

Trastorno afectivo bipolar: Evaluación de cambios funcionales cerebrales a partir de la técnica de Neuro-spect Tc^{99m}HMPAO.

Article N° AJ23-1

**Drs. Ismael Mena, Rodrigo Correa, Armando Nader y Virginia Boehme.
Clínica Las Condes, Departamento de Medicina Nuclear. Santiago, Chile.**

Correspondence:

Dirección para correspondencia Dr. Ismael Mena
E-mai: imenamd@aol.com

Cita/Reference:

Mena, Ismael. et al. Trastorno afectivo bipolar: Evaluación de cambios funcionales cerebrales a partir de la técnica de Neuro-spect Tc^{99m}HMPAO. Alasbimn Journal 6(23): January 2004. Article N° AJ23-1.

Resumen

El trastorno afectivo bipolar (TAB) se presenta en todas las culturas con una prevalencia que oscila entre 3 y 6.5 %. La naturaleza de sus manifestaciones clínicas y curso evolutivo lo plantean como un desafío diagnóstico y terapéutico aún para el clínico experimentado. Se ha analizado, a partir de la técnica de Neuro SPECT, la expresión neuro-funcional cortical y sub-cortical para una cohorte de 44 pacientes eutímicos con criterios DSM IV compatibles con el diagnóstico de TAB. Los resultados fueron expresados en imágenes tridimensionales normalizadas por volumen y comparadas con una base de datos normativa de acuerdo a la edad del paciente. El análisis cuantitativo consideró la región de máxima perfusión en cada área de Brodmann con significado conductual. Los resultados fueron expresados en términos de Desviación Standard (DS) respecto de la población control empleando una escala de colores apropiada, considerándose este valor como una variable continua susceptible de analizar estadísticamente. A nivel cortical se reporta presencia de hiperperfusión en sub-regiones de áreas 8, 9 y 10 de Brodmann (área ejecutiva), así como en área 7 de Brodmann (lóbulo parietal posterior). Se describe, además, hipoperfusión relativa en áreas 24 y 32 (lóbulo frontal interno), área 25 (área afectiva) y área 21,22 y 38 (lóbulo temporal). En estructuras sub-corticales se reporta hiperperfusión de Tálamo, Caudado y núcleo Lentiforme con valores superiores a 3 DS por sobre la población control. A partir de los datos obtenidos es posible plantear la presencia de marcadores neuro-funcionales de rasgo utilizables como una herramienta de apoyo diagnóstico. Los datos obtenidos permiten postular la participación de circuitos cortico-sub-corticales como probable sustrato etiológico en trastorno afectivo bipolar.

Palabras Clave: Trastorno Afectivo Bipolar, SPECT, HMPAO.

Introducción

Durante los últimos años, las técnicas de Neuro-SPECT se han incorporado progresivamente a la práctica clínica neuropsiquiátrica. Una de las entidades clínicas que ha resultado especialmente controversial y poco estudiada es el Trastorno Bipolar [17, 11]. Sin embargo, dada la prevalencia y dificultades diagnósticas de esta patología, resulta fundamental avanzar en la definición de herramientas de apoyo diagnóstico. En este sentido, ha sido posible replicar una serie de hallazgos de Neuro-SPECT que constituirían marcadores de estado y sugerirían un sustrato neurobiológico para esta afección. Así, las hipótesis más plausibles involucrarían a circuitos orbito-frontales-sub-corticales, pero la descripción precisa de las vías afectadas es aún desconocida [12].

Este trabajo describe los hallazgos neuro-funcionales encontrados en una cohorte de 44 pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar sub-divididos en un grupo de inicio precoz y en otro de inicio tardío de la enfermedad. El énfasis del estudio se centra en encontrar hallazgos neuro-funcionales como marcadores de rasgo de la enfermedad bipolar.

El trastorno afectivo bipolar

Las primeras descripciones sistemáticas que incorporaron a la depresión y a la manía dentro de una misma entidad clínica corresponden a Areteo de Capadocia en el siglo II D.C. Posteriormente, durante el siglo XIX, se realizaron las primeras descripciones detalladas de la “Folie Circulaire” de Falret y la “Folie a double forme” de Baillarger. Sin embargo, fue Emil Kraepelin quién delimitó con precisión las fronteras de la enfermedad, agrupando todas las formas de manía y depresión en una única entidad que denominó psicosis maniaco-depresiva. Hasta ese momento, los trastornos afectivos eran conceptualmente entendidos como un “continuum” dentro de un mismo cuadro clínico [24]. En la segunda mitad del siglo XX, Leonhard y otros autores propusieron la existencia de dos enfermedades diferentes: los trastornos afectivos unipolares y los trastornos afectivos bipolares. Durante los últimos años, el advenimiento de sistemas clasificatorios diagnósticos internacionales y estandarizados, ha puesto énfasis en la comprensión de los trastornos afectivos unipolares y bipolares como dos entidades diferenciables en su presentación clínica y curso evolutivo. Dicha perspectiva diagnóstica ha demostrado su validez en diferentes estudios bien replicados y resulta central al momento de plantear alternativas terapéuticas.

El trastorno afectivo bipolar se presenta en todas las culturas y razas con tasas de prevalencia similares del orden de un 1,6% [23]. Sin embargo, estudios que consideran todo el rango del espectro bipolar, reportan una prevalencia a lo largo de la vida que oscila entre un 3.7% y 6% [23,19, 8, 25]. Por otra parte, la razón de hombres/mujeres afectadas es de 1.3 es a 2.1 respectivamente. Si bien el TAB puede desarrollarse a cualquier edad, el momento de más frecuente presentación

es entre los 15 y 19 años; debutando en un 59% de los casos durante la niñez o adolescencia [8, 25].

Manifestaciones clínicas

Desde un punto de vista conceptual, esta entidad nosológica puede entenderse como un “conjunto” de enfermedades cuyo factor común es la presencia, en su curso clínico, de un episodio maníaco o hipomaníaco y de episodios afectivos de polaridad opuesta a lo largo de su curso evolutivo. Así, las descripciones clásicas de Falret y Kraepelin ya reconocían la presencia de fases clínicas diferenciables en: depresión, manía, hipomanía, fases mixtas e interfases de remisión sintomática.

Desde un punto de vista formal el DSM IV describe 4 tipos de trastornos bipolares:

Trastorno bipolar I: Corresponde al patrón clásicamente descrito como psicosis maníaco-depresiva. Su sello clínico es la presencia de al menos un episodio de manía, asociado o no a episodios de hipomanía, depresión o a estados mixtos. La manía debe ser entendida como un estado psicofisiológico caracterizado por 3 elementos centrales: humor patológicamente elevado, actividad motora aumentada e ideas de grandiosidad. Junto a estas características es posible observar una aceleración en el curso del pensamiento y lenguaje, pérdida de las sutiles claves que rigen la interacción social, aumento del deseo sexual, hiperfagia, insomnio y manifestaciones psicóticas. Desde el punto de vista afectivo, es también posible observar, la presencia de irritabilidad e ira ante estímulos mínimos. Dos características clínicas de importancia en la mayoría de los episodios maníacos son la falta de insight y el deterioro del funcionamiento social y laboral. Esto último determina graves consecuencias para el paciente y su entorno.

