tras un episodio maniáco, la remisión clínica o eutimia se asocia con la normalización de la hipoactivación de la DLPFC y parietal, pero en cambio el fallo en la desactivación de la vmPFC permanece, sugiriendo que se trataría de una anomalía de rasgo en el trastorno bipolar.

El fracaso de desactivación, al pasar de la manía a la eutimia, corrobora la evidencia existente. En particular, el equipo de investigación de Fidmag (4) encontró que el fallo de la desactivación de la corteza frontal ventromedial, estaba presente en las tres fases del trastorno bipolar al evaluarlas de forma transversal. Además, otros estudios (7, 8) encontraron un fracaso de desactivación en pacientes eutímicos en el precuneus y cortex cingulado posterior.

Nuestros hallazgos longitudinales, junto con los hallazgos transversales previos (4, 7, 8), sugieren claramente que la disfunción de la red neuronal por defecto en el trastorno bipolar es un rasgo de la enfermedad, más que una variable del estado psicopatológico. El motivo por el cual esta alteración aparece se desconoce. Los hallazgos en sujetos sanos han relacionado la actividad de la red neuronal por defecto con la cognición, en particular con los lapsus de memoria (9). Sin embargo, el hecho de que no aparecieran cambios en la fallo frontal ventromedial de la desactivación entre la manía y la eutimia, a pesar de la mejora en el rendimiento N-back, va en contra de tales interpretaciones. Alternativamente, la red neuronal por defecto, en particular su nodo medial frontal, puede jugar un papel en la regulación de la emoción. Otros autores (10) han encontrado que esta área, junto con la parte medial adyacente de la corteza orbitofrontal, está fuertemente conectada con la amígdala, la parte

rostral de la ínsula, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal, así como otras sustancias corticales y subcorticales, relacionadas con la respuesta a estímulos sensoriales o emotivos (11).

En conclusión, este estudio sugiere que los cambios cerebrales funcionales en el trastorno bipolar se pueden dividir en aquellos que dependen de la fase o estado psicopatológico de la enfermedad y los que están presentes en todas las fases de trastorno. Las hipoactivaciones de la DLPFC y la corteza parietal superior, que forman parte de la red de memoria de trabajo, estarían relacionadas con las fases de descompensación de la enfermedad, y el aumento de la actividad cerebral en estas regiones se relacionó con un mayor rendimiento en la tarea N-back. En cambio, el fallo de desactivación en el vmPFC sería un rasgo persistente en el trastorno bipolar y no estaría relacionado con los cambios psicopatológicos.

www.fidmag.org

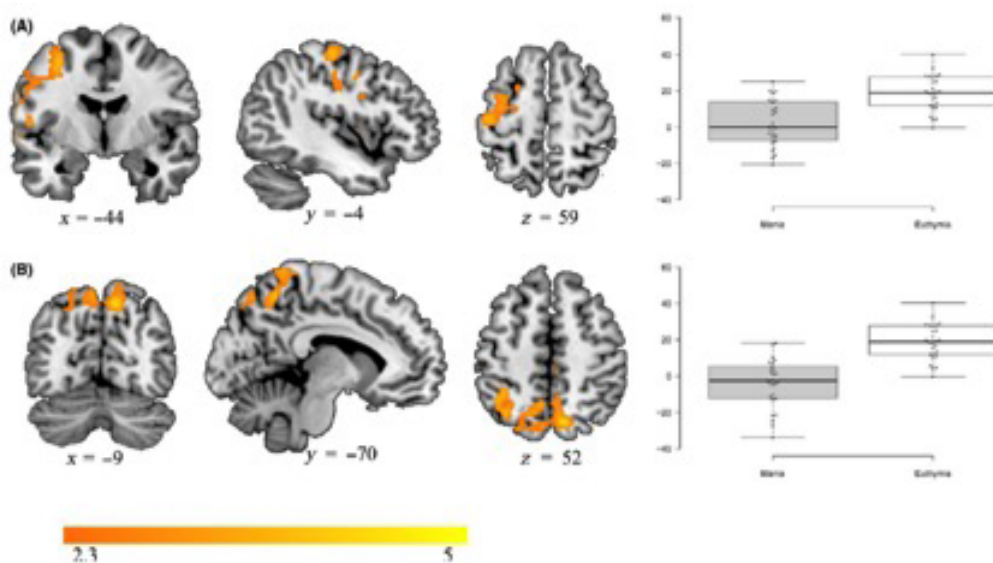


Figura 1. Comparaciones entre los pacientes bipolares en manía y eutimia. Izquierda: en amarillo se muestran las regiones donde hay diferencias de activación en la comparación de todo el cerebro, (A) DLPFC izquierdo / corteza precentral y (B) corteza parietal / parte superior de precuneus bilateralmente. Derecha: diagramas de caja que muestran activaciones medias dentro de cada área de activación en los pacientes maníacos y eutímicos. Los números se refieren a las coordenadas MNI. El lado derecho de cada imagen representa el lado derecho del cerebro.

Referencias

1. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:1-38.
2. Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, et al. Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(8):616-626.
3. Fernandez-Corcuera P, Salvador R, Monte GC, et al. Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to deactivate during performance of a working memory task. *J Affect Disord.* 2013;148(2-3):170-178.
4. Pomarol-Clotet E, Alonso-Lana S, Moro N, et al. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2015;206(2):136-144.
5. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(10):685-694.
6. Gordon EM, Stollstorff M, Vaidya CJ. Using spatial multiple regression to identify intrinsic connectivity networks involved in working memory performance. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(7):1536-1552.
7. Allin M, Marshall N, Schulze K, et al. A functional MRI study of verbal fluency in adults with bipolar disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med.* 2010;40(12):2025-2035.
8. Costafreda SG, Fu C, Picchioni M, et al. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry.* 2011;11:18.

9. Anticevic A, Cole MW, Murray JD, Corlett PR, Wang XJ, Krystal JH. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(12):584-592.
10. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(1):61-71.
11. 38. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry.* 2014;171(8):829-843.