



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

RAMÓN DE LA FUENTE MUÑOZ

**PERFUSIÓN CEREBRAL EN PACIENTES CON TRASTORNO**

**BIPOLAR EN MANÍA , CORRELACIÓN CON ALTERACIONES**

**COGNITIVAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA QUE

PRESENTA:

MARÍA ANAYALI ESTUDILLO GUERRA

**Tutor Teórico**

Dra. Doris Gutiérrez Mora

Dra. Gloria Angélica Adame  
Ocampo

**Tutor Metodológico**

Dra. Mónica Flores Ramos



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **Tabla de contenido**

<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>3</b>
Epidemiología .....	3
Fisiopatología del trastorno bipolar y neuroimagen .....	3
Trastorno bipolar y cognición .....	5
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>9</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>10</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>10</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>11</b>
Tipo de estudio. ....	11
Universo de estudio, muestra, selección y tamaño.....	11
Criterios de inclusión, exclusión, y eliminación .....	12
Procedimiento.....	13
Escala e instrumentos de evaluación .....	13
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>36</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>48</b>

# **ANTECEDENTES**

## **Epidemiología**

El trastorno bipolar es una enfermedad mental compleja, recurrente y severa que tiene un inicio típico entre los 13 y 30 años de edad con una prevalencia de 1.4%. Esta caracterizado por episodios de manía o hipomanía con síntomas de elevación del estado de ánimo, aumento en la actividad intencionada y comportamiento desinhibido, así como episodios depresivos con una profunda pérdida del interés y la motivación, frecuentemente se presentan episodios afectivos de menor gravedad en el transcurso del padecimiento. El trastorno bipolar se ha asociado con un mayor riesgo de suicidio y otras enfermedades físicas. El riesgo de recurrencia en el año siguiente posterior de presentar un episodio afectivo es especialmente alto (50% en un año y más de 70% en los siguientes 4 años).<sup>1</sup>

En México los resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en cuanto a la manía y la hipomanía del trastorno bipolar muestran una tasa en el último año de 0.9 y 1.1 respectivamente.<sup>2</sup>

## **Fisiopatología del trastorno bipolar y neuroimagen**

Los trastornos afectivos son altamente prevalentes, frecuentemente son causa de incapacidad, los modelos contemporáneos para describir la patofisiología de los trastornos afectivos se han apoyado por las nuevas técnicas de neuroimagen. Se ha propuesto una comunicación aberrante entre estructuras límbicas (corteza del

cíngulo) y regiones prefrontales, que pudieran comportarse como biomarcadores de la depresión.<sup>3</sup>

La localización de anomalías volumétricas en regiones cerebrales obtenidas por Tomografía Axial Computarizada (TAC), se optimiza con estudios de Resonancia Magnética (RM), que permiten realizar observaciones por separado de alteraciones de la materia blanca y gris. La tomografía por emisión de positrones permite la cuantificación de el metabolismo de glucosa cerebral, flujo cerebral regional, localización y función de receptores y transportadores. Los cambios rápidos en cuanto a consumo de oxígeno también pueden ser cuantificados por Resonancia Magnética Funcional fMRI.<sup>4</sup>

En las últimas décadas se han examinado posibles mecanismos cerebrales relacionados con la patofisiología de los trastornos afectivos<sup>1</sup>. A través de estudios de resonancia magnética craneal se han encontrado sutiles anomalías anatómicas en relación a los circuitos que participan en la regulación del afecto, tales como las sub regiones de la corteza prefrontal, el lóbulo temporal medial, estriado y cerebelo.<sup>2</sup> Los circuitos neuroanatómicos que particularmente se encuentran relacionados son 2 circuitos, el circuito límbico-talámico-cortical y el límbico-estriado-pálido-tálamo. Consecutivamente se han descrito anomalías neuroquímicas en estas regiones cerebrales con herramientas unificionales de imagen como la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), tomografía de emisión de positrones (PET), Resonancia magnética funcional (fMRI), y espectroscopía por resonancia magnética (MRS).