Trastorno bipolar II: Describe a un grupo de pacientes que presentan episodios depresivos mayores recidivantes, alternados con fases de hipomanía de al menos 4 días de duración. Por definición, el trastorno bipolar II no presenta episodios de manía ni fases mixtas. El concepto de hipomanía hace referencia a un estado caracterizado por una elevación patológica del humor de intensidad leve a moderada, aumento en la energía y actividad física y a un optimismo poco habitual. Durante un episodio de hipomanía generalmente se conserva el insight y no se produce un deterioro en el rendimiento social y laboral [18].

Trastorno ciclotímico: Se refiere a un grupo de pacientes que presentan variaciones cíclicas del humor caracterizadas por numerosos períodos de síntomas hipomaníacos de menos de 4 días de duración, alternados con períodos de síntomas depresivos que no alcanzan a constituir un episodio afectivo mayor [3]. Las primeras descripciones realizadas por Kraepelin consideraban a la ciclotimia como una forma de temperamento que predisponía a frecuentes fluctuaciones del estado psíquico.

Trastorno bipolar no especificado: Incluye a los trastornos con características bipolares, pero que no cumplen estrictamente con los criterios planteados para los 3 trastornos previamente descritos.

Bases biológicas y circuitos comprometidos

Genética de la bipolaridad

El reciente desarrollo de la genética molecular y en especial de los estudios de ligamiento (linkage), ofrecieron grandes esperanzas de encontrar un gen asociado a la etiopatogenia de la bipolaridad. Sin embargo, tras numerosos estudios, no ha sido posible identificar con precisión las bases genéticas de este trastorno. No obstante lo anterior, existe evidencia confiable que asigna al componente genético un rol central en esta patología. Dicha evidencia proviene de estudios familiares, de adopción y en gemelos mono y dicigóticos. De esta forma, se ha demostrado que los familiares de primer grado de pacientes bipolares tendrían una probabilidad de un 8% de desarrollar la enfermedad y que la concordancia en gemelos monocigotos versus dicigotos sería de un 61% vs un 23% respectivamente. A pesar de la aplicación de complejas aproximaciones matemáticas, no ha sido posible identificar un modelo de herencia único que explique la forma de distribución del trastorno bipolar en las numerosas familias estudiadas. Finalmente, a partir de los estudios de ligamiento, tampoco ha sido posible identificar localizaciones cromosómicas que se asocien, de un modo replicable, al trastorno bipolar. Las siguientes son algunas de las localizaciones cromosómicas para las cuales existen trabajos de ligamiento con resultados contradictorios: Xq28, 11p15, Xq27, 5q35, 21q22, 12q23, 18p, 18q, 16p13 y 4p16 [22, 33, 5, 1, 7, 31].

Neuroquímica y neuro-endocrinología de la bipolaridad

Todos los hallazgos reportados apuntan a que la fisiopatología del Trastorno bipolar sería extraordinariamente compleja y dependiente de múltiples interacciones neuroquímicas y neuro-endocrinológicas. La gran variabilidad sintomática de esta patología ha dificultado su estudio etiopatogénico. Así, más del 90% de las alteraciones biológicas bien replicadas corresponden a marcadores de estado (alteraciones sólo detectables durante los episodios sintomáticos). A continuación mencionaremos los sistemas biológicos más frecuentemente involucrados (Tabla I) [1, 37].

Tabla I

Alteraciones neuroquímicas y endocrinas asociadas a la fisiopatología del trastorno afectivo bipolar

Neurotransmisores	Eje endocrino	Sistemas de segundos mensajeros
Dopamina	Hipotálamo-hipófisis-tiroides	Adenilil ciclasa
Noradrenalina	Hipotálamo-hipófisis-adrenal	Fosfolipasa C
Serotonina	Hipotálamo-hipófisis-gonadal	Canales iónicos (Ca ²⁺)
GABA		
Acetilcolina		

Circuitos comprometidos

Existe escasa evidencia directa en relación al compromiso neurofuncional implicado en la patogenia del TAB. Sin embargo, una serie de modelos teóricos diseñados a partir de hallazgos clínicos y experimentales permiten hipotetizar las neuro-vías más probablemente comprometidas. El modelo actualmente más vigente relacionado a la neuro-biología de la afectividad fue propuesto por Cummings en 1993 e involucra una serie de estructuras cortico-sub-corticales, donde destaca la participación de corteza pre-frontal, estriado y tálamo (figura 1) [12]. Estudios descriptivos detallados

han revelado las alteraciones psicopatológicas más destacadas relacionadas con lesiones selectivas de diversos componentes del circuito general de la afectividad (Tabla II). Será en estas estructuras donde con mayor probabilidad se encontraría el sustrato funcional en bipolaridad. El neurobiólogo F. Varela ha propuesto el modo de suceder más comprensivo de los fenómenos afectivos. Su hipótesis es ampliamente conocida como “sincronía neuronal e integración a gran escala” [36]. El fundamento central de esta teoría describe el funcionamiento de los fenómenos mentales como no direccionales, en lo que se ha llamado “propiedades emergentes”. Así, todo momento afectivo emergería a partir de la acción simultánea de redes neuronales sincronizadas en una escala de milisegundos. De acuerdo a este modelo teórico, solamente la acción sincrónica de una serie de estructuras neuro-anátomo-funcionales determinará la emergencia de un momento afectivo. Por consiguiente, alteraciones en cualquier segmento de un circuito afectivo sincrónico, determinarán un cuadro clínico con características psicopatológicas similares.

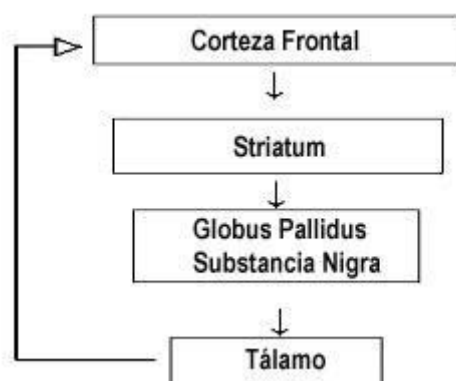


Figura 1. Estructuras involucradas en la modulación afectiva

Tabla II
Correlato clínico de alteraciones neuro-anatómicas selectivas

Estructura	Humor	Personalidad
Corteza prefrontal dorsolateral	Depresión	No descrito
Corteza orbitofrontal	Manía	Desinhibición Irritabilidad
Corteza cingulada anterior	No descrito	Apatía
Caudado	Depresión Manía (ventral)	Desinhibición Irritabilidad
Tálamo	Manía	Apatía Irritabilidad

