



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

---

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HE "DR ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

T E S I S

**EL AFECTO PSEUDOBULBAR ES UNA DISMETRIA AFECTIVA PRODUCIDA POR LA DISFUNCION DEL  
ARQUICEREBELO Y LA AFECTACIÓN DE LAS VÍAS CORTICO- PONTO- CEREBELOSAS  
EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE**

PARA OBTENER EL GRADO COMO:  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA  
P R E S E N T A:  
Dr. Máximo León Vázquez

Asesor:  
Dr. Luis Enrique Molina Carrión

México D.F. marzo de 2014





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de División en Educación

---

Dr. Humberto Juárez Jiménez.  
Profesor titular del Curso de Neurología Clínica  
Centro Médico Nacional La Raza

---

Dr. Máximo León Vázquez  
Médico Especialista en Formación en Neurología  
Centro Médico Nacional La Raza

**Número de Registro: R-2013-3501-52**

## INDICE

Resumen	.....	3
Abstract	.....	4
Antecedentes científicos	.....	5
Material y Métodos	.....	12
Resultados	.....	20
Discusiones	.....	24
Conclusiones	.....	26
Bibliografía	.....	27
Anexos	.....	30

# **El afecto pseudobulbar es una disimetría afectiva producida por la disfunción del arquicerebelo y la afectación de las vías cortico- ponto- cerebelosas en pacientes con Esclerosis Múltiple**

## **Material y Métodos**

Se estudiaron 21 pacientes portadores de Esclerosis Múltiple divididos en 3 grupos, con 6 años de evolución mayores de 18 años de edad, con una escala de EDSS entre 2.0 y 6.5.

Las imágenes se obtuvieron mediante un resonador de 1T MR750 GE. Los datos de la secuencia funcional FMRI BOLD se analizaron de forma independiente usando el software FSL 5.0, utilizándose MELODIC. Cada componente representó redes de actividad basal. El Tensor de difusión se analizó mediante Tracvis version 0.5.2 y FiberTrack, donde se reconstruyeron los tractos del sistema cortico-ponto-cerebeloso.

## **Resultados.**

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, existe asociación estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ) entre la afectación de las vías cortico-ponto-cerebelosas y la presencia de afecto pseudobulbar Asimismo también se demostró que existe asociación significativa ( $p=0.001$ ) entre la ausencia de las redes neuronales cerebelo-corticales que regulan la afectividad y la presencia de afecto pseudobulbar.

## **Conclusiones**

Con lo anterior podemos concluir que tanto la afectación de las vías cortico-ponto-cerebelosas como la ausencia de las redes neuronales cerebelo-corticales que regulan la afectividad, resultan en la aparición del afecto pseudobulbar en pacientes con Esclerosis Múltiple y fisiopatológicamente su etiología parece residir en la disfunción neuroanatómica y neuroquímica de dichas conexiones responsables de la regulación y expresión de las experiencias emocionales

*Palabras clave:* Disimetría afectiva, sistema de tractos cortico-ponto-cerebelosos, fracción de anisotropía, Esclerosis Múltiple, Afecto pseudobulbar.

# **Pseudobulbar affect is an affective dysmetria produced by arquocerebellum dysfunction and involvement of the cortico-ponto-cerebellar tracts system in Multiple Sclerosis patients**

## **Material and Methods**

We study 21 patients over 18 years old divided into 3 groups with Multiple Sclerosis of 6 years of evolution with an EDSS scale 2.0- 6.5.

The images were obtained using a GE MR750 1 T MR scanner. The data in the FMRI BOLD functional sequence independently analyzed using the FSL 5.0 software with MELODIC. Each component represented basal activity networks. The diffusion tensor was analyzed using Tracvis version 0.5.2 and FiberTrack, where corticocerebellar pontine tracts system were reconstructed.

**Results:** The fractional anisotropy of cortico-ponto-cerebellar tracts system decreased and the cortico-cerebellar neural basal activity networks that regulate affectivity are absent. Significant statistical association ( $p=0.0001$ ) between the involvement of the cortico-ponto-cerebellar tracts system and the presence of pseudobulbar affect was found. Furthermore it was also shown that significant association ( $p=0.001$ ) exists between the absence of the cerebellar-cortical neural networks that regulate emotions and the presence of pseudobulbar affect

**Conclusions:** Taking into account the results of this study we can conclude that disruption of cortico ponto cerebellar connections in patients with Multiple Sclerosis is responsible for the absent cortico-cerebellar neural basal activity networks that regulate affectivity and therefore the appearance of pseudobulbar affect, as affective dysmetria appears to lie in neuroanatomical and neurochemical dysfunction of the cerebellar cortical connections responsible for the regulation and expression of emotional experiences.

*Key Words:* Affective dysmetria. Cortico ponto cerebellar tracts system. Fractional anisotropy. Multiple Sclerosis. Pseudobulbar affect.

## **ANTECEDENTES**

Las aportaciones de estudios recientes en pacientes con lesiones cerebelosas y de neuroimagen funcional sugieren que el cerebelo desempeña un papel importante en las funciones superiores y que es necesario un adecuado funcionamiento cerebeloso para una ejecución correcta de las funciones cognitivas y afectivas (habilidades ejecutivas, aprendizaje, habilidades visuoespaciales, capacidades lingüísticas, memoria procedimental y declarativa, atención y modulación emocional) **(1,2)**.

### **Teorías sobre la organización topográfica cerebelosa para la afectividad y la cognición:**

Se ha propuesto que existe una organización topográfica del cerebelo en la afectividad y la cognición, postulando derivado de varios estudios que las regiones cerebelosas más antiguas, el lóbulo floculonodular, el vermis, el núcleo fastigial y, en menor medida, el núcleo globoso, podrían considerarse equivalentes de un cerebelo límbico y serían responsables de los primitivos mecanismos de defensa, entre los que cabe mencionar las manifestaciones de lucha, la emoción, el afecto, la sexualidad y, posiblemente, la memoria emocional **(3,4,5)** Esto podría explicar parcialmente las anormalidades que se encuentran en el vermis y en los núcleos profundos cerebelosos en patologías como el autismo y la esquizofrenia **(6,7,8,9)**.

Por otro lado, se ha hipotetizado que los hemisferios laterales cerebelosos y los núcleos dentado y emboliforme pueden ser responsables de la modulación del pensamiento, la planificación, la formulación de estrategias, el aprendizaje, la memoria y el lenguaje. Los déficit neuropsicológicos que se observan tras una lesión cerebelosa incluirían funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, capacidades lingüísticas, memoria, atención y modulación emocional. Se ha propuesto el término de síndrome cerebeloso cognitivo afectivo para englobar estas disfunciones observadas. Los síntomas serían más graves cuando se produjese una lesión bilateral o enfermedad aguda, que afectase particularmente a los lóbulos posteriores. Asimismo, la afectación de las conexiones bidireccionales cortico-ponto-cerebelosas y cerebelo-tálamo-córtex cerebral serían las responsables de la aparición de estos déficit.