---

Los estudios de neuroimagen funcional de los trastornos afectivos incluyen el SPECT y PET durante reposo. Los estudios de PET realizados con agua y FDG para estudiar el flujo sanguíneo cerebral, y metabolismo de glucosa respectivamente, han mostrado hipofrontalidad en individuos unipolares y bipolares. Las anormalidades funcionales en pacientes con depresión en el cíngulo anterior han sido reportadas encontrando disminución del flujo sanguíneo y metabolismo de glucosa en la corteza prefrontal subgeniana en familiares de pacientes unipolares y bipolares<sup>3</sup>

## **Trastorno bipolar y cognición**

El trastorno bipolar está asociado a un deterioro cognitivo significativo y persistente, dentro de los rubros neuropsicológicos de atención, memoria y aprendizaje y funciones ejecutivas, que pueden predecir el desempeño y pronóstico funcional de los pacientes. Este deterioro resulta probablemente de la combinación de factores de riesgo genéticos y ambientales, así como a procesos degenerativos y del neurodesarrollo.<sup>5, 6</sup>

Similitudes cognitivas se encuentran compartidas en los trastornos con presencia de episodios psicóticos, identificándose un traslape de alteraciones de los sistemas de función cerebral y riesgos genéticos asociados.<sup>7</sup> En los últimos años se ha buscado determinar los déficits cognitivos en los trastornos afectivos y analizar si son diferentes a los presentes en esquizofrenia o depresión unipolar y en que medida puede traslaparse el deterioro cognitivo observado en el TBP con

síntomas psicóticos y otros trastornos del espectro psicótico.<sup>8,9</sup>

Los pacientes con TBP sufren de déficits cognitivos menores, pero cualitativamente similares a aquellos presentes en Esquizofrenia. Estos resultados apoyan el concepto referente a que en esquizofrenia y TBP existe gran similitud fenotípica en términos esenciales, así como en gravedad de déficit neurocognitivo<sup>7</sup> más atrás Así mismo, se han encontrado alteraciones en los dominios de atención selectiva, memoria verbal y funciones ejecutivas, así como en los marcadores endofenotípicos más representativos de TBP.<sup>7</sup> En los trastornos afectivos los cuadros psicóticos se asocian a una disfunción neuropsicológica más severa, que la comparada en los cuadros afectivos no psicóticos.<sup>10,11</sup>

En algunas conclusiones de estudios recientes se ha encontrado que la función intelectual general se mantuvo igual en TBP y que el deterioro presente fue limitado a episodios agudos y a resultados de desempeño.<sup>12</sup> De igual manera, se ha llegado a la conclusión de que el predictor más significativo del deterioro en memoria dentro del espectro afectivo es el grado de anhedonia. El deterioro de la memoria verbal es mayor en cada episodio de manía o depresión, y se agrava con cada episodio psicótico sin deterioro de la función intelectual general.

La co-morbilidad con abuso de sustancias aumenta el número y duración de cada episodio incrementando el deterioro en memoria verbal, por lo que se encuentran diversas diferencias cognitivas entre los distintos episodios de TBP:

- TBP Episodio Depresivo- disminución en aprendizaje y memoria, planeación y memoria de trabajo.
- TBP Episodio Manía- pobre desempeño, intrusiones y asociaciones verbales irrelevantes, incapacidad para planear, organizar y controlar conducta.
- TBP En Eutimia- falla de codificación de información, fluidez verbal y disminución en la velocidad de procesamiento. Los pacientes con TBP demuestran deterioro cognitivo aún en eutimia, no es claro si existe diferencia significativa de las deficiencias que se observan en esquizofrenia.<sup>13</sup>Estructuralmente existe una disregulación en la modulación cortical, de redes subcorticales en corteza prefrontal al complejo amígdala, hipocampo, tálamo ganglios basales e interconexiones, es igual a modelo de regulación afectiva. Disfunciones laterales en lóbulo temporal en manía e hipomanía.<sup>14</sup>