NeuroSPECT: Principales Hallazgos en Trastorno bipolar

Los estudios en Neuro-SPECT y trastorno bipolar que plantean una metodología homogénea, reportan hallazgos replicables. Estos trabajos coinciden en al menos dos conceptos centrales: 1) Los hallazgos hasta ahora reportados involucran a regiones de interés ubicadas en corteza frontal, región sub-genua, cíngulo anterior y giro temporal superior; No existiendo estudios bien replicados en relación a estructuras sub-corticales y 2) Los hallazgos encontrados parecen ser dependientes del estado clínico predominante durante la fase de adquisición y, por lo tanto, corresponderían a marcadores de estado de la enfermedad. Los estados de ánimo hasta ahora estudiados corresponden a las fases de depresión o manía, no existiendo estudios durante las fases de remisión sintomática o estado de eutimia. El reducido interés en estudiar detalladamente los períodos de remisión sintomática, parece ser uno de los factores que ha impedido localizar marcadores de rasgo en el funcionamiento cerebral de pacientes bipolares. En la tabla III se describen algunos de los estudios en neuro-SPECT de acuerdo a los hallazgos reportados y la técnica utilizada [28, 15, 32, 20, 9, 35].

Tabla III.
NeuroSPECT: Hallazgos neuro-funcionales en bipolaridad.

Autor	Año	Hallazgos		Técnica
		Fase Depresiva	Fase Maniaca	
O'Connell et al.	1989		Hiperperfusión en corteza temporal y ganglios basales	IMP-SPECT
Delvenne et al.	1990	Hipoperfusión Relativa de hemisferio Izquierdo vs. derecho		Xe133-SPECT
Rubin et al.	1995	Reducción de gradiente antero/posterior Reducción de perfusión Cortical frontal inferior	Reducción de gradiente antero/posterior Perfusión aumentada en lóbulo frontal inferior y temporal basal izdo.	Xe133-SPECT
Ito et al.	1996	Reducción de perfusión en: lóbulo temporal superior izdo, frontal superior o medio y cíngulo anterior derecho		HMPAO-SPECT
Bonne et al.	1996	Reducción de perfusión en giro temporal superior corteza occipital y corteza parietal derecha		HMPAO-SPECT
Tutus et al.	1998	No se reportan hallazgos significativos		HMPAO-SPECT

Objetivos del estudio

1) Describir las alteraciones funcionales cerebrales en un grupo de pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar en fase de remisión sintomática.

2) Reconocer regiones de interés (ROI) que presenten diferencias estadísticamente significativas en su funcionalidad respecto de una población control.

3) Sugerir la existencia de estructuras neuro-anatómicas involucradas en la fisiopatología del trastorno bipolar, considerando los niveles cerebrales macro-organizacionales.

Metodología

Sujetos de estudio

Se estudió una cohorte de 44 pacientes con diagnóstico clínico de TAB de acuerdo a criterios DSM IV, exigiéndose los siguientes criterios de inclusión: Ausencia de comorbilidad psiquiátrica en eje I (depresión unipolar, esquizofrenia, déficit atencional y cuadros orgánicos entre otros), ausencia de comorbilidad neurológica, evaluación por un período de al menos seis meses por psiquiatra clínico experimentado y tratamiento psico-farmacológico administrado por un período inferior a 1 año. La cohorte total estudiada se encontraba conformada por dos grupos de 22 pacientes que diferían solamente en la edad de presentación. Se distingue así un grupo de inicio precoz (promedio de edad = 15.1 años; distribución por sexo 41% hombres, 59% mujeres) y un grupo de inicio tardío (promedio de edad 38.4 años; distribución por sexo 36 %hombres, 64% mujeres). No se demostraron diferencias en la distribución por sexo ($p > 0.05$), existiendo una diferencia estadísticamente significativa en relación a la distribución por edad ($p < 0.05$). Los pacientes estudiados correspondieron clínicamente a trastornos bipolares tipo I y II. El estado clínico de estos pacientes al momento del estudio era de Eutimia, es decir, su estado anímico estaba conservado. El análisis clínico de la muestra fue realizado por dos psiquiatras clínicos expertos. El análisis imagenológico cuantitativo, así como el análisis estadístico de los datos fue realizado por dos investigadores ciegos respecto de la identificación del paciente y sus características clínicas. < 0.05). Los pacientes estudiados correspondieron clínicamente a trastornos bipolares tipo I y II. El estado clínico de estos pacientes al momento del estudio era de Eutimia, es decir, su estado anímico estaba conservado. El análisis clínico de la muestra fue realizado por dos psiquiatras clínicos expertos. El análisis imagenológico cuantitativo, así como el análisis estadístico de los datos fue realizado por dos investigadores ciegos respecto de la identificación del paciente y sus características clínicas.

Método. NeuroSPECT

Preparación del Paciente

El paciente suspendió toda medicación por los menos 5 días antes de efectuar el examen de NeuroSPECT y desde 24 horas antes evita el consumo de té, café, chocolate y bebidas cola [30]. A excepción de estas limitaciones el examen de NeuroSPECT se efectúa bajo condiciones normales de alimentación.

Contraindicación. No debe efectuarse examen de NeuroSPECT en mujeres embarazadas o en aquellas en que se sospecha la posibilidad de embarazo.

Técnica

Inyección del radiofármaco

Se utilizaron 30mCi de HMPAO Tc-99m (Ceretek Amersham) (1110 mBq) en condiciones basales, el paciente se encuentra en decúbito dorsal en pieza con control ambiental, sin ruido y luz con los ojos abiertos, se inyectan en vena antecubital que se cánula 10 minutos antes y la inyección intravenosa se efectúa en un volumen aproximadamente de 2 cc, seguido de un bolo de suero fisiológico de 10 cc. 60 a 90 minutos después de la inyección se procede a la toma de imágenes.

Técnica de adquisición

El paciente se coloca en la camilla de cuerpo entero con la cabeza fija en un dispositivo especialmente diseñado, colocando almohada debajo de las rodillas, brazos al costado del cuerpo y afirmando con banda de sujeción la cabeza a la altura de la frente y otra en la barbilla.

Para la adquisición se emplea un sistema de NeuroSPECT Sophy DSX (SMV, Ohio USA) de cabezal rectangular con colimador de Ultra Alta Resolución, colocando la ventana de energía en 140 Kev y de un ancho de 20% . La matriz es de 64x64 empleado una órbita circular con movimientos Step&shoot con 64 pasos y grado de rotación 360°. El tiempo por proyección es de 30 segundos con un factor zoom 1.66 y al término de adquisición se verifica el estudio en modo Cine o en Sinograma para control de calidad de posible movimiento del paciente durante la adquisición. En caso que se constate movimientos se repite la adquisición sin necesidades de efectuar nueva inyección.