**CEREBELO Y AFECTIVIDAD:** Dos líneas de investigación han demostrado la asociación cerebello-emoción en humanos: los estudios de lesiones y los estudios de neuroimagen funcional. Las lesiones del lóbulo posterior y el vermis del cerebello están asociadas con debilidad afectiva, así como con daños en variedad de dominios cognitivos incluyendo funciones ejecutivas, cognición espacial y lenguaje. Los estudios de neuroimagen han mostrado activación cerebelar durante el procesamiento emocional

En un estudio reciente que investigó la organización topográfica de la modulación de la afectividad en el cerebello se incluyeron 30 sujetos sanos a los cuales se les realizó IRM funcional para identificar patrones de actividad neuronal dentro del cerebello categorizados con 5 emociones primarias (felicidad, ira, aversión, miedo y tristeza) encontrando en soporte de la hipótesis que el total de las 5 emociones evocaron patrones espacialmente distintos de actividad en el lóbulo posterior del cerebello así como también se detectó sobreposición entre las activaciones cerebelosas de categorías de emoción particulares, implicando la existencia de redes neuronales compartidas **(10,11)** El estudio en cuestión se realizó con fMRI en 30 sujetos sanos con el instrumento de *International affective picture system* presentándose 240 imágenes, resultando que las 5 emociones primarias llevaron a un activación de lóbulo posterior (VI-IX) con excepción de la aversión que también encendió el lóbulo vermiano V, pero no hubo activación significativa en el lóbulo anterior o en el lóbulo floculonodular (Fig. 2) También cada una de las 5 emociones evocaron actividad en el vermis cerebeloso, así como en las partes intermedias de los hemisferios (paravermis), mientras que en lo que se refiere a la ira se identificó actividad en la región lateral del hemisferio cerebeloso derecho, encontrando que la extensión de la actividad a través del cerebello fue mayor para la ira, el miedo y la aversión comparada con la tristeza y la felicidad en el cerebello derecho. La ira y el miedo también evocaron parcialmente activaciones sobrepuestas, predominantemente en los lobulos vermianos VI y Crus I.

La felicidad también fue asociada con activaciones paravermianas derechas, sin embargo estas están localizadas más inferiormente en el lóbulo VIIIa y no hubo sobreposición con los clusters de las otras emociones estudiadas. Una comparación estadística de la señal BOLD desde los 5 estados emocionales evocado con la condición de control neutral revelaron actividad significativa relacionada con la emoción en varias regiones clave comúnmente asociadas con el



procesamiento emocional, que incluyen la amígdala, la corteza orbitofrontal, la corteza dorsomedial, el cortex ventromedial, la corteza prefrontal, el estriado y la ínsula.

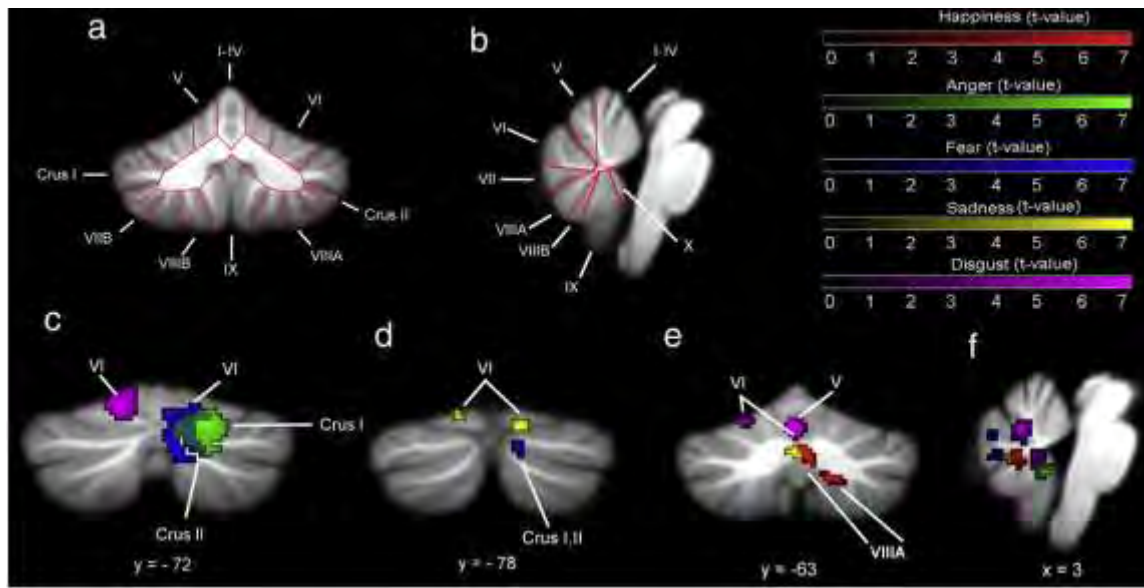


Figura 2: Las 5 emociones fueron asociadas con actividad en las áreas frontales mediales y estriatales, así como del lóbulo posterior del cerebelo tomadas de Baumann O., Mattingley J.B. (2012), 'Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum', *NeuroImage*, 61, pp. 805–811

Mientras que las 5 emociones fueron asociadas con actividad en las áreas frontales mediales y estriatales, solo el miedo y la ira activaron la amígdala, y solo la ira y la aversión activaron la ínsula. Los resultados revelan que al mismo tiempo que el cerebelo representa las 5 emociones primarias en distintas regiones funcionales, reflejando en cierta medida la extensión de la segregación del procesamiento emocional en el cerebro, la felicidad y la tristeza se asocian con activaciones a nivel de la corteza del cíngulo anterior. Ante los hallazgos, al parecer el lóbulo vermiano VIIIa es parte de una red neuronal, la cual entre otras regiones comprende la corteza del cíngulo y media respuestas autonómicas recíprocas para la felicidad y la tristeza. Así mismo se detectaron patrones de activación parcial sobrepuesta para la aversión y la ira en el lóbulo vermiano IX, encontrando que las 5 emociones evocaron actividad en el vermis cerebeloso así como en la parte intermedia de los hemisferios cerebelosos (paravermis). Estos hallazgos son

claves para entender el rol del cerebelo medial en el procesamiento emocional, por lo que el vermis aunado a su conectividad con estructuras límbicas, es considerado “ el cerebelo límbico”. Esta hipótesis es corroborada por evidencia reciente de fMRI, la cual sugiere que una región dentro del vermis y paravermis en el lobulo VI constituye un relevo con las redes cortico-límbicas, centradas sobre el cíngulo dorsal anterior y la corteza fronto-insular la cual está involucrada en detectar , integrar y filtrar la información emocional .

El hecho de que el cerebelo este recíprocamente conectado con un rango de estructuras límbicas, así como con la corteza prefrontal, provee un fuerte argumento anatómico en favor del involucramiento cerebeloso en la regulación de la emoción, sin embargo no hay estudios concluyentes hasta el momento sobre las conexiones límbicas y el cerebelo.

**Cerebelo y afecto pseudobulbar** :La risa y el llanto patológicos, también llamado afecto pseudobulbar, incontinencia emocional, es una patología compleja de la expresión emocional que se observa en diversas patologías neurológicas (ictus, EM tumores cerebelopontinos, esclerosis lateral amiotrófica...) que afectan a la cápsula interna, pedúnculos cerebrales, protuberancia y cerebelo, caracterizada por la presencia de episodios de risa o llanto espasmódicos o ambos, que pueden ser espontáneos o provocados por un estímulo anodino del entorno, irreprimible y que no corresponde a una modificación del estado de ánimo subyacente.

En la hipótesis inicial de Wilson, esta patología se debía a la interrupción de las vías corticobulbares anteriores, que no ejercen su control sobre los centros subcorticales implicados en la expresión emocional, produciéndose una desinhibición o liberación de estructuras frontales. Sin embargo, estudios recientes establecen hipótesis etiológicas que implican al cerebelo en su expresión, señalando la disrupción de las conexiones de las vías cortico-ponto-cerebelosas, que tendrían por función ajustar la ejecución de la risa o el llanto al contexto cognoscitivo o situacional y operarían en función de informaciones incompletas, llevando a una expresión inadecuada y caótica de las emociones (Fig.3) Su etiología parece radicar en disfunciones neuroanatómicas y neuroquímicas en zonas donde se integra la vía fronto-subcortico-tálamo-ponto-cerebelosa, responsable de la regulación y expresión de las experiencias emocionales **(12)**.

Neuroquímicamente, estarían presentes alteraciones del metabolismo de la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica.