Actualmente el rol del tratamiento farmacológico con la cognición en el TBP es controversial. Se tienen datos de que los tratamientos más usados en TBP pueden alterar en diversos grados las funciones cognitivas; además se conoce que efectos secundarios en la cognición aumentan con el uso de medicamentos en polifarmacia y altas dosis. No existe evidencia de un daño cognitivo permanente, ya que la gran mayoría de las fallas cognitivas desaparecen con la discontinuación de los fármacos.<sup>15</sup>



## Estudios neuropsicológicos y SPECT

Se ha encontrado correlación entre las funciones cognitivas en pacientes bipolares e hipoperfusión regional, se ha relacionado la disfunción cognitiva en pacientes con trastorno bipolar con redistribución del flujo de perfusión a través de diferentes áreas cerebrales. Un menor desempeño en pruebas de memoria ejecutiva se relacionó con una mayor perfusión en la región estriatal. Una disminución en la corteza prefrontal es un hallazgo frecuentemente encontrado en la depresión unipolar y bipolar. Las implicaciones en cuanto al sistema límbico son controversiales.

El pobre desempeño en las pruebas ejecutivas y psicomotoras se relacionó con una mayor perfusión en el área temporal anterior. Se ha sugerido que el lóbulo temporal medial y el tálamo pueden trabajar juntos para el establecimiento de la memoria a largo plazo. Se ha encontrado un peor desempeño en el lenguaje verbal y funciones ejecutivas, las cuales se han implicado con una mayor perfusión en la región del cíngulo anterior.

Se han sugerido cambios en el patrón de perfusión en los cerebros de pacientes con trastorno bipolar encontrando una asimetría estriatal diferente a personas sanas, lo que puede explicar la sintomatología maniatiforme y disfunciones ejecutivas, atencionales y de memoria.<sup>16</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

El trastorno bipolar es un padecimiento prevalente a nivel mundial con graves repercusiones en el funcionamiento y calidad de vida de los pacientes, se asocia con mayor comorbilidad y tasas de suicidio.

Se han asociados diversas alteraciones cognitivas en los pacientes con trastorno bipolar que tienden a causar deterioro a lo largo del tiempo, las nuevas técnicas de neuroimagen han ayudado a esclarecer la fisiopatología de este trastorno. Se han encontrado alteraciones en la perfusión cerebral con estudios de SPECT en este grupo de pacientes, sin embargo poco se sabe de la correlación de estas con las alteraciones específicas en la cognición, así como la mejoría clínica en relación a la mejoría en la perfusión cerebral y la cognición posterior al tratamiento. La investigación en esta área, favorecerá un mayor entendimiento de la enfermedad, así como el abordaje, optimización y surgimiento de nuevos tratamientos que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existen diferencias en los patrones de perfusión cerebral obtenidos por estudios de SPECT en pacientes con trastorno bipolar en episodios de manía, cómo se correlacionan estos con el desempeño cognitivo y cuáles son los cambios a nivel de perfusión cerebral y cognición posterior a la administración de tratamiento y mejoría clínica?

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con trastorno bipolar en episodio agudo de manía tendrán patrones de perfusión cerebral distintos observados a través de estudios de SPECT y estas tendrán correlación con las alteraciones cognitivas de manera estado dependiente.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si existen alteraciones en la perfusión cerebral y como se relacionan con las alteraciones cognitivas en pacientes con trastorno bipolar en episodios de manía.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Evaluar los cambios a nivel de perfusión cerebral observados por estudios de SPECT en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar en episodio de manía y correlacionar los hallazgos con las posibles alteraciones cognitivas.

Valorar los cambios en la perfusión cerebral en los pacientes en un seguimiento a 6 meses posterior al inicio del estudio en relación a la mejoría clínica y pruebas cognitivas.