Procesamiento de NeuroSPECT

La adquisición se reconstruye tridimensionalmente por retroproyección mediante filtro de Butterworth 4.25, con margen del volumen mediante un ROI elíptico para dejar fuera información no pertinente . Se efectúa además una reorientación oblicua transaxial, coronal, sagital con un zoom de volumen de 35% .

La imágenes crudas reconstruidas tridimensionalmente son transferidas en formato M03 a un computador PC vía modem con el objeto de reprocesarlas, cuantificarlas y normalizarlas de volumen.

a) Normalización de la captación de HMPAO cerebral.

Se efectúa el análisis de captación cerebral voxel por voxel y los resultados son normalizados en porcentaje de la captación máxima observada en el cerebro y el resultado expresados mediante una escala de colores que define como normal los valores comprendidos en el rango de $72\% \pm 5$ en color rojo, los valores superiores a este rango en color plateado, los valores inferiores a 60%, inferiores a 2 desviaciones standard bajo promedio normal en color amarillo, 50% del máximo en el cerebro en color verde y bajo 40% en color azul.

b) Normalización de volumen

Empleamos la técnica de Talairach (Arcila et al Alasbimn Lima 1997). Se procede a reorientar el volumen tridimensional del cerebro definiendo una línea que une el polo inferior occipital con el borde inferior de lóbulo frontal, esta línea se lleva automáticamente a una expresión horizontal. Se corrigen además desviaciones laterales definiendo una línea paralela a la fisura interhemisférica y llevando automáticamente esta línea al plano vertical. En esta imagen reorientada se procede enseguida a definir el plano intermedio del tronco cerebral y plano anterior

de los lóbulos temporales, procediendo a delimitarse el volumen del análisis con planos laterales, superiores e inferiores de delimitación cerebral. Con esta información la técnica de Talairach obtiene la normalización volumétrica del cerebro y por ello, la comparación voxel por voxel de la captación de HMPAO en la corteza cerebral con una expresión volumétrica de base normativa de datos para normales de acuerdo al grupo etareo del paciente. Con este propósito se utilizaron 3 bases de datos para los intervalos de edad 5 a 18 años, 18 a 45 años y 45 a 80 años. En esta imagen tridimensional se define una nueva escala de colores que representa en color rojo los valores entre el promedio normal y 2 desviaciones standard sobre el promedio normal, en color PLATEADO todos aquellos valores que estén sobre 2 desviaciones standard del promedio normal, en color verde todo los valores que se encuentren entre el promedio normal y dos desviaciones standard bajo el promedio normal y por último en color AZUL todos aquellos valores que estén bajo 2 desviaciones standard bajo el promedio normal. Definimos así áreas de hipoperfusión anormal que tienen 95% de probabilidades de estar efectivamente hipoperfundidas y demostrada por el color AZUL en la imagen y áreas de hiperperfusión el color PLATEADO tienen una probabilidad de 95% de estar efectivamente hiperperfundidas por comparación con la base de datos normativa. (Segami Corp. Maryland USA)

La reproducibilidad intra-observador de estas mediciones fue comunicada en el Congreso de Alasbimn en Lima, Perú 1997 y demuestra tener un promedio de reproducibilidad de 3.6 mm, lo que se considera adecuado para este tipo de tecnología.

Con objeto de definir con alta reproducibilidad la localización cortical exacta de áreas de hipoperfusión observadas en TAB, se procedió a confeccionar una plantilla mediante el programa CORELDRAW 8 en 11 áreas de Brodmann por hemisferio. Dichas áreas estarían involucradas en actividades conductuales., basado en las comunicaciones clínicas y experimentales sobre funcionalidad cerebral y patología por áreas que emplean las áreas de Brodmann como punto de referencia. Estas áreas de Brodmann conductuales son proyectadas automáticamente por el computador sobre la imagen anterior, imágenes laterales derechas e izquierdas y ambos cortes parasagitales de la imágenes tridimensionales cerebrales. La proyección de esta plantilla es automática por lo cual la reproducibilidad de los resultados es 100%.

Análisis de la captación de Tc 99m HMPAO en Ganglios Basales. Se utilizó la misma técnica de adquisición referida para estructuras corticales. Con este propósito, las imágenes fueron corregidas para atenuación de acuerdo con el método de primer orden de Chang (coeficiente de atenuación $\mu=0.09\text{cm}^{-1}$). En seguida, se normalizó volumetricamente la captación siendo los resultados expresados en DS respecto de una población control.

Cuantificación de la extensión de hipoperfusión en cada área de Brodmann. Por consenso de los dos investigadores se estimó la presencia de sub-regiones de hipo-perfusión demostradas por el color azul en la escala de color.

Análisis estadístico

Los valores de perfusión cortical y sub-cortical de la muestra fueron expresados en términos de Desviación Standard (DS) respecto de la población control de la base de datos normal, en un análisis comparativo voxel por voxel. Con el propósito de identificar sub-regiones de perfusión alterada dentro del volumen delimitado por las diferentes áreas de Brodmann (ROI), se trabajó con los valores de DS máximos por área. Se considerarán como alteradas significativamente en su perfusión, aquellos voxels con valores mayores a 2 DS máximos respecto al promedio de la población control. Esto, suponiendo una distribución normal de la variable perfusión cerebral. Para las 15 ROI estudiadas se obtuvieron los promedios de DS de la muestra.

Luego, considerando el valor absoluto de las DS como una variable continua, se aplicó un análisis de T de Student no pareado para la comparación de pares ipsilaterales de ROI en ambos grupos de estudio.

Resultados

En las tablas IV y V se presentan los resultados obtenidos en cada ROI para cada uno de los grupos estudiados. Se incluye, además, el resultado del análisis estadístico expresado en valor p.

Estructuras Corticales

El análisis de estos resultados demuestra lo siguiente:

- 1) Presencia de hiperperfusión en ambos grupos de estudio en sub-regiones de áreas 8, 9 y 10 de Brodmann (área ejecutiva), así como en área 7 de Brodmann (lóbulo parietal posterior). Todas estas áreas presentaron regiones de captación máxima con valores superiores a 2 DS respecto de una población control (Fig 2, 3, 4, 6 y 7).
- 2) Presencia de hipoperfusión relativa en áreas 24 y 32 (lóbulo frontal interno), área 25 (área afectiva) y área 21, 22 y 38 (lóbulo temporal) (Fig. 6 y 7).
- 3) Diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio para las siguientes sub-regiones de interés de captación máxima: áreas 24 Izquierda, 25 derecha, 11 derecha, 22 izquierda y 38 izquierda. En todas estas áreas el grupo de inicio tardío de la enfermedad presentó valores de perfusión significativamente menores vs. el grupo de inicio precoz de la enfermedad ($p < 0.05$). Solamente en la sub-región de captación máxima del área 32 derecha se observó un aumento significativo de la perfusión en el grupo de inicio tardío vs. el de inicio precoz (Fig. 7). $p < 0.05$). Solamente en la sub-región de captación máxima del área 32 derecha se observó un aumento significativo de la perfusión en el grupo de inicio tardío vs. el de inicio precoz (Fig. 7).

Estructuras sub-corticales

El análisis de estos resultados demuestra lo siguiente:

- 1) Las tres estructuras sub-corticales analizadas (tálamo, caudado y núcleo lentiforme) demostraron hiperperfusión en ambos grupos de estudio con valores superiores a 3 DS por sobre el promedio una población control (Fig. 5).
- 2) No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de captación al comparar ambos grupos de estudio (Tabla V).

Tabla IV.

Comparación de valores de perfusión cortical grupo de inicio precoz vs. grupo de inicio tardío expresado en términos de DS máxima.

Área	Área de Brodmann	Inicio Precoz	Inicio Tardío	P Value
------	------------------	---------------	---------------	---------

Area Ejecutiva Lóbulo Frontal Anterior	8I 8D	2.56 2.57	1.99 2.22	0.15 0.4
	9I 9D	3.41 2.85	2.83 2.7	0.1 0.7
	10I 10D	2.69 3.13	2.83 3.00	0.7 0.7
Lóbulo Frontal Interno	24I 24D	-1.61 -1.20	-2.32 -1.70	0.03 0.9
	32I 32D	1.36 0.25	0.86 1.29	0.1 0.04
Area Afectiva	25I 25D	-0.47 -0.90	-1.18 -1.44	0.09 0.03
	11I 11D	2.15 2.22	1.38 1.19	0.07 0.005
Lóbulo Temporal	21I 21D	0.74 1.05	0.40 1.76	0.3 0.07
	22I 22D	1.11 1.43	0.27 1.66	0.02 0.5
	38I 38D	0.94 0.77	0.21 0.74	0.01 0.9
Lóbulo Parietal Posterior	7I 7D	3.11 3.01	2.72 3.45	0.2 0.2

Tabla V.

Comparación de valores de perfusión sub-cortical grupo de inicio precoz vs. grupo de inicio tardío expresado en términos de DS máxima

Región de Interés (ROI)	Promedio de DS Máxima Grupo de Inicio Precoz	Promedio de DS Máxima Grupo de inicio Tardío	P Value
Caudado Izquierdo	4.04	3.62	0.41
Caudado Derecho	4.10	3.75	0.33
N. Lentiforme Izquierdo	4.09	4.49	0.16
N. Lentiforme Derecho	4.49	4.34	0.84
Tálamo Izquierdo	4.48	4.17	0.41
Tálamo Derecho	4.58	4.30	0.38

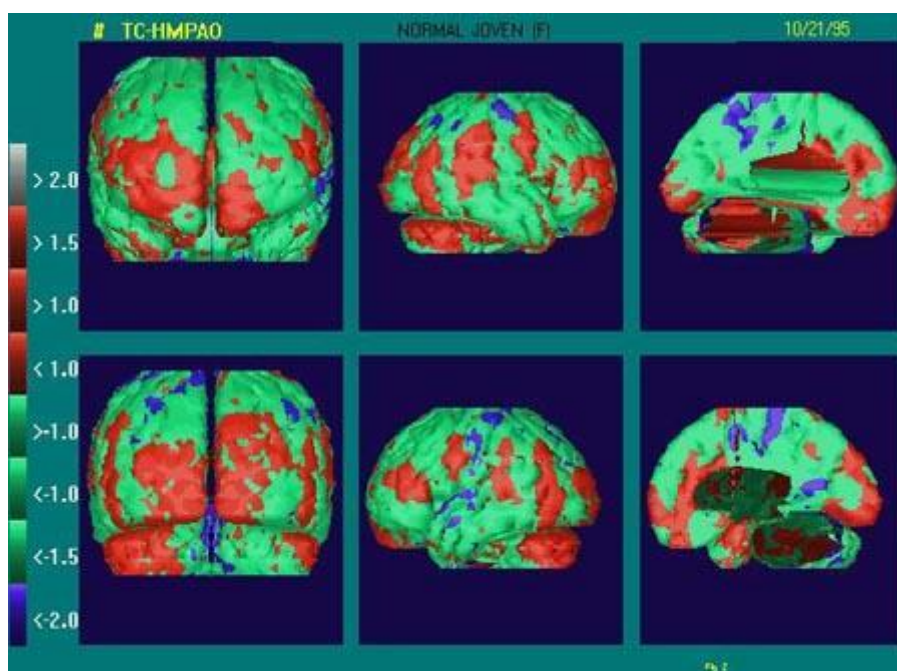


Figura 2. NeuroSPECT Tc99m HMPAO normal. Proyecciones Imagen 3D distribución cortical normal HMPAO: anterior, lateral derecha, parasagital derecha, posterior, lateral izquierda y parasagital izquierda (de izq. a der. y fila superior seguida de fila inferior). Escala de colores en Desviaciones Standard sobre y bajo promedio normal. Color plateado = > 2 Desv. Stand. Sobre promedio normal. Color azul = < -2 Desv Stand bajo promedio normal.

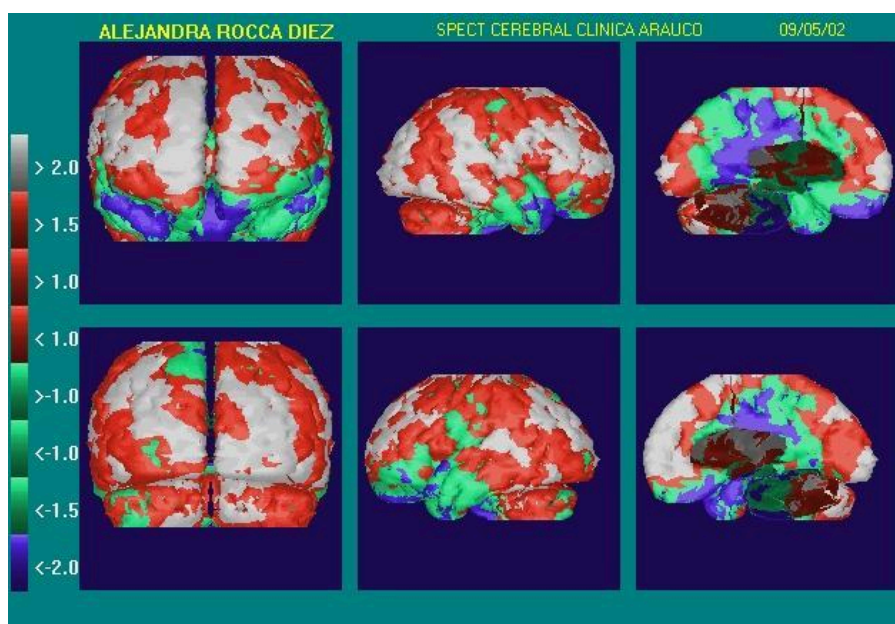


Figura 3. Trastorno Bipolar, inicio precoz. Se observa aumento marcado de perfusion frontal bilateral y parietal posterior. Se observa hipoperfusión orbito-frontal bilateral, temporal anterior y mesial bilateral.