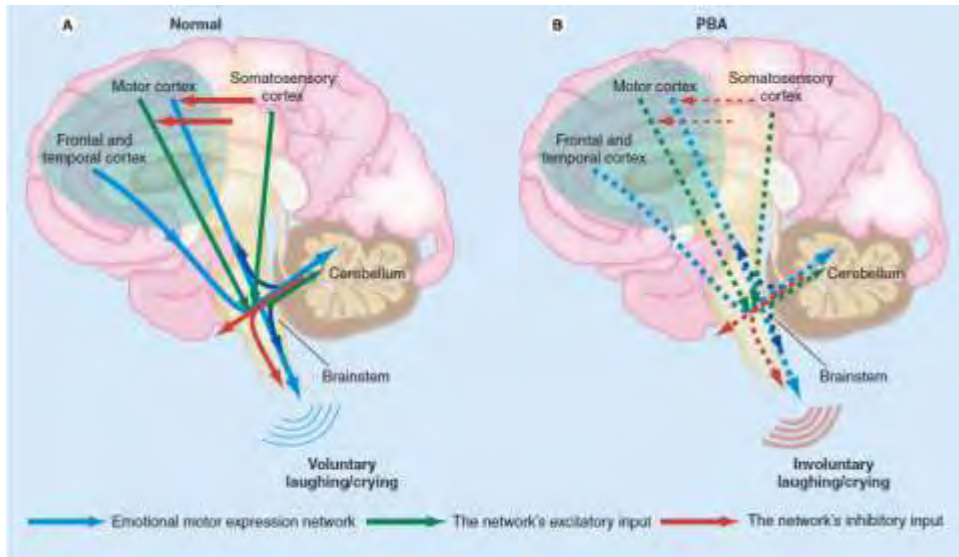


Figura 3: La disrupción de las conexiones cortico-ponto-cerebelosas, que tendrían por función ajustar la ejecución de la risa o el llanto al contexto cognoscitivo, ocasionaría la expresión inadecuada y caótica de las emociones, obtenido de Miller A., Pratt H., Schiffer R. B. (2011), 'Pseudobulbar affect: the spectrum of clinical presentations, etiologies and treatments', Expert Rev. Neurother, 11(7), pp. 1077–1088.

### Posibles mecanismos de control cerebeloso en la afectividad y su implicación en el afecto pseudobulbar

Es probable que ante los hallazgos antes mencionados, la participación del cerebelo sea la de regular la expresión motora de la emoción. La lesión de los microcircuitos cerebelosos pudiera generar un daño al mecanismo de compuerta de entrada de la expresión emocional. Evidencia reciente sugiere la participación clave de la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatergica.

**Teorías sobre la etiología del afecto pseudobulbar:** Como mencionamos anteriormente Wilson en 1924, propuso la existencia de dos vías separadas mutuamente inhibitorias para la risa y el llanto. Una vía voluntaria que se origina en la corteza motora y otra cuyo origen se desconoce. ambas vías se pensaba que llegan al tallo cerebral, en especial al puente alto, a un centro denominado regulador de la risa y el llanto, responsable de coordinar acciones faciorespiratorias. Este autor postula que el afecto pseudobulbar se producía con lesiones que desconectan la vía voluntaria liberando así las conexiones de la vía involuntaria hacia el centro de la risa y el llanto,

llamando la atención sobre la participación de los lóbulos frontales en la fisiopatología de esta entidad. Datos subsecuentes sugieren la participación de la corteza prefrontal **(13)**

Parvizi *et al.* proponen que la disfunción en los circuitos cortico-ponto-cerebelosos es responsable de la sintomatología del afecto pseudobulbar. Dentro de este circuito propuesto el cerebelo modularía automáticamente (inconscientemente) la expresión emocional, ajustándola apropiadamente y produciendo una respuesta emocionalmente congruente de acuerdo a la información contextual recibida de la corteza **(14)**. La disrupción de ese circuito llevaría a generar un umbral bajo de disparo cerebeloso. A este respecto un estudio reciente con potenciales relacionados a eventos comparó 11 pacientes con Esclerosis Múltiple y afecto pseudobulbar contra 11 pacientes sin Esclerosis Múltiple ni afecto pseudobulbar, encontrando evidencia de involucramiento sensorial además de motor; basado en estos hallazgos los autores sugieren un mecanismo de compuerta de entrada de la expresión emocional. De acuerdo a esta teoría, en pacientes con afecto pseudobulbar, la transmisión inhibitoria de la corteza sensitiva hacia las cortezas motoras y límbicas esta reducida. Esto resulta en la desinhibición en el mecanismo de control de compuerta en el cerebelo y por lo tanto en una disminución del umbral para la expresión emocional. Es posible que en esta entidad, la influencia inhibitoria reducida del nivel cortical resulte en una activación aberrante incrementada dentro de la red dando origen a la aparición de los síntomas de la enfermedad. La densidad de los receptores serotoninergicos es baja en el cerebelo y puente ventral. El mismo estudio anterior con potenciales evocados administró dextrometorfano y encontró mejor neurotransmisión producto de agonismo de receptores presinapticos  $5\text{-HT}_1$  o antagonismo no competitivo de receptores postsinapticos NMDA, llevando a una transmisión glutamatergica disminuida en el cortex. Tal reducción puede contribuir a la mejoría del afecto pseudobulbar por la reducción de la transmisión al tallo cerebral, compensando en consecuencia la desinhibición del mecanismo de compuerta de control de entrada responsable de la patología **(15,16)**.

**Esclerosis multiple y afecto pseudobulbar:** Un estudio reciente a este respecto tuvo como objetivo identificar las correlaciones neuroanatómicas del afecto pseudobulbar en Esclerosis Multiple usando un estudio de casos y controles con IRM de 1.5 T. Pacientes con EM con afecto pseudobulbar (14) y sin afecto pseudobulbar (14) fueron seleccionados tomando en cuenta las

variables demográficas, el curso de la enfermedad y la discapacidad ,concluyendo que los pacientes con Esclerosis Múltiple con afecto pseudobulbar tienen una distribución distinta de las lesiones cerebrales cuando fueron comparados con pacientes con Esclerosis Múltiple sin afecto pseudobulbar. Los datos de las lesiones soportan la idea de una red neuronal dispersada extensamente, la cual involucra la región frontal, parietal, y tallo cerebral en la fisiopatología del afecto pseudobulbar.. La atrofia no fue significativamente diferente entre los pacientes con afecto pseudobulbar y el grupo control, concluyendo que las principales lesiones que presentan los pacientes con Esclerosis Múltiple y afecto pseudobulbar se encontraron principalmente en las regiones de la base del puente, regiones frontales inferiores medial bilaterales, regiones parietales inferiores bilaterales así como pedúnculos cerebelosos medios (17).

**Cerebelo cognitivo afectivo en resting state fMRI:** Un trabajo reciente con resting state fMRI en cerebelo coincide en sus resultados con los hallazgos encontrados en trabajos previos sobre la organización topográfica de la modulación afectivo- cognitiva cerebelosa, concluyendo que hubo una distinción general entre los lóbulos del cerebelo anterior, compuestos de los lóbulos I– IV and V, y los del cerebelo posterior compuestos por Crus I, Crus II, y lóbulos VIIIb–X (4). Las correlaciones entre el lóbulo anterior y la corteza son primariamente con las regiones corticales premotoras y motoras . El lóbulo VI representa una región de transición entre las redes motoras anteriores y las redes posteriores, más asociadas con regiones de asociación y cognitivas, sin embargo al ser región de transición también se asocia tanto a funciones motoras como cognitivas y a regiones tanto anteriores como posteriores. Dentro del cerebelo posterior las correlaciones intracerebelosas fueron con los mismos lóbulos posteriores y se establecieron muy pocas correlaciones con el cerebelo anterior, encontrándose dentro de esta excepción los lóbulos VIIIa y VIIIb que establecieron conexión con los lóbulo anteriores. Esto último es consistente con la evidencia de una representación motora adicional en estos lóbulos, sin embargo sorprendentemente no hubo correlación entre los lóbulos VIIIa y VIII b con las regiones motoras corticales. Finalmente los autores concluyen que el lobulo anterior del cerebelo ( lobulos I al IV y V ) establece conexiones con la corteza motora del lobulo frontal, mientras que el lobulo posterior (Crus I, Crus II, lóbulo VIIIb a lobulo X incluyendo vermis) establece conexiones con áreas de asociación de la región prefrontal , parietal, temporal inferior, giro del cíngulo posterior, así como

con la red de Default Mode Network, hallazgos todos que refuerzan la idea del control afectivo de esas áreas (18).

## **MATERIAL Y METODOS**

Se trató de un estudio descriptivo, transversal, comparativo, prolectivo y homodemico, de acuerdo a la clasificación de Feilstein, 1985.

En este estudio participaron pacientes derechohabientes del IMSS provenientes de la Consulta Externa de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital de Especialidades del CMN la Raza, portadores de Esclerosis Múltiple de acuerdo a los Criterios de Mc Donald actualizados en 2010, con 6 años de evolución, mayores de 18 años de edad, con una escala de EDSS entre 2.0 y 6.5

Se dividieron en 3 subgrupos de estudio:

- a) Pacientes con EM con afecto pseudobulbar de acuerdo a los Criterios de Poeck (ver anexo), con lesiones ubicadas en algunas de las siguientes estructuras: la base del puente, regiones frontales inferiores medial bilaterales, regiones parietales inferiores bilaterales así como pedúnculos cerebelosos medios, excepto a nivel cerebeloso.
- b) Pacientes con EM con afecto pseudobulbar de acuerdo a los Criterios de Poeck, con ausencia de lesiones en las siguientes estructuras: la base del puente, regiones frontales inferiores medial bilaterales, regiones parietales inferiores bilaterales así como pedúnculos cerebelosos medios, excepto a nivel cerebeloso.
- c) Pacientes con EM sin afecto pseudobulbar con ausencia de lesiones en las siguientes estructuras: la base del puente, regiones frontales inferiores

medial bilaterales, regiones parietales inferiores bilaterales así como pedúnculos cerebelosos medios, excepto a nivel cerebeloso.

Se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedad psiquiátrica (incluyendo desórdenes del estado de ánimo y trastorno de ansiedad, traumatismo craneoencefálico previo, abuso de sustancias, y otras comorbilidades coexistentes, claustrofóbicos o que portaran prótesis metálicas y con peso mayor a los 120 kg.

### **TECNICAS DE OBTENCION DE DATOS PARA EL ANALISIS.**

Se realizó en el servicio de Radiología del Hospital de Especialidades del CMN la Raza. Mediante IRM funcional en reposo (Resting state fcMRI), se analizaron las zonas involucradas en el afecto pseudobulbar, concretamente la zonas de donde las proyecciones que llegan a la protuberancia se originan y que incluyen el córtex prefrontal dorsomedial y dorsolateral, la región parietal posterior, el córtex temporal superior, la región parahipocámpica superior y giro cingulado; así como a las zonas que reciben las eferencias cerebelosas, como la región ventrolateral talámica, el núcleo paralaminar dorsomedial y el núcleo intralaminar central lateral los cuales a su vez se proyectan a áreas corticales diferentes de la corteza motora primaria concretamente, al córtex de asociación parietal, temporal y prefrontal, así como al giro cingulado y parahipocámpico. Dichas áreas de conectividad descritas ya para el control afectivo, nos ayudaron a demostrar mediante Resting state fcMRI la disfunción de esas redes y la implicación del cerebelo en el afecto pseudobulbar como expresión de la disfunción del arquicerebelo en el control de la afectividad.

Tomando en cuenta que el lóbulo anterior del cerebelo ( lóbulos I al IV y V ) establece conexiones con la corteza motora del lóbulo frontal, mientras que el lóbulo posterior (Crus I, Crus II, lobuloVIIb a lóbulo X incluyendo vermis) establece conexiones con áreas de asociación de la región prefrontal, parietal, temporal inferior, giro del cíngulo posterior, así como con la red de Default mode network.

Por lo tanto, en el presente estudio se analizaron las siguientes redes de conexión descritas para el control de la afectividad:

- 1-. La conexión entre Crus I, Crus II, vermis posterior y lobulo IX del cerebelo con Default mode network.
- 2-. Lóbulo IX del cerebelo con región prefrontal anterior, cíngulo posterior, giro frontal medial, giro angular
- 3-. Lobulo VI del cerebelo a nivel del vermis y paravermis con la corteza prefrontal dorsolateral, cíngulo dorsal anterior, corteza fronto-insular, giro frontal inferior, giro temporal medial y lóbulo parietal inferior
- 4-. Crus I con giro angular, lóbulo parietal inferior, giro frontal medial y tallo cerebral.
- 5- Crus II del cerebelo con el cíngulo posterior, giro frontal superior, medio e inferior así como giro temporal inferior.
- 6- Lóbulo VIIb con el giro temporal inferior
7. Lóbulo VIIIa con el cíngulo posterior
- 8-. Lobulo X del cerebelo con el giro temporal medial, cíngulo posterior y lóbulo parietal inferior
9. Lóbulos vermianos y del paravermis del VI, Crus I, VIIIa y IX con el giro del cíngulo anterior y medio, corteza orbitofrontal, ínsula, amígdala, estriado, corteza prefrontal ventromedial y dorsomedial



10-. Núcleo fastigio del cerebelo con amígdala-hipocampo- cíngulo anterior.

11-. La conexión del cerebelo con las redes intrínsecas: del neocerebelo Crus I y Crus II con “The right and left executive control networks”, lobulo VI del cerebelo con “The salience network”.

Posteriormente mediante la secuencia de tensor de difusión (DTI) se reconstruyeron por tractografía las vías probablemente involucradas en la patogenia de la afección pseudobulbar, estableciendo el foco sobre las vías cortico- ponto-cerebelosas, las cuales descienden por la cápsula interna y ocupan la parte mas medial y lateral del pedúnculo cerebral antes de llegar a la base del puente, en dónde se proyectan a los núcleos pontinos, dando origen a la vía ponto-cerebelosa que se decusa y entra al cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso medio, dirigiendo la atención sobre los núcleos pontinos mediales ( donde se proyecta la corteza del cíngulo anterior) y los núcleos pontinos laterales que reciben la aferencia de la corteza cingulada posterior, tomando en cuenta que la densidad de proyección a los hemisferios cerebelosos es tres veces mayor que al vermis y que la proyección ponto-cerebelosa está organizada de forma somatotópica y la mitad caudal del puente se proyecta al lóbulo anterior del cerebelo y la mitad rostral al lóbulo posterior.

### **Métodos de obtención de datos de MRI**

Las imágenes se obtuvieron mediante un resonador de 1T MR750 GE en el Servicio de Radiología del Hospital de Especialidades del CMN La Raza, adquiriendo imágenes en técnica SPGR, T2 FLAIR CUBE, T2, FMRI BOLD y DTI. Utilizando antena de 32 canales. Para el caso del Tensor de Difusión, se realizaron 40 cortes axiales, con 5 mm de espesor de

la convexidad a la base del cráneo, con una matriz de 128 x 128, TR 10000 ms, TE 90 ms, 60 direcciones, valor B 1000 seg/mm<sup>2</sup>, FOV 24 cm, 2 excitaciones, con adquisición de imagen paralela ASSET.

Para el caso de la secuencia FMRI BOLD para estado de reposo se utilizó una secuencia EPI Single Shot con un TR 2000ms y un TE35ms, se obtuvieron 180 volúmenes del cerebro completo con 40 cortes continuos de 4mm de espesor, FOV 25.6cm y matriz de 64 x 64.

## **ANÁLISIS DE LOS DATOS**

### **Análisis de los datos obtenidos de fcMRI**

Los datos de la secuencia funcional FMRI BOLD se analizaron de forma independiente usando el software FSL 5.0 (Smith et al 2004), utilizándose un algoritmo de componentes independientes llamado MELODIC por sus siglas en inglés (Multivariate exploratory linear optimized decomposition into independent components) (Beckmann et al., 2005). El preprocesamiento incluyó corrección de movimiento y extracción de cerebro mediante BET (Brain extraction tool), suavizado espacial utilizando un kernel de gaussiano de 5mm y un filtro temporal pasa baja. Las imágenes adquiridas se registraron y transformaron al espacio estándar del Instituto Neurológico de Montreal usando un algoritmo de registro no lineal de imagen o FNIRT. Cada componente representó redes de actividad basal (Fig.4).

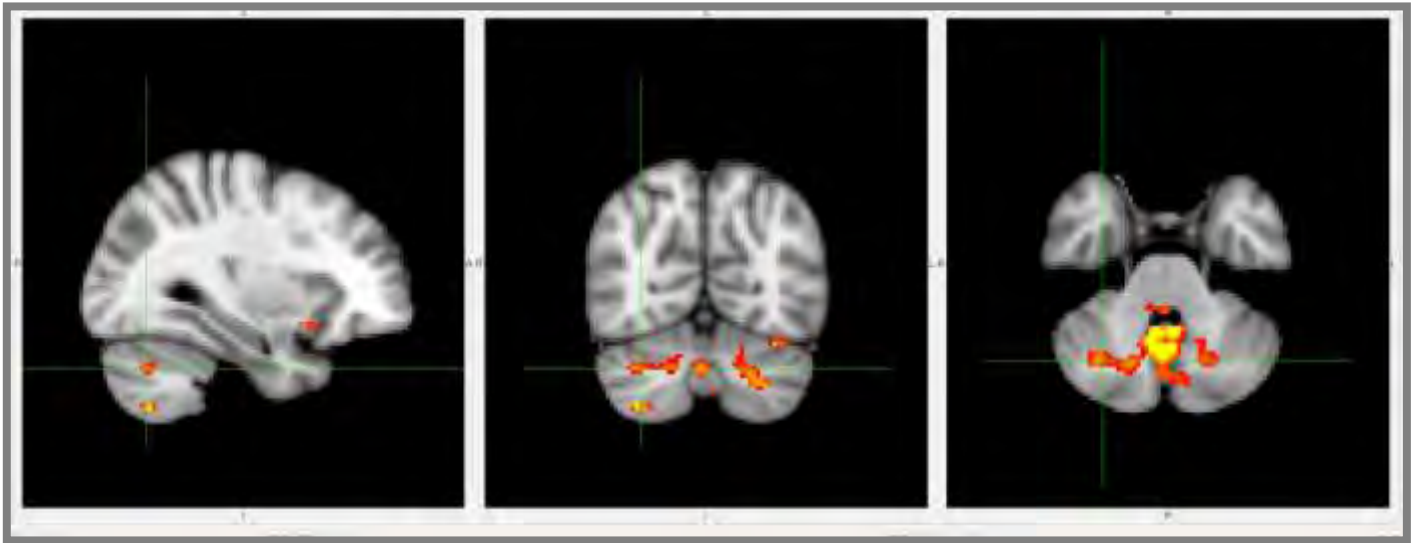


Fig 4. Redes neuronales obtenidas en estado estable cerebello-corticales en pacientes con afecto pseudobulbar

### Análisis de los datos obtenidos del DTI

El Tensor de difusión se analizó mediante Tracvis version 0.5.2 (Ruopeng Wang, Van J. Wedeen Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging Massachusetts General Hospital, Boston, MA) y FiberTrack en Functool ADW4.4 GE Estación de trabajo donde se reconstruyeron los tractos del sistema cortico-ponto-cerebeloso incluyendo los tractos cortico-pontinos y el sistema de fibras ponto-cerebelosas ( fronto-ponto-cerebeloso, parieto-ponto-cerebeloso,temporo-ponto-cerebeloso) (Fig. 5,6)

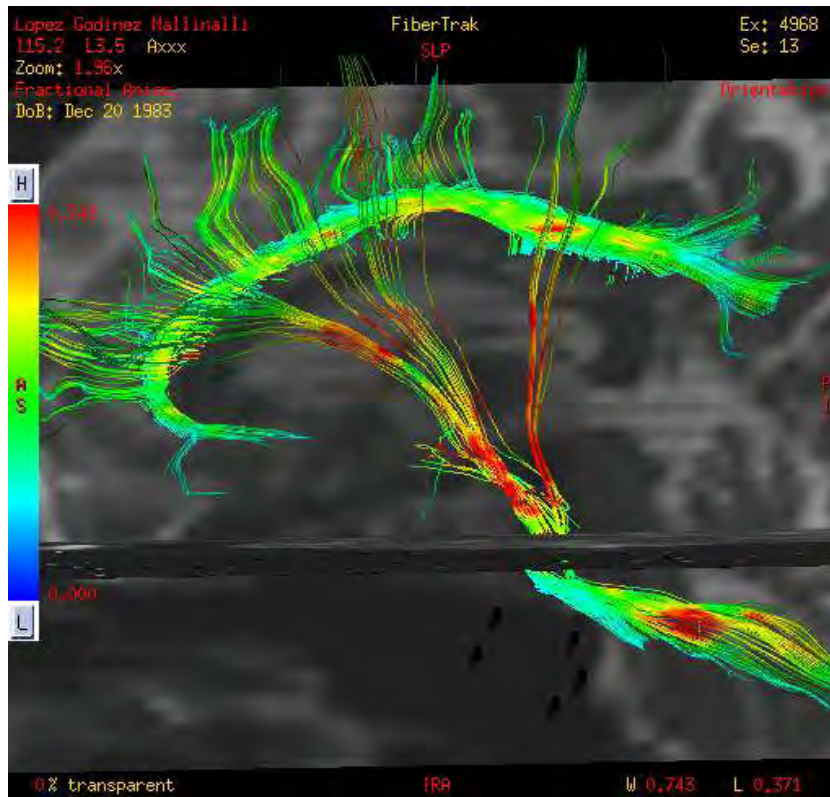


Fig 5-. Reconstrucción obtenida de los haces del sistema cortico-ponto-cerebeloso

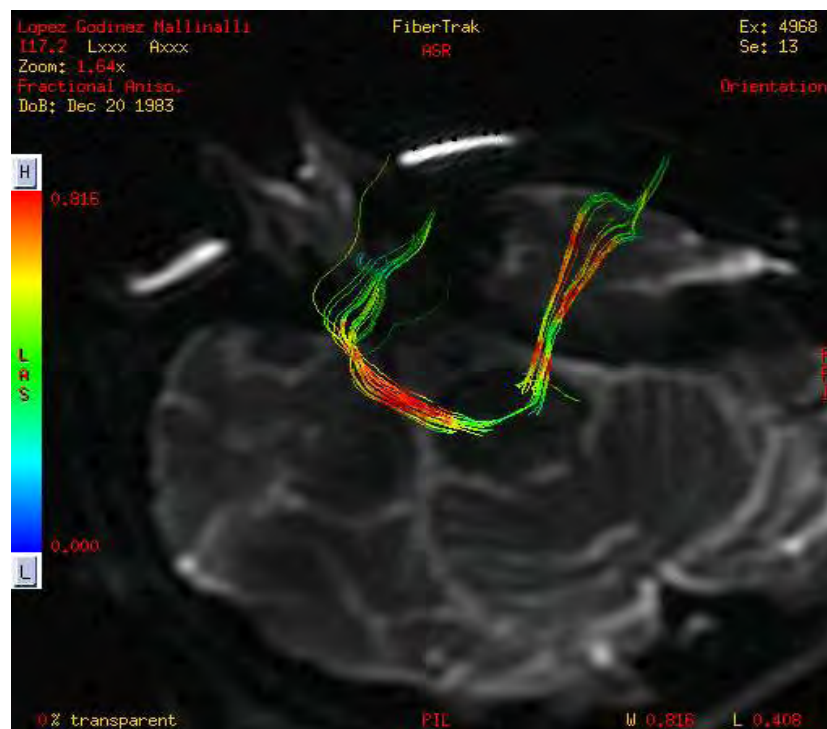


Fig 6. Reconstrucción obtenida de los haces del sistema cortico-ponto-cerebeloso

## METODO ESTADISTICO

Para la descripción de características clínicas y demográficas entre grupos se realizó el análisis descriptivo de las características de la muestra. Se reportaron medias y desviación estándar para las variables continuas (edad, fracción de anisotropía) y se reportaron las frecuencias en el caso de variables dicotómicas (sexo, presencia o ausencia de redes cerebelocorticales y presencia o ausencia de lesiones).

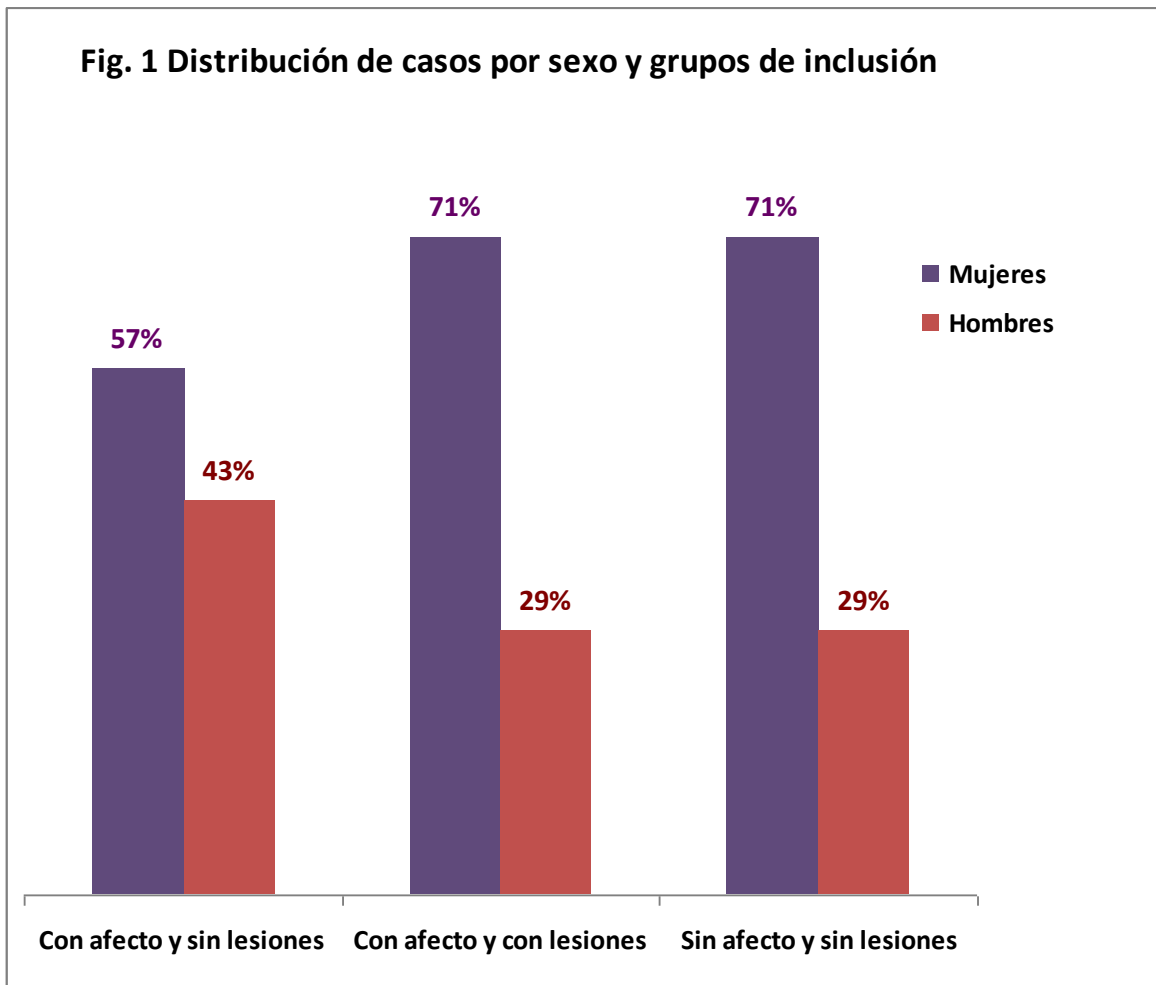
A través de un análisis bivariado se exploró la asociación entre las variable dependiente e independiente. Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizó Chi Cuadrada ( $X^2$ ) para variables dicotómicas y la *t* de Student para variables continuas. En particular, la asociación entre la presencia o ausencia de afecto pseudobulbar y las variables independientes se analizó por medio de las pruebas de *t de Student* (fracción anisotropía) y  $\chi^2$  (presencia o no de redes cerebelocorticales).

El análisis se realizó mediante el paquete estadístico STATA-SE12 para Windows®.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 21 casos, de los cuales el 67% fueron mujeres y el 33% fueron hombres. De acuerdo a los criterios de inclusión, se seleccionaron casos que cumplieron con los siguientes criterios: con afecto pseudobulbar y ausencia de lesiones características (7 casos), con afecto pseudobulbar y con lesiones características (7 casos) y sin afecto pseudobulbar y sin lesiones características (7 casos). (Tabla 1, Figura 1).

Tabla 1. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS					
	Mujeres	%	Hombres	%	Total
Con afecto y sin lesiones	4	57%	3	43%	7
Con afecto y con lesiones	5	71%	2	29%	7
Sin afecto y sin lesiones	5	71%	2	29%	7
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>67%</b>	<b>7</b>	<b>33%</b>	<b>21</b>



El 67% de la muestra total (14 casos) presentaron afecto pseudobulbar, mientras que el 33% (7 casos) tuvieron ausencia del mismo.

La distribución de las mujeres en los grupos de interés (con afecto y sin afecto pseudobulbar) fue el siguiente: mientras que el 64% de las mujeres presentó afecto el 36% no lo presentó. En hombres, la mayoría de estos presentó afecto pseudobulbar (71%) mientras que el 29% no lo presentó.

El grupo con afecto pseudobulbar tuvo en promedio una edad de 29.2 años (DE  $\pm 7.29$  años), mientras que el grupo sin afecto tuvo una edad promedio de 36 años (DE  $\pm 12.9$  años).