Determinar y correlacionar cambios en la perfusión cerebral en pacientes con trastorno bipolar en las diferentes fases con las alteraciones en las funciones neuropsicológicas.

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo de estudio**

Longitudinal, prospectivo, comparativo, homodémico.

### **Universo de estudio, muestra, selección y tamaño**

Nivel de confianza (1-alfa): 95%

Poder estadístico: 90%

Precisión (d): 65.0

Tamaño muestral por grupo (n): 23 pacientes

Proporción esperada de pérdidas (R): 15%

Muestra ajustada a las pérdidas por grupo: 27 pacientes

## **Criterios de inclusión, exclusión, y eliminación**

### Pacientes

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM IV-TR, con evolución del padecimiento menor a 5 años.
- Con edades de entre 18 y 60 años de edad.
- Sin tratamiento o tratados sólo con monoterapia al menos 6 meses previos con ácido valpróico en el momento de la evaluación.
- Pacientes reclutados a través del INPRF .
- Pacientes en episodio de manía presente definido como puntaje obtenido en la escala de manía de Young de 20 puntos o más.
- Que firmen consentimiento informado.

#### Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas o que se encuentren en periodo de lactancia
- Otros diagnósticos graves en el eje I distintos a trastorno bipolar
- Condiciones médicas descontroladas
- Pacientes con alteraciones neurológicas graves
- Pacientes con varios medicamentos psiquiátricos tales como antipsicóticos o litio.

## **Procedimiento**

- Se obtuvieron las variables sociodemográficas de los pacientes.
- En un estado basal se aplicaron las escalas de: SCIP-S, MINI, BPRS, manía de Young y de depresión de Montgomery Asberg (descritas a continuación)
- Se realizó estudio de SPECT de perfusión basal en cada uno en los participantes.
- Se realizó nueva medición en los pacientes después de 6 meses para valorar respuesta a tratamiento y se aplicaron las mismas escalas antes mencionadas y nuevo SPECT de perfusión.

## **Escalas e instrumentos de evaluación**

### **A) SCREEN FOR COGNITIVE IMPAIRMENT IN PSYCHIATRY Æ SPANISH VERSION (SCIP-S) Escala Breve de Deterioro Cognitivo en Psiquiatría**

Desarrollada por Scot Purdon para cuantificar la naturaleza y gravedad del deterioro cognitivo en determinados trastornos psicóticos y afectivos. Consta de 5 tests que evalúan las siguientes áreas cognitivas:

- Aprendizaje audioverbal inmediato
- Memoria de trabajo

- Fluidezverbal
- Recuerdo diferido del aprendizaje audioverbal inmediato (Aprendizaje audioverbal diferido)
- Velocidadpsicomotriz

Existen tres versiones disponibles equivalentes para poder realizar evaluaciones repetidas en el mismo paciente minimizando el efecto de aprendizaje. Instrumento héteroaplicado que requiere un mínimo de entrenamiento, el tiempo de aplicación estimado es de 15 min. Adaptado y validado en español. (Pino y cols. 2007).

A continuación se explica paso por paso en que consisten cada una de las pruebas para aplicación de SCIP-S.

### **1. Prueba de Aprendizaje de Palabras (Verbal Learning Test-Immediate):**

Usted leerá la lista de palabras 3 veces, solicitando el recuerdo después de cada presentación. Para el **primer ensayo**, diga **Í voy a leerle una lista de palabras. A continuación, quisiera que usted me repitiera tantas palabras como pueda en cualquier orden**". Lea la lista de 10 palabras en un intervalo de unos 3 segundos por palabra. Solicite y registre el recuerdo. Para el **segundo ensayo** diga **"ahora voy a leer la lista de palabras otra vez. Cuando acabe, repita de nuevo tantas palabras como puede recordar en cualquier orden, incluyendo las que usted ya me ha dicho antes"**. **tercer ensayo** diga **"voy a repetir la lista una vez más. Como antes, cuando acabe, repítame tantas palabras como recuerde en**