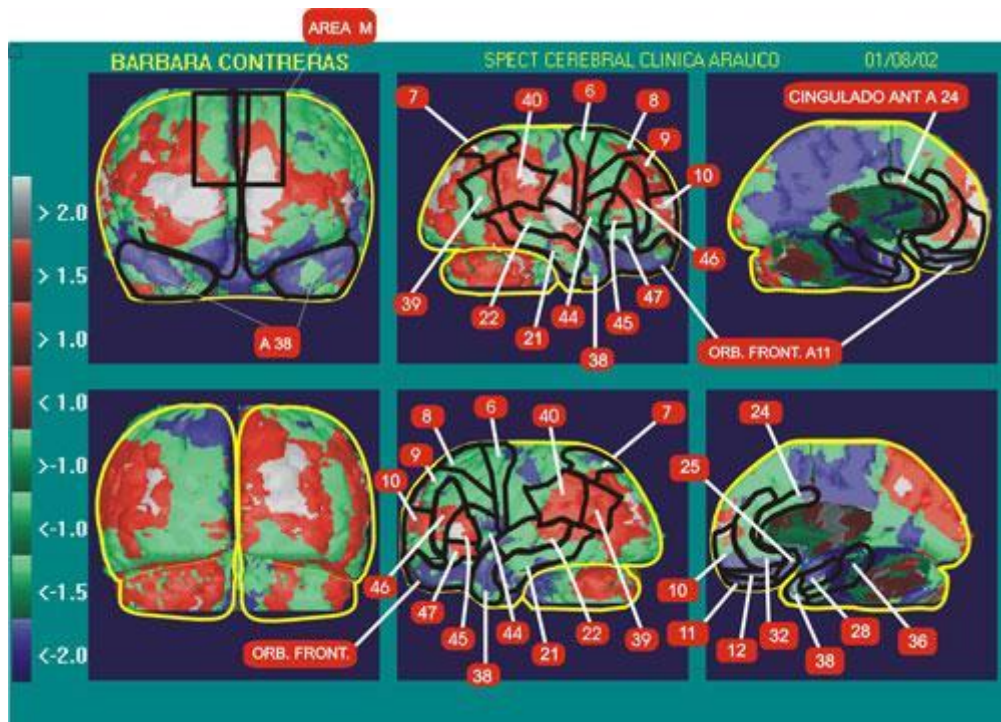


Figura 4. Trastorno Bipolar inicio precoz. Aumento de perfusion frontal en areas 9 y 10 de Brodmann, corteza ejecutiva. Tambien, en area 40 y 22 de Brodmann Se observa hipoperfusión en areas 11, 12, 38, 24, 25 y 32 de Brodmann (color azul).

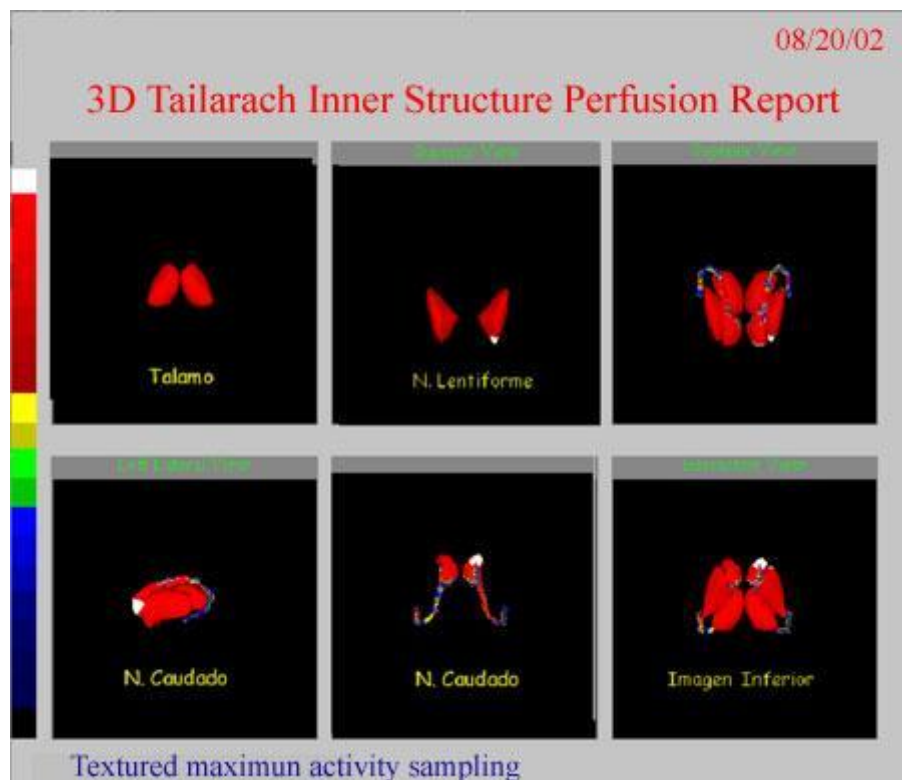


Figura 5. Trastorno Bipolar. Ganglios Basales. Se observa aumento de perfusion en aspectos ventrales y lateral izquierdo de cabeza del nucleo caudado izquierdo y en núcleo lentiforme izquierdo.

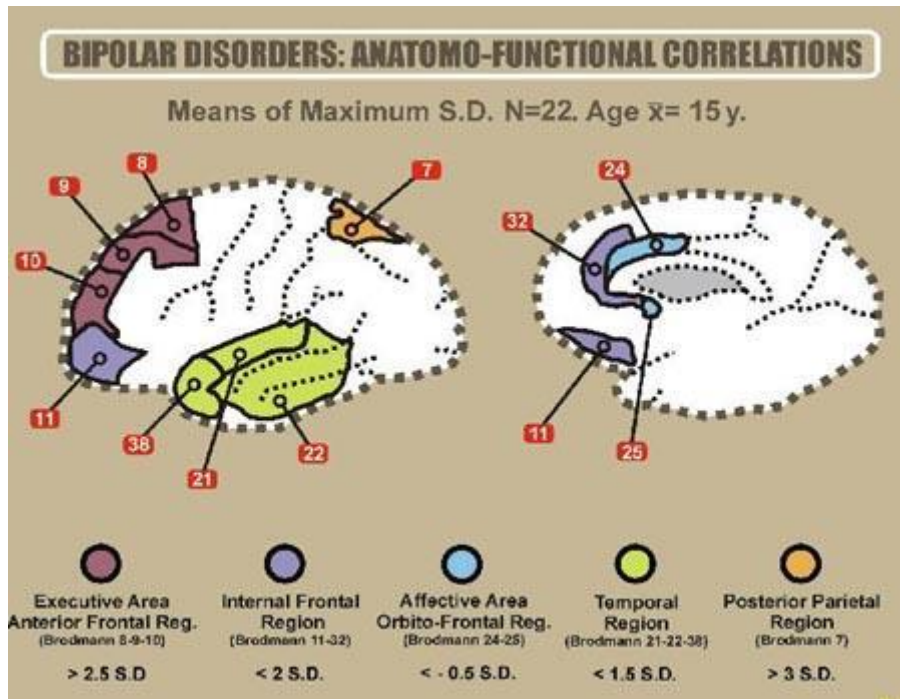


Figura 6. Correlaciones anatomo-funcionales en pacientes bipolares de inicio precoz.