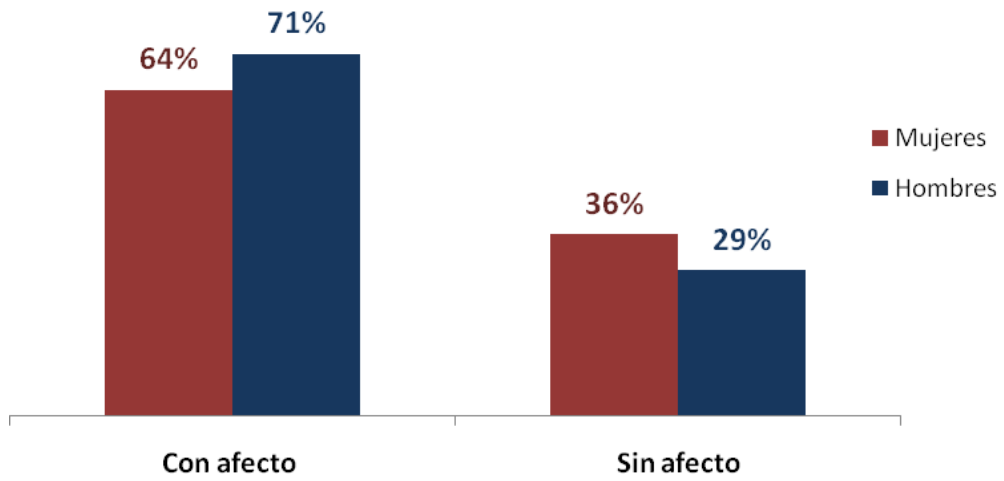
En cuanto a la presencia de lesiones características, de aquellos en los que se reportó la ausencia de las mismas el 50% se ubicó en el grupo con afecto pseudobulbar y otro 50% en el grupo sin afecto. Mientras que aquellos que resultaron positivos a la presencia de lesiones características, el 100% se clasificó con afecto pseudobulbar

La distribución de las variables de interés (fracción anisotropía y presencia de redes cerebelocorticales) fue la siguiente: el grupo clasificado con afecto pseudobulbar tuvo una fracción promedio de anisotropía de 0.375 (DE +0.18) mientras que el grupo clasificado sin afecto, el promedio de fracción de anisotropía fue de 0.88 (DE +0.05).

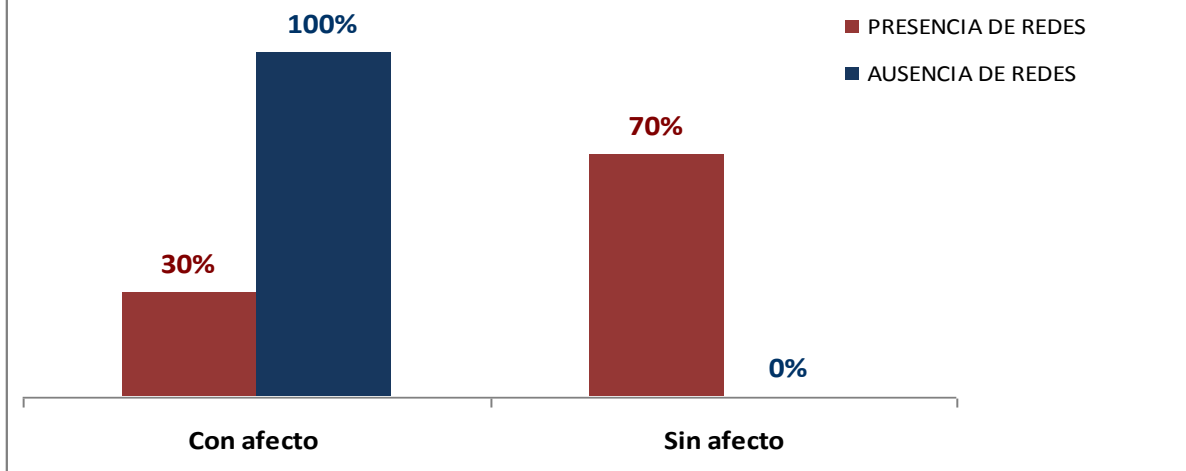
De los casos en los cuales se comprobó la presencia de redes cerebelocorticales, el 30% fue clasificado con afecto y el 70% sin el mismo; mientras que en aquellos que no se registró presencia de redes cerebelocorticales, el 100% fue clasificado con afecto pseudobulbar. (Tabla 2, Fig. 2,3 y 4)

Tabla 2. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA POR AFECTO PSEUDOBULBAR						
	Total	Con afecto		Sin afecto		Total
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Sexo		14	67%	7	33%	21
	Mujeres	9	64%	5	36%	14
	Hombres	5	71%	2	29%	7
Edad promedio		29.2 $\pm$ DE 7.29	Rango [22 - 50]	36.0 $\pm$ DE 12.9	Rango [24 - 56]	
Lesiones						
	Sí	7	100%	0	0%	7
	No	7	50%	7	50%	14
Fracción de anisotropía						
	Promedio	0.375 $\pm$ DE 0.18	Rango [0.114-0.674]	0.88 $\pm$ DE 0.055	Rango [0.805 - 0.95]	
Presencia de redes						
	Sí	3	30%	7	70%	10
	No	11	100%	0	0%	11

**Fig. 2 DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR SEXO Y AFECTO PSEUDOBULBAR**

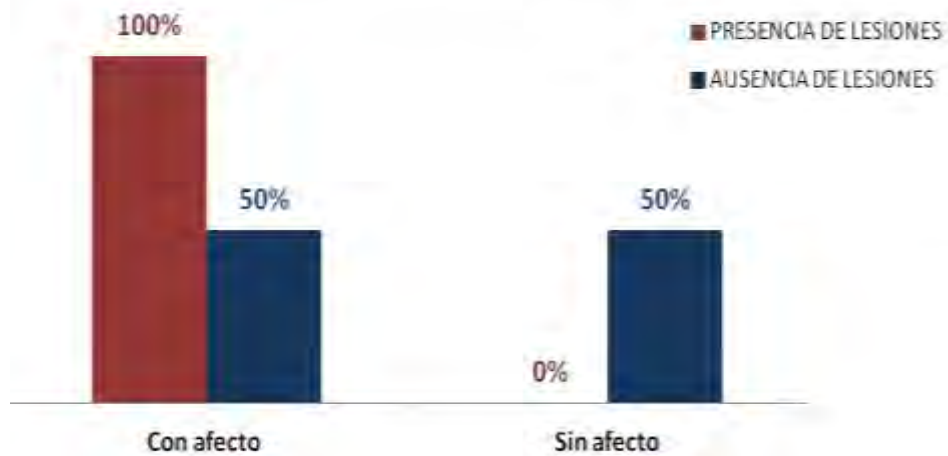


**Fig. 3 Distribución de casos POR PRESENCIA DE REDES y AFECTO PSEUDOBULBAR**





**Fig. 4 DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR PRESENCIA DE LESIONES Y AFECTO PSEUDOBULBAR**



En cuanto al análisis de asociación, mediante las pruebas estadísticas antes descritas, se encontró que tanto la fracción de anisotropía disminuida, como la ausencia de redes cerebelocorticales que regulan la afectividad, se encuentran asociadas a la presencia de afecto pseudobulbar, y esto es estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). (Tabla 3)

<b>Tabla 3. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL AFECTO PSEUDOBULBAR Y LAS VARIABLES INDEPENDIENTES</b>			
	<b>Con afecto</b>	<b>Sin afecto</b>	<b>Valor p</b>
<b>Fracción de anisotropía</b>			*
Promedio	0.375 ± DE 0.18	0.88 ± DE 0.055	<b><i>p=0.0001</i></b>
<b>Presencia de redes</b>			
Sí	30%	70	
No	100%	0	<b><i>**p=0.001</i></b>

\* Prueba T de Student para variables continuas

\*\*Prueba chi2 para variables categóricas

## DISCUSION

Las contribuciones de diversos estudios de neuroimagen funcional e investigación básica sugieren que el cerebelo desempeña un papel fundamental en las funciones mentales superiores y que es necesario un adecuado funcionamiento del mismo para una ejecución correcta de las funciones cognitivas y afectivas (habilidades ejecutivas, aprendizaje, habilidades visuoespaciales, capacidades lingüísticas, memoria procedimental y declarativa, atención y modulación emocional).

En particular se ha propuesto que existe una organización topográfica cerebelosa, postulando que el neocerebelo modula la función cognitiva y el arquicerebelo sería el responsable del control de la emoción y la afectividad. Es decir que las regiones cerebelosas más antiguas (lóbulo floculonodular, el vermis, el núcleo fastigio) podrían considerarse equivalentes de un cerebelo límbico y serían responsables de la expresión de la emoción, el afecto, la sexualidad y, posiblemente, la memoria emocional.

Por otro lado, se ha hipotetizado que los hemisferios cerebelosos podrían ser responsables de la modulación del pensamiento, la planificación, la formulación de estrategias, el aprendizaje, la memoria y el lenguaje

En la hipótesis inicial de Wilson, el afecto pseudobulbar se explicaba por la interrupción de las vías corticobulbares anteriores, que no ejercían su control sobre los centros subcorticales implicados en la expresión emocional, produciéndose una desinhibición o liberación de estructuras frontales. Sin embargo, estudios recientes establecen hipótesis etiológicas que implican al cerebelo en su expresión, señalando la disrupción de las conexiones de las vías cortico-ponto-cerebelosas, que tendrían por función ajustar la ejecución de la risa o el llanto al contexto cognoscitivo o situacional y operarían en función de informaciones incompletas, llevando a una expresión inadecuada y caótica de las emociones produciendo los síntomas del afecto pseudobulbar

La etiología de esta afección por lo tanto parece radicar en disfunciones neuroanatómicas y neuroquímicas en zonas donde se integra la vía cortico -ponto-cerebelosa, responsable de la regulación y expresión de las experiencias emocionales. Neuroquímicamente, estarían

presentes alteraciones del metabolismo de la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, existe asociación estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ) entre la fracción de anisotropía disminuida del sistema de tractos cortico-ponto-cerebelosos y la presencia de afecto pseudobulbar.

Asimismo también se demostró que existe asociación estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) entre la ausencia de las redes neuronales cerebelo-corticales que regulan la afectividad y la presencia de afecto pseudobulbar.

Por lo tanto existe asociación entre la presencia de afecto pseudobulbar y la afectación de las vías bidireccionales cortico-ponto-cerebelosas ( $p=0.0001$ ) y la ausencia de las redes neuronales cerebelo-corticales que regulan la afectividad ( $p=0.001$ ).

Una de las fortalezas de este estudio es que explora por primera vez este tipo de asociación en población mexicana, además propone una nueva línea nueva de investigación para lograr una comprensión más amplia sobre la fisiopatología del afecto pseudobulbar; situación que tendrá impacto en la comprensión de la etiología y contribuirá en el desarrollo de líneas de investigación en la búsqueda de dianas de tratamiento de estos pacientes, ya que hasta el momento solo existen tratamientos experimentales como el dextrometorfano/quinidina, el cual en teoría actuaría a nivel de receptores glutamatérgicos y serotoninérgicos; pero aún no se cuenta con un tratamiento efectivo.

En lo que se refiere a las limitantes de este estudio, podemos comentar que solo exploramos la asociación entre las variables de interés; sin embargo, se propone como un segundo paso de esta investigación, la realización de un modelo multivariado para conocer en qué medida la asociación descrita en este estudio es afectada por las posibles variables confusoras o intervinientes así como para conocer la dirección de dicha asociación, que en este estudio, por su propio diseño, está limitado para dicho análisis; por lo que se refuerza la necesidad de la realización de un estudio longitudinal cuyos alcances pueden reforzar los resultados presentados.

## **CONCLUSIONES**

Ante todo esto, podemos concluir que tanto la afectación de las vías cortico-ponto-cerebelosas como la ausencia de las redes neuronales cerebelo-corticales que regulan la afectividad, resultan en la aparición del afecto pseudobulbar en pacientes con Esclerosis Múltiple

Por lo tanto el afecto pseudobulbar es una disimetría afectiva producto de la ausencia de las redes neuronales cerebelo-corticales que regulan la afectividad y la afectación de las vías bidireccionales cortico-ponto-cerebelosas; y fisiopatológicamente su etiología parece residir en la disfunción neuroanatómica y neuroquímica de dichas conexiones responsables de la regulación y expresión de las experiencias emocionales.

## BIBLIOGRAFIA

- 1-Akshoomoff, N. A., & Courchesne, E. (1992). A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behavioral neuroscience*, 106(5), 731-738.
- 2-Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: a journal of neurology*, 121 ( Pt 4), 561-579.
- 3-Ito, M. (1993). Movement and thought: identical control mechanisms by the cerebellum. *Trends in neurosciences*, 16(11), 448-450; discussion 453-454.
- 4-Ivry, R. (1997). Cerebellar timing systems. *International review of neurobiology*, 41, 555-573.
- 5-Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1986). Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behavioral neuroscience*, 100(4), 443-454.
- 6-Andreasen, N. C., Paradiso, S., & O'Leary, D. S. (1998). «Cognitive dysmetria» as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia bulletin*, 24(2), 203-218.
- 7-Levitt, J. J., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Petrescu, C., Donnino, R., Hirayasu, Y., ... Shenton, M. E. (1999). Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *The American journal of psychiatry*, 156(7), 1105-1107.
- 8-Wassink, T. H., Andreasen, N. C., Nopoulos, P., & Flaum, M. (1999). Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 45(1), 41-48.

- 9-.Weinberger, D. R., Kleinman, J. E., Luchins, D. J., Bigelow, L. B., & Wyatt, R. J. (1980). Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *The American journal of psychiatry*, *137*(3), 359-361.
- 10-.Baumann, O., & Mattingley, J. B. (2012). Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *NeuroImage*, *61*(4), 805-811.
- 11-.Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, *44*(2), 489-501.
- 12-.Miller, A., Pratt, H., & Schiffer, R. B. (2011). Pseudobulbar affect: the spectrum of clinical presentations, etiologies and treatments. *Expert review of neurotherapeutics*, *11*(7), 1077-1088.
- 13-.Parvizi, J, Anderson, S. W., Martin, C. O., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2001). Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain: a journal of neurology*, *124*(Pt 9), 1708-1719.
- 14-.Parvizi, Josef, Coburn, K. L., Shillcutt, S. D., Coffey, C. E., Lauterbach, E. C., & Mendez, M. F. (2009). Neuroanatomy of pathological laughing and crying: a report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *21*(1), 75-87.
- 15-.Haiman, G., Pratt, H., & Miller, A. (2008). Brain responses to verbal stimuli among multiple sclerosis patients with pseudobulbar affect. *Journal of the neurological sciences*, *271*(1-2), 137-147.

- 16-.Holtzman, T., Rajapaksa, T., Mostofi, A., & Edgley, S. A. (2006). Different responses of rat cerebellar Purkinje cells and Golgi cells evoked by widespread convergent sensory inputs. *The Journal of physiology*, 574(Pt 2), 491-507.
- 17-.Ghaffar, O., Chamelian, L., & Feinstein, A. (2008). Neuroanatomy of pseudobulbar affect : a quantitative MRI study in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 255(3), 406-412.
- 18-.Bernard, J. A., Seidler, R. D., Hassevoort, K. M., Benson, B. L., Welsh, R. C., Wiggins, J. L., ... Peltier, S. J. (2012). Resting state cortico-cerebellar functional connectivity networks: a comparison of anatomical and self-organizing map approaches. *Frontiers in neuroanatomy*, 6, 31.

## ANEXOS

### CRITERIOS DE POECK PARA AFECTO PEUDOBULBAR

- 1) Episodios de expresión emocional incontrolable que ocurran en respuestas a estímulos no específicos.
- 2) Sin asociación a un estado de ánimo que lo acompañe.
- 3) No son seguidos de un cambio correspondiente en el estado de ánimo además del episodio  
tual de risa y llanto incontrolable.