**cualquier orden, incluyendo las que usted ya me había dicho".** Después de que el sujeto haya recordado todas las palabras que pueda, diga: **"quisiera que recuerde estas palabras lo mejor que pueda porque voy a pedirle la lista otra vez en algunos minutos".**

## **2. Test de Repetición de Consonantes (Working Memory Test):**

Usted leerá una serie de tres letras y pedirá el recuerdo después de demoras de longitud variada con una tarea de distracción. El test tiene las letras estímulo, el intervalo de demora (0 segundos, 3 segundos, etc.) y el número de inicio de la distracción (es decir, el número a partir del cual el sujeto comenzará a contar hacia atrás). Diga, **"le voy a decir algunas letras y cuando haya acabado me gustaría que usted me las repitiera. ¿de acuerdo?** (las 2 primeras series presentan una demora de 0 segundos; por lo tanto, no hay distracción).

Entonces diga, **"ahora voy a decirle algunas letras y un número. Esta vez quisiera que usted contara hacia atrás desde el número hasta que le pida por las letras. Por ejemplo si digo el ABC, 10 - usted contaría hacia atrás en voz alta a partir del 10 hasta que le pregunte por las letras, y entonces usted me diría ABC "**.

Solicite y registre el recuerdo de las letras (anote cada letra recordada sin importar el orden de recuerdo).

## **3. Fluidez Verbal (Verbal Fluency Test):**

Usted solicitará al sujeto que genere tantas palabras como pueda que empiecen



por una letra particular. Diga, **"voy a decir una letra del alfabeto y quisiera que usted me dijera tantas palabras como pueda que comiencen con esa letra. Hay tres normas en esta tarea. La primera regla es que usted no puede utilizar palabras que sean números, por ejemplo para la letra "T" decir treinta y uno y treinta y dos. La segunda norma es que usted no puede utilizar ninguna palabra que sea un nombre propio, por ejemplo el nombre de un lugar, una persona, o una ciudad. La tercera regla es que usted no debe decir una palabra y realizar derivados, por ejemplo, baile, bailar, y bailarín. ¿Alguna pregunta? La primera letra es \_\_, ahora dígame todas las palabras que pueda que empiecen con la letra \_\_Î. Dé un plazo de 30 segundos para la evocación. Í Ahora dígame todas las palabras que pueda que empiecen con la letra \_\_."** Dé un plazo de 30 segundos para la evocación.

#### **4. Aprendizaje Diferido de la Lista de Palabras (Verbal Learning Test- Delayed):**

Diga, **"¿recuerda esa lista de palabras que anteriormentedijimos tres veces?, quisiera que me dijera tantas palabras como recuerde de esa lista, en cualquier orden"**. No lea las palabras otra vez. Registre el recuerdo.

#### **5. Tarea de Velocidad de Procesamiento (Speed of Processing Test):**

Usted solicitará al sujeto que de forma rápida haga corresponder los símbolos del código situado en la parte superior con los correspondientes recuadros de abajo. La prueba tiene una serie de cuadrados de práctica (sombreados) que se utilizarán para el entrenamiento, seguidos de los estímulos formales (sin

sombrear). Dé un plazo de 30 segundos. Diga, **"si usted mira estas letras (señale las casillas con el código) verá que cada letra tiene un código. En la parte de abajo lo que debe hacer es completar cada casilla con el código que corresponde a cada letra."** Complete tres de las letras, es decir **"esto es un \_\_\_\_, así que pondré \_\_\_\_"**. Por ejemplo: esto es una A, así que pongo punto y raya. Después de completar los tres primeros, dígame **"¿Lo entiende?, ahora me gustaría que usted hiciera estos tres del área sombreada para practicar"**, corrigiendo cualesquiera de los errores del sujeto. Después de esto, diga **"cuando le avise, intente rellenar éstos (señalando), uno detrás de otro y lo más rápido que pueda, sin hacer ningún error. ¿Tiene alguna pregunta?"**

## **B) MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW (MINI) Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional**

Entrevista diagnóstica estructurada, de duración media de 15 minutos tras una breve sesión de entrenamiento. Explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. La MINI está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Versión en español de la MINI por está descrita por L. Ferrando, J. Bobes, J. Gibert, M. Soto, O. Soto.

A continuación se dan las instrucciones de aplicación: Con el fin de hacer la entrevista lo más breve posible, se informará al paciente que va a realizar una entrevista clínica que es más estructurada de lo usual, en la cual se le van a hacer unas preguntas precisas sobre sus problemas psicológicos y las cuales requieren

unas respuestas de sí o no. Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de los trastornos psicóticos), se presentan en un recuadro gris, una o varias preguntas «filtro» correspondientes a los criterios diagnósticos principales del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos.

Convenios: Las oraciones escritas en «letra normal» deben leerse «palabra por palabra» al paciente con el objetivo de regularizar la evaluación de los criterios diagnósticos. Las oraciones escritas en «MAYÚSCULAS» no deben de leerse al paciente. Éstas son las instrucciones para asistir al entrevistador a calificar los algoritmos diagnósticos. Las oraciones escritas en «negrita» indican el período de tiempo que se explora. El entrevistador debe leerlas tantas veces como sea necesario. Sólo aquellos síntomas que ocurrieron durante el período de tiempo explorado deben ser considerados al codificar las respuestas. Respuestas con una flecha encima (➔) indican que no se cumple uno de los criterios necesarios para el diagnóstico. En este caso el entrevistador debe pasar directamente al final del módulo, rodear con un círculo «NO» en todas las casillas diagnósticas y continuar con el siguiente módulo.

Cuando los términos están separados por una barra (/) el entrevistador debe leer sólo aquellos síntomas que presenta el paciente. Frases entre paréntesis () son ejemplos clínicos de los síntomas evaluados. Pueden leerse para aclarar la pregunta.

Instrucciones de anotación: Todas las preguntas deben ser codificadas. La

anotación se hace a la derecha de la pregunta enmarcando SÍ o NO. El clínico debe asegurarse de que cada dimensión de la pregunta ha sido tomada en cuenta por el paciente (p. ej., período de tiempo, frecuencia, gravedad, alternativas y/o). Los síntomas que son mejor explicados por una causa médica o por el uso de alcohol o drogas no deben codificarse sí en la MINI. La MINI Plus tiene preguntas que explora estos problemas.

### **C) BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS) Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica.**

La Escala Breve de la Evaluación Psiquiátrica por sus siglas en inglés BPRS es ampliamente utilizada para valorar síntomas positivos, negativos, y afectivos en individuos con cuadros psicóticos, especialmente esquizofrenia. Se ha probado que cuenta con un valor para documentar la eficacia del tratamiento en pacientes que tienen una gravedad moderada a grave de la enfermedad. Debe ser administrada por un clínico que conozca acerca de los trastornos psicóticos y tenga la habilidad de interpretar los constructos utilizados en la valoración. Así mismo se debe considerar la presentación de la conducta del individuo 2 a 3 días antes de la valoración, y puede ser reportada por parte de los familiares. Consta de 18 ítems que pueden evaluarse en 20-30 min., aunque existe una versión ampliada con 24 ítems. Para cada ítem existe una definición y criterios operativos de bases para la evaluación y de puntuación. Se debe administrar por un clínico, utilizando la técnica de entrevista semiestructurada.

## **D) MANIA RATING SCALE (MRS) Escala de Manía de Young**

La Escala de Manía de Young (Mania Rating Scale, MRS) fue elaborada por Young RC y cols. en 1978, con la intención de construir una escala que pudiera ser administrada por clínicos tras una breve entrevista, frente a otras escalas basadas solamente en la observación.<sup>17</sup>

Es un instrumento de cuantificación de síntomas que consta de 11 ítems, con 5 opciones en cada uno, que reflejan grados crecientes de intensidad sintomática. La selección de los ítems es empírica, y se basa en una selección de los síntomas considerados como nucleares de la fase maniaca del trastorno bipolar.<sup>18</sup>

Su aplicación debe requerir una estandarización previa y se realiza durante o tras una entrevista clínica. La asignación de niveles de severidad se basa en el informe subjetivo del paciente referido a las 48 horas previas, y en la observación de su comportamiento por el clínico durante la entrevista, con mayor énfasis en este último aspecto.<sup>18</sup>

### **Interpretación :**

El entrevistador selecciona, para cada ítem, el nivel de intensidad / gravedad sintomática que mejor se ajuste a la situación clínica del paciente. Cada opción puntúa en un rango de 0 a 4, excepto 4 ítems (irritabilidad, expresión verbal, trastornos formales del pensamiento y agresividad) que tienen mayor

peso en el global y puntúan doble (0, 2, 4, 6, 8). La ponderación doble de estos items se justifica por la pobre o nula cooperación en la entrevista clínica de los pacientes graves<sup>19</sup>.

El rango total de la escala es de 0 – 60 puntos. No hay puntos de corte establecidos ni tampoco estratificación por niveles de severidad, y podemos encontrar distintos criterios en la bibliografía.

En los ensayos clínicos, el criterio de respuesta terapéutica más utilizado es la reducción en un 50 % de la puntuación pre-tratamiento<sup>20,21</sup>, y menos frecuentemente la reducción de la puntuación por debajo de un determinado valor (por ej. < 14)<sup>22</sup>. Para selección de sujetos se han utilizado puntos de corte que van desde < 6 para definir el estado eutímico<sup>23</sup>, hasta > 24 en reclutamiento de pacientes para ensayo terapéutico<sup>22</sup>.

Para definir niveles de severidad, pueden ser orientativa la categorización de Pope HG<sup>24</sup>, quien establece tres niveles (<10, 10-19, >19) que corresponden a hipomanía, manía leve y manía moderada-severa. En el trabajo de validación original los autores de la escala dividieron a los pacientes en cuatro niveles de severidad y las puntuaciones medias obtenidas en cada uno de ellos fueron de 12.5, 19.3, 25.5 y 37.9, valores estos que también pueden ser orientativos.

La Escala de Manía de Young es actualmente el instrumento más utilizado por clínicos e investigadores en este ámbito, con una probada validez para evaluar la gravedad / intensidad sintomática y la respuesta al tratamiento<sup>25</sup>.

En nuestro medio, el no disponer de una versión adaptada y validada representa una limitación importante.

### **Propiedades psicométricas.**

La fiabilidad interobservadores de la escala en su conjunto es muy alta (0.93) y la de los ítems es algo más heterogénea (0.66-0.92). La validez concurrente frente a otras escalas, como la de Beigel o la de Petterson, es alta, con un índice de correlación entre 0.71 y 0.89<sup>18</sup>. Las puntuaciones de la escala discriminan bien entre distintos niveles de severidad, se correlacionan con la necesidad de cuidados (hospitalización, días de hospitalización) y son sensibles al cambio terapéutico<sup>18</sup>

### **E) Montgomery-Asberg Depression Rating Scale Ë (MADRS ) Test Escala de Depresión de Montgomery- Asberg.**

La escala de Depresión de Montgomery –Asberg fue diseñada específicamente para evaluar el cambio en la intensidad de la sintomatología depresiva como resultado de la intervención terapéutica. Deriva de una escala de evaluación de síntomas más amplia (Comprehensive Psychopathological Rating Scale, CPRS)<sup>26</sup> de la cual se seleccionaron aquellos ítems que mostraban mayor sensibilidad al cambio terapéutico.

Traducida y adaptada al castellano por Conde y Franch en 1984, fue posteriormente validada por Martínez R y cols en 1991.

Es una escala heteroaplicada de 10 ítems que evalúan sobre todo síntomas

cognitivos y de alteración del estado de ánimo.

Para cada ítem la escala contempla 7 niveles de intensidad/ gravedad, puntuaciones de 0 a 6, de los cuales cuatro (0-2-4-6) están predefinidos y los tres restantes (1-3-5) se reservan para situaciones intermedias en las que no es posible asignar con claridad el grado de intensidad sintomática a algunos de los niveles anteriores.

El entrevistador selecciona, para cada ítem, la alternativa de respuesta que mejor refleje la situación clínica actual del paciente, optando por los puntos intermedios cuando sea difícil el elegir entre una u otra de las opciones predefinidas. La puntuación total se obtiene sumando los valores de las opciones seleccionadas, siendo el rango de valores posibles entre 0 y 60.

Se han planteado distintas propuestas para establecer categorizaciones de intensidad/Severidad en función de las puntuaciones obtenidas, aspecto éste para el que la escala también ha demostrado ser de utilidad.<sup>27, 28</sup>

La categorización más aceptada es la siguiente:<sup>29</sup>

Normalidad: 0-6 puntos

Depresión leve: 7-19 puntos

Depresión moderada: 20-34 puntos

Depresión grave: 35 puntos



## **SPECT- de perfusión cerebral con radionúclidos.**

Se realizaron estudios de perfusión cerebral a todos los pacientes de los grupos (grupo de pacientes en manía ó depresión) en el departamento de imágenes cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente Muñiz; los estudios se realizaron en fase basal, utilizando una cámara SPECT-CT de dos cabezales PRECEDENCE Philips.

Los pacientes acudieron al servicio de medicina nuclear, firmaron consentimiento informado para la realización del estudio; se canalizaron con catéter periférico una vía intravenosa, se colocaron en un cuarto asilado de ruidos y estímulos externos, posterior a 15 minutos de la canalización se inyectaron 925MBq de Tc99m ECD (dímero de etilcisteína) (Neurolite<sup>R</sup> Accesofarm) por una vía periférica y se mantuvieron un periodo de captación de 40 a 45 minutos posterior a inyección del radiofármaco. Los estudios se adquirieron en formato SPECT con método steps and shot obteniendo 128 imágenes de 20 seg cada una para un total de 5 000 000 de cuentas basados en el estándar de calidad<sup>30</sup>. Las imágenes se procesaron utilizando un prefiltro ASTONISH (Philips<sup>R</sup>) con cutt off de 4 y order de 8, y utilizando la corrección por atenuación con CT para imágenes corregidas, obteniendo cortes axiales, coronales y sagitales.

Posteriormente los estudios se incluyeron para cuantificación en el sistema NEUROGAM Segami Co utilizando un mapa de Talairach para el procesamiento, obteniendo imágenes volumétricas y cuantificación de regiones interés voxel a

voxel (áreas de Brodmann) además de compararlos con una base de datos de pacientes sanos de edad similar.

Los estudios fueron interpretados de forma cualitativa y cuantitativa por un observador (medico nuclear certificado) basados en una escala de colores para identificar zonas de aumento o de disminución del flujo en las áreas de interés y localizar mediante ROI's en áreas específicas: lóbulo frontal, cíngulo anterior, lóbulos temporales, lóbulos parietales, lóbulos occipitales, estriado y tálamo de manera bilateral, así como cerebelo como referencia; para obtener un Índice de captación relativa en cada una de las áreas, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{RRI (índice de perfusión relativa)} = \text{ROI} / \text{ROI referencia (cerebelo)}.^{31}$$

Así como una semicuantificación de áreasde interés utilizando el análisis comparativo voxel a voxel con grupo control de edad similar (Neurogam Segami co) utilizando ROI`s sobre áreas de Brodmann específicas: área ejecutiva (8), región anterior del lóbulo frontal (9 y 10); área frontal dorso anterior (24 y 32); áreas afectