

Neuroimagen funcional en el pronóstico evolutivo de una cohorte de pacientes portadores de trastorno afectivo bipolar: estudio preliminar a partir de la técnica de neuroSPECT

Ismael Mena¹, Armando Nader¹, Paulina Codoceo², Rodrigo Correa³.

1 - Clínica Las Condes, Departamento de Medicina Nuclear, Santiago, Chile..

2 - Estudiante 6º año Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile..

3 - Docente de post grado en Psiquiatría, Universidad Mayor, Santiago, Chile..

Resumen

El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) es una enfermedad psiquiátrica, diagnosticada clínicamente según los criterios de DSM IV y/o CIE 10. Estudios recientes postulan que en su fisiopatología existe un componente orgánico, demostrado mediante el SPECT cerebral. La diversidad del patrón imagenológico obtenido con dicha técnica en estos pacientes también podría ser utilizada para obtener un pronóstico evolutivo de la enfermedad. Un total de 63 pacientes reclutados y tratados en el contexto de la práctica privada de uno de los investigadores cumplían con los criterios clínicos de TAB y la corroboración neuroimagenológica de neuroSPECT. Los resultados obtenidos de los estudios SPECT fueron analizados observando la perfusión en las diferentes áreas de Brodmann. Las imágenes de SPECT cerebral se correlacionaron exitosamente con la severidad clínica del TAB. Se concluye que la técnica de SPECT cerebral puede utilizarse para confirmar el diagnóstico y establecer una correlación objetiva de la evolución de la enfermedad, que permita adecuar el tratamiento a su severidad.

Palabras clave

Trastorno bipolar, Pronóstico, NeuroSPECT, HMPAO.

Abstract

Bipolar Affective Disorder (BAD) is a psychiatric illness, diagnosed clinically according to DSM IV and/or CIE 10 criteria. Recent studies on its physiopathology postulate that there is an organic component that has been demonstrated by SPECT. The diversity pattern in the images obtained with this technique could also be used to obtain a prediction of the evolution of this disease. A total of 63 patients enrolled and treated in the context of private practice of one of the researchers, met the clinical criteria of BAD and neuroimaging corroboration with neuroSPECT. SPECT results were analyzed noting the perfusion in the different Brodmann areas. SPECT images were correlated successfully with the clinical severity of the BAD. SPECT technique can be used for confirming the diagnosis and for establishing an objective correlation of the evolution of the disease that can adapt treatment according to its severity.

Key words

Bipolar disorder, Prognosis, NeuroSPECT, HMPAO.

Introducción

La carencia de marcadores biológicos en psiquiatría ha representado desde los inicios de esta disciplina una dificultad en el

proceso diagnóstico, así como en la definición pronóstica de la afección clínicamente detectada. A pesar de los enormes esfuerzos tendientes a avanzar en la etiología de las enfermedades afectivas, no ha sido posible detectar ni siquiera un examen de laboratorio capaz de corroborar con grados de sensibilidad y especificidad adecuados la presencia de dichos trastornos, siendo esta un área en incipiente desarrollo⁽¹⁻³⁾. Progresivamente, los avances en la neurobiología de los trastornos del ánimo parecen ir demostrando una causalidad de orden multifactorial. De esta forma, los hallazgos genéticos apuntan a una etiología poligénica, las investigaciones bioquímicas a la alteración de múltiples sistemas de neurotransmisión mediados por diversas mono-aminas y las neuroimágenes funcionales a la participación de diversas regiones y circuitos cerebrales, como base etiológica de estas enfermedades.

La teoría etiológica fundamental respecto de los cuadros depresivos, conocida como “teoría monoaminérgica”, cuyo enunciado principal expone que las manifestaciones clínicas de la depresión se correlacionarían con un déficit de uno de los tres neurotransmisores supuestamente involucrados en la modulación afectiva (serotonina, norepinefrina y dopamina), no ha logrado ser validada empíricamente de un modo consistente. Basta con observar los múltiples, heterogéneos y a veces contradictorios resultados que desde hace varias décadas se han registrado al estudiar los niveles de serotonina plasmática, plaquetaria o en líquido cefalorraquídeo en pacientes depresivos monopolares, para confirmar la ausencia de un marcador biológico confiable en psiquiatría⁽⁴⁻⁶⁾.

Tal como lo hemos destacado en trabajos previos^(7, 8), las neuroimágenes funcionales se perfilan cada vez más como un marcador biológico indirecto cuyo valor central residiría en lograr definir patrones imagenológicos característicos para distintas patologías, incluyendo el trastorno afectivo bipolar (TAB); en esta dirección nuestro grupo de estudio ha estado trabajando durante los últimos años. Sin embargo, poco se ha avanzado hasta ahora en intentar definir marcadores neurofuncionales pronósticos respecto de la evolución clínica.

Contar con una orientación pronóstica resultará de amplio valor, toda vez que permita a los clínicos predecir y anticipar enfoques farmacológicos y psicoterapéuticos de mayor o menor agresividad según sea el caso, así como una monitorización clínica guiada. Esta aseveración resulta especialmente válida al abordar un cuadro altamente heterogéneo en su presentación clínica y enormemente fluctuante en su evolución, como lo es el TAB. Si bien es cierto que remitir la apreciación pronóstica a un patrón neurofuncional olvidando las determinantes psicosociales podría resultar en una mirada excesivamente materialista/reduccionista, no es menos relevante considerar que el acceso a un marcador pronóstico nos entregaría una orientación respecto de la “carga biológica funcional” presente en cada caso. En este sentido, se considera que el apoyo neuroimagenológico pronóstico representa una herramienta en desarrollo capaz de orientar al clínico, al paciente y a sus familiares, pero cuya información no debe conceptualizarse como un predictor determinista respecto del devenir vital de cada paciente. El presente estudio representa un primer intento orientado a buscar patrones neurofuncionales de valor pronóstico en el TAB a partir de la técnica de neuroSPECT.

Material y métodos

Se consideraron todos los pacientes estudiados y tratados por uno de los investigadores, entre enero de 2004 y junio de 2008, que presentaban un TAB diagnosticado clínicamente y con estudio de neuroSPECT; en total fueron 87 pacientes. Se incluyeron los que cumplieron un año de tratamiento efectivo con dosis terapéuticas de estabilizadores del ánimo y se excluyeron aquellos que presentaban abuso de sustancias, daño orgánico cerebral, enfermedad médica y patología grave del eje II.

Se trabajó finalmente de un modo retrospectivo sobre una muestra de 63 pacientes, 39 (62%) mujeres, con rango de edad de 14 a 68 años (promedio: 27 años). Todos los integrantes de esta cohorte habían recibido el diagnóstico clínico de TAB basado en el DSM IV y su corroboración neuroimagenológica a partir de neuroSPECT de acuerdo a los criterios establecidos previamente por nuestro grupo⁽⁷⁾.

La muestra fue evaluada en su gravedad inicial a partir de la aplicación de la escala de Severidad de Impresión Clínica Global (CGI-S, Clinical Global Impression - Severity scale)⁽⁹⁾, acordándose entre los investigadores un punto de corte que separó a los grupos en dos categorías denominadas “graves” y “no graves”. Esta división se realizó de acuerdo al criterio clínico de los autores y tuvo como objetivo estratificar la muestra en subgrupos que pudieran presentar características neuroimagenológicas pronósticas diferenciables. Después de 1 año de tratamiento farmacológico estable en tipo y dosis de fármacos, se realizó una nueva evaluación a partir de la escala de Mejoría de Impresión Clínica Global (CGI-I, Clinical Global Impression - Improvement scale), acordándose puntos de corte para subdividir la muestra en pacientes que experimentaron “mejoría” o “no mejoría”. Todos los pacientes fueron evaluados respecto a su gravedad, así como respecto a su mejoría, por un solo miembro de nuestro equipo, lo que evitó la variabilidad inter-entrevistador. La cohorte de pacientes fue además tabulada según la predominancia clínica de sus fases afectivas (depresiva o maníaca).

Se realizó un estudio de SPECT cerebral con ^{99m}Tc-HMPAO al inicio del tratamiento según procedimiento ya descrito⁽⁷⁾. Se analizaron 46 áreas de Brodmann en la corteza cerebral en busca de regiones que en un análisis retrospectivo se correlacionaran con una buena o mala evolución, considerándose la fase afectiva predominante y la gravedad inicial aportada por el clínico. Una vez identificadas las áreas con significado pronóstico, se llevó a cabo una evaluación ciega que consistió en seleccionar de un modo aleatorio un subgrupo de 11 pacientes de la muestra original; este subgrupo fue presentado en forma ciega al investigador a cargo del análisis e interpretación de las imágenes, entregándose como única información la gravedad clínica del paciente al inicio del tratamiento y la fase afectiva predominante. Este análisis posterior se realizó solamente con el objetivo de determinar cualitativamente la consistencia interna de los indicadores pronósticos, ahora aplicados a pacientes

individuales. De acuerdo a los resultados cuantitativos obtenidos, se calculó la sensibilidad y especificidad de cada patrón neuroimagenológico con valor pronóstico.

Resultados

La tabla 1 resume los hallazgos encontrados tras el análisis de cada una de las áreas de Brodmann, comparándose los patrones de perfusión cerebral con la evolución de cada paciente en un seguimiento longitudinal de 1 año. De un modo comprensivo y general se reportan los siguientes resultados para cada cohorte de pacientes:

- 01. Síntomas depresivos graves al inicio del tratamiento: Para el grupo de pacientes clasificados como “graves” al inicio del tratamiento y con síntomas depresivos predominantes, demostraron tener valor pronóstico los hallazgos del área 22 izquierda en el lóbulo temporal en aquellos pacientes en que el valor máximo era superior a 2,25 desvíos estándar (DS) respecto al promedio normal. Este hallazgo se asoció a “no mejoría” con una especificidad de 64% y una sensibilidad de 100%.
- 02. Síntomas depresivos no graves al inicio del tratamiento: Para el grupo de pacientes clasificados como “no graves” al inicio del tratamiento y con síntomas depresivos predominantes, demostraron tener valor pronóstico los hallazgos en el área 8 derecha. Valores máximos superiores a 4,15 DS en esta área resultaron indicativos de “no mejoría” con una especificidad de 100% y una sensibilidad de 70%.
- 03. Síntomas maníacos graves al inicio del tratamiento: En esta cohorte de pacientes se observó que al área 39 derecha presenta valor pronóstico. Cuando en dicha área los valores promedio fueron menores a 1,5 DS con respecto al promedio normal, la probabilidad de “no mejoría” (sensibilidad) fue de 62%, con una especificidad de 85%.
- 04. Síntomas maníacos leves al inicio del tratamiento: En pacientes que al inicio se observaban como “no graves” y con sintomatología maníaca predominante, el área 40 derecha demostró valor pronóstico. Si el valor promedio fue superior a 1,0 DS sobre el promedio normal, la especificidad de la “no mejoría” era de 90% y la sensibilidad de 60%, con una probabilidad de error de 10%. Por tanto, no mejoran todos aquellos pacientes que tienen valores mayores a 1 DS respecto del promedio normal.

Tabla 1: Áreas de Brodmann y Factor Pronóstico.

MANIA GRAVE	Mejoran: 13	No mejoran: 25
Área 39 Derecha	2/13	15/25
<1,5 DS (mean)	ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD
	85%	62%
MANIA LEVE	Mejoran: 19	No mejoran: 5
Área 40 Derecha	2/19	3/5
<1,5 DS (mean)	ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD
	90%	60%
DEPRESIÓN SEVERA	Mejoran: 22	No mejoran: 21
Área 22 Izquierda	8/22	21/21
>2,25 DS (max)	ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD
	64%	100%
DEPRESIÓN LEVE	Mejoran: 13	No mejoran: 7
Área 8 Derecha	0/13	5/7
>4,15 DS (max)	ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD
	100%	70%

La figura 1 muestra en resumen la funcionalidad observada en el SPECT cerebral en las diferentes áreas de Brodmann, correlacionándolas con el pronóstico clínico del trastorno afectivo bipolar.

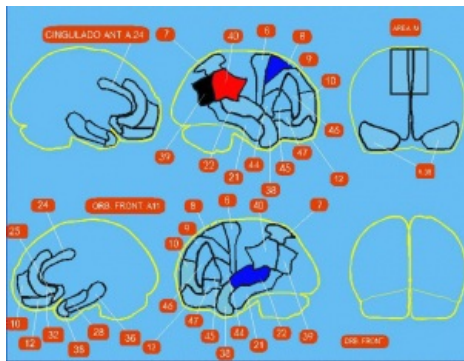


Figura 1. Áreas de Brodmann con valor pronóstico en el trastorno bipolar.

En la imagen se observan las diferentes áreas de Brodmann hiperfuncionantes en el TAB y su correlación con el pronóstico clínico utilizando una terapia estándar:

- Color negro: Área 39 de Brodmann del hemisferio derecho y la no mejoría con tratamiento estándar de los pacientes con TAB en fase maníaca grave.
- Color rojo: Área 40 de Brodmann del hemisferio derecho y la no mejoría con tratamiento estándar de los pacientes con TAB en fase maníaca leve.
- Color azul: Área 22 de Brodmann del hemisferio izquierdo y la no mejoría con tratamiento estándar de los pacientes con TAB en fase depresiva grave; área 8 de Brodmann del hemisferio derecho y la no mejoría con tratamiento estándar de los pacientes con TAB en fase depresiva leve.