El análisis estadístico comparativo de captación máxima en diferentes áreas de Brodmann demuestra una hiper-perfusión en área ejecutiva (Brodmann 8,9,19) con un valor de 2.5 DS respecto de una población control. Se demostró también una hiper-perfusión en región parietal posterior (área 7 de Brodmann). El análisis visual demostró zonas de hipo-perfusión en áreas afectivas (Brodmann 24 y 25), regiones frontales internas y regiones temporales.

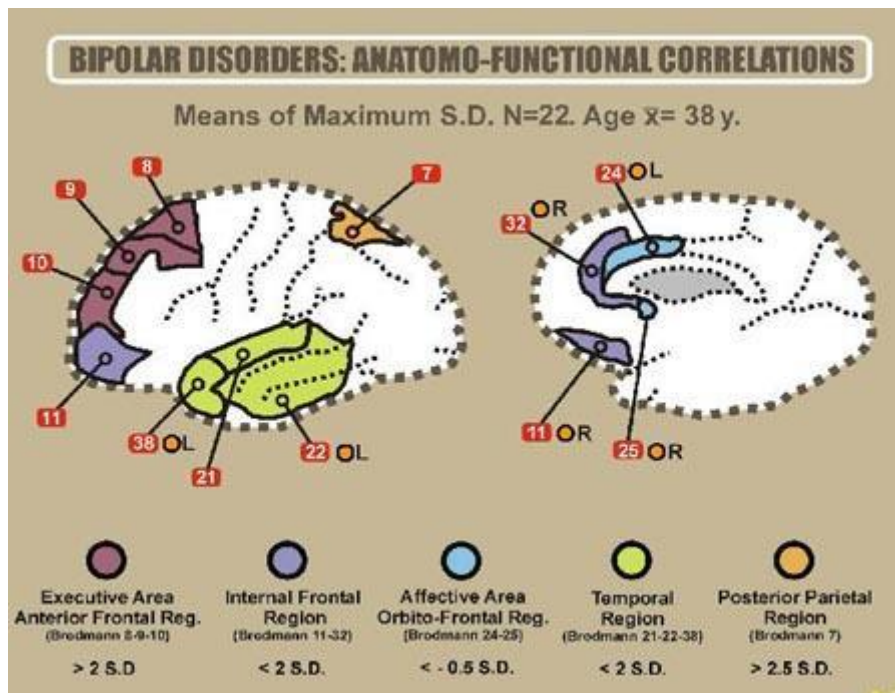


Figura 7. Correlaciones anatomo-funcionales en pacientes bipolares de inicio tardío. El análisis estadístico comparativo de captación máxima en diferentes áreas de Brodmann demuestra una hiper-perfusión en regiones ejecutivas frontales (Brodmann 8,9,10) y en área parietal posterior (Brodmann 7). El análisis visual demuestra una hipo-perfusión en área afectiva (Brodmann 24 y 25), regiones frontales internas y regiones temporales. Al compararlo con el grupo de inicio precoz se demuestran diferencias estadísticamente significativas en áreas 24 I, 32D, 11D, 25D, 22I, y 38I (Referirse a tabla IV). Estas diferencias indican una perfusión más alterada en el grupo de inicio tardío.

Conclusiones

Los resultados obtenidos demuestran una hiper-perfusión en las regiones ejecutiva (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann), parietal posterior (área 7 de Brodmann), tálamo, caudado y núcleo lentiforme. Las áreas afectivas (11 y 25 de Brodmann), frontales internas (24 y 32 de Brodmann) y temporal (38, 21 y 22 de Brodmann) presentan valores máximos de perfusión dentro de rangos normales; Sin embargo, el análisis visual demuestra un promedio significativo de hipo-perfusión en sub-regiones de estas áreas [30].

Se observó una reducción significativa de la perfusión para las regiones 24 izquierda, 25 derecha, 11 derecha, 22 izquierda y 38 izquierda en el grupo de estudio de inicio tardío. Esto podría dar cuenta de un fenómeno de expresión neuro-funcional diferenciable de acuerdo a la edad de inicio de la enfermedad. Al ser cada segmento del circuito un elemento indispensable para la emergencia de un momento afectivo, la variación neuro-funcional de cualquiera de sus componentes podría afectar la funcionalidad de otros segmentos así como la expresión psicopatológica de la enfermedad. Estos hallazgos concuerdan con las diferencias clínicas encontradas en el modo de presentación y evolución de pacientes jóvenes y

adultos. Desde una perspectiva clínica, la hiperperfusión reportada en ganglios de la base podría explicar el componente motor de tipo maniforme observado en muchos de estos pacientes durante sus fases sintomáticas. A pesar del mayor predominio de hiper-actividad descrito en la literatura en el sub-grupo de pacientes jóvenes, no fue posible encontrar diferencias estadísticamente significativas en la expresión neuro-funcional a nivel de ganglios basales.

Actualmente, se acepta que los estados afectivos poseen un componente de expresión somática de la emoción, vinculado a estructuras sub-corticales y un componente consciente o sentimiento, vinculado a áreas neo-corticales. Primero Papez y luego Mac Lean, postularon las bases neurobiológicas y anatomo-funcionales involucradas en la representación cortical del sentimiento [29, 26]; entendido este, como la sensación consciente de la emoción. Las estructuras propuestas comprenden: corteza pre-frontal, corteza de asociación, formación del hipocampo, núcleo amigdalino, hipotálamo y núcleos talámicos anteriores. A partir de complejas interacciones, estas estructuras mediarían los diferentes estados afectivos. Por otra parte, múltiples evidencias a partir de estudios en animales, indican que lesiones en corteza órbito-frontal y cíngulo anterior, reducen la agresividad frente a la ausencia de recompensas esperadas y aumentan la resistencia al dolor. Esas expresiones conductuales, forman parte del clásico modelo de depresión conocido como “desesperanza aprendida”. Se sabe, además, que lesiones irritativas en cíngulo anterior producen reacciones de ira y conductas agresivas inmotivadas o ante estímulos irrelevantes. El núcleo amigdalino participaría en la coordinación entre las estructuras neo-corticales y sub-corticales involucradas en la neuro-modulación de los estados afectivos [14, 13, 2, 21]. Este núcleo, se encuentra ubicado en la parte dorso-medial del lóbulo temporal y se proyecta a través de la estría terminal [10] hacia caudado y tálamo.

De este modo, nuestros resultados han identificado a un grupo de estructuras cerebrales relacionadas con la actividad afectiva, destacando la participación de la corteza ejecutiva, región frontal interna, región afectiva, lóbulo temporal, tálamo, caudado y núcleo lentiforme. Es necesario señalar, que la hiperperfusión aislada de la región parietal posterior (área 7) que reportamos, podría explicarse a partir de su función como área de integración de múltiples modalidades sensitivas para la planificación motora. Los resultados cuantitativos obtenidos en neo-corteza, permiten plantear la existencia de “módulos funcionales” o grupos de áreas de Brodmann integrados funcionalmente. Estos módulos, tenderían a responder de un modo semejante en sus valores cuantitativos de expresión funcional. Este fenómeno de integración funcional ha sido extensamente descrito, en corteza pre-frontal, a partir de estudios en humanos sanos y primates [16].

Los resultados, en su conjunto, indican que en la fisiopatología del trastorno bipolar participarían diversas estructuras vinculadas a la modulación afectiva. Especialmente relevantes resultan la hiper-perfusión del área ejecutiva (área 8, 9 y 10 de Brodmann), Tálamo, Caudado y núcleo Lentiforme como partes de un complejo circuito de estructuras neo-corticales y sub-cortico-límbicas. Estos resultados deben comprenderse en el contexto de la teoría de sincronía de fase e integración a gran escala de Varela [36].

Agradecimientos: Los autores desean agradecer al Dr. Pedro Torres por evaluación de algunos pacientes bipolares presentados en este trabajo, igualmente, a la Sra. Leila De Souza Coelho por asistencia técnica y a la Srta. Ximena Olivares por ayuda en la preparación de este manuscrito.

Bibliografia

- 1 Ackenheil M (2001) Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *Journal Affect Disord*, 62: 101-111
[Volver](#)
- 2 Aggleton JP (1993) The contribution of the amigdala to normal and abnormal emotional states. *Trends Neurosci*, 16: 328-333
[Volver](#)
- 3 Akiskal HS et al. (1979) Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 2:527-554.
[Volver](#)
- 4 Akiskal HS (1996) The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: Beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol*, 17 (suppl 3):117S-122S
[Volver](#)
- 5 Andreasen NC et al. (1987) Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry*, 44:461-469
[Volver](#)
- 6 Andrew L Stoll et al. (2000) Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? *Biol Psychiatry*, 48: 505-517
[Volver](#)
- 7 Baron et al. (1987) Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature*, 326:289-292
[Volver](#)
- 8 Bebbington P, Ramana R (1995) The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 30: 279-292
[Volver](#)
- 9 Bonne O et al. (1996) Cerebral hypoperfusion in medication resistant, depressed patients assessed by Tc99HMPAO SPECT, *J Affect Disord*, 41: 163-171
[Volver](#)
- 10 Carpenter MB (1991) Core text of Neuroanatomy. Baltimore: Williams and Wilkins.
[Volver](#)
- 11 Clement S et al. (2003) Status of bipolar disorder research. Bibliometric study. *British Journal of Psychiatry*, 182: 148-152
[Volver](#)
- 12 Cummings JL (1993) Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, 50: 873-880
[Volver](#)
- 13 Damasio AR (1994) *Descartes's Error: Emotion, Reason and the human brain*. New York: Grosset-Putnam.
[Volver](#)
- 14 Damasio AR (1999) *The feeling of what happened*. New York: Harcourt Brace.
[Volver](#)
- 15 Delvenne V et al. (1990) Regional cerebral blood flow in patients with affective disorders. *Br J Psychiatry*, 157: 359-365
[Volver](#)

- 16 Duncan J (November, 2001) An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nature*, 2: 820-829
[Volver](#)
- 17 Goodwin,G (2000) Perspectives for clinical research on bipolar disorders in the new millennium. *Bipolar Disorders*, 2: 302-303
[Volver](#)
- 18 Hantouche EG et al. (1998) Systematic clinical methodology for validating bipolar II disorder. *J Affect Disord*, 50: 163-173
[Volver](#)
- 19 Hirschfeld RMA et al. (2002) Lifetime prevalence of bipolar I and II disorders in the United States. Presented at the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia
[Volver](#)
- 20 Ito et al. (1996) Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standarization technique. *J Nucl Med*, 37:410-414
[Volver](#)
- 21 Kandel ER (2000) *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill
[Volver](#)
- 22 Kelsoe JR (2003) Arguments for the genetics basis of the bipolar spectrum. *Journal Affect Disord*, 73:183-197
[Volver](#)
- 23 Kessler RC et al. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51: 8-19
[Volver](#)
- 24 Kraepelin E (1921) *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh, ES Livingstone.
[Volver](#)
- 25 Lish JD et al. (1994) The national Depressive and Manic-Depressive Association (NMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*, 31: 281-294
[Volver](#)
- 26 MacLean PD (1955) The limbic system "visceral brain" and emotional behavior. *Arch Neurol Psych*, 73:130-134
[Volver](#)
- 27 Mena FJ et al. (September,1998) Children normal HMPAO brain SPECT. *AlasbimnJournal*1(1). <http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/1/children.htm>
[Volver](#)
- 28 O'Connell RA et al. (1989) Single Photon Emission computed tomography (SPECT) with IMP-123 in the differential diagnosis of psychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc*, 1:145-153
[Volver](#)
- 29 Papez JW (1937) A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psych*, 38: 725-743
[Volver](#)
- 30 Prado C and Mena I (April,1999) Basal and frontal activation neuroSPECT demonstrates functional brain changes in major depression.

Alasbimnjournal1(3).<http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/3/pradoia.htm>

[Volver](#)

- 31 Reich T, Clayton P.J (1969) Family history studies: genetics of mania. Am. J. Psychiatry, 125: 1358-1369

[Volver](#)

- 32 Rubin E et al. (1995) Regional cerebral blood flow in mood disorders: IV. Comparison of mania and depression. Psychiatry Res, 61:1-10

[Volver](#)

- 33 Rush AJ (2003) Toward an understanding of bipolar disorder and its origin. J Clin Psychiatry, 64 (suppl6):4-8

[Volver](#)

- 34 Strakowski SM et al. (2000) Neuroimaging in bipolar disorder. Bipolar Disord, 2: 148-164

[Volver](#)

- 35 Tutus A et al. (1998) Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by single photon emission computed tomography in depressive disorders: comparison of unipolar vs bipolar subtypes. Psychiatry Res, 83: 169-177

[Volver](#)

- 36 Varela Francisco et al. (2001) The brainweb : Phase synchronization and large-scale integration. Nature (neuroscience), vol 2: 229-239.

[Volver](#)

- 37 Yarema Bezchlibnyk, L Trevor Young (2002) The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and regulation of gene expression. Can J Psychiatry, 47: 135-148

[Volver](#)