Discusión

Centrados en la importancia de avanzar en una definición pronóstica en los trastornos afectivos del espectro bipolar, nuestro grupo ha realizado un primer intento dirigido en esta dirección a través de un estudio retrospectivo clínico e imagenológico. Así, se ha cotejado la evolución clínica de una cohorte de pacientes bipolares con patrones neurofuncionales cuantificados a partir de la técnica de NeuroSPECT. Tras el análisis de la muestra subclasificada según gravedad, sintomatología afectiva predominante y evolución, ha sido posible identificar áreas de interés con significado pronóstico a 1 año de evolución.

Los hallazgos indican que en el grupo de pacientes clasificados al inicio como “graves” y con predominio de síntomas maníacos, existirá menor probabilidad de mejoría a un año de evolución en aquellos sujetos que en el área 39 derecha presenten valores promedio inferiores a 1,5 DS. En el grupo de pacientes clasificados al inicio como “no graves” y con predominio de síntomas maníacos, el área indicativa es la 40 de Brodmann en el hemisferio derecho con valores promedio superiores a 1 DS. En pacientes clasificados al inicio como “graves” y con predominio de síntomas depresivos, el área indicativa con valor pronóstico es la 22 izquierda, con valores máximos superiores a 2,25 DS; mientras que en pacientes clasificados como “no graves” y predominio de síntomas depresivos, el área 8 derecha es de mal pronóstico si el valor máximo es superior a 4,15 DS.

Publicaciones previas de nuestro grupo^(7,8) destacan que el trastorno bipolar se caracteriza por hiperfrontalidad y aumento de perfusión en los aspectos posteriores de ambos lóbulos parietales. Es en esta región donde están localizadas las áreas 7, 39 y 40 en el hemisferio derecho, que son precisamente las que muestran alteraciones significativas con valor pronóstico. No tenemos una explicación para el área 22 izquierda, que representa otro marcador.

Conclusiones

La importancia del presente trabajo reside en la posibilidad futura de someter estos patrones neurofuncionales pronósticos a un análisis prospectivo y ciego en una muestra suficientemente grande como para validar su uso clínico rutinario; esta tarea constituirá una segunda fase de nuestra investigación.

Las principales limitaciones de este reporte tienen relación con la falta de una estandarización de los tratamientos farmacológicos aplicados, los que pudieran representar una variable no controlada capaz de intervenir en la evolución del paciente y la presencia de un número de casos relativamente bajo, así como dispar en cada uno de los cuatro subgrupos estudiados. Finalmente, el estado clínico existente al momento de realizarse la adquisición de las imágenes, así como un seguimiento a largo plazo, serán otros elementos relevantes a tener en cuenta en futuros proyectos.

Referencias

01. Costafreda SG, Chu C, Ashburner J, Fu CH. Prognostic and diagnostic potential of the structural neuroanatomy of depression. PLoS One 2009;4(7):e6353.
02. Sublette ME, Oquendo MA, Mann JJ. Rational approaches to the neurobiologic study of youth at risk for bipolar disorder and suicide. Bipolar Disord 2006;8:526-42.
03. Backlund L, Ehnavall A, Hetta J, et al. Identifying predictors for good lithium response - a retrospective analysis of 100 patients with bipolar disorder using a life-charting method. Eur Psychiatry 2009;24:171-7.
04. Copen A. The biochemistry of affective disorders. Brit J Psychiat 1967;113:1137-64.
05. Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, et al. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and B- adrenergic receptor bonding sites in the brains of suicide victims. Arch Gen Psychiatry 1990;47:1038-47.
06. Pryor JC, Sulser F. Evolution of the monoamine hypotheses of depression. En: Biological Aspects of Affective Disorders. Horton R, Katona C (eds). London: Academic Press 1991, pp.77-94.
07. Mena I, Correa R, Nader A, Boehme V. Trastorno afectivo bipolar: Evaluación de cambios funcionales cerebrales a partir de la técnica de Neuro-SPECT Tc99mHMPAO. Alasbimn Journal 6(23): January 2004. Article N° AJ23-1.
08. Mena I, Correa R, Nader A. Neuro-SPECT and its application in bipolar affective disorders. En: Nuclear Medicine in Psychiatry. Springer-Verlag. Berlin, 2004.
09. Guy W. [Early drug evaluation \(ECDEU\) assessment manual](#) . Rockville, National Institute of Mental Health, 1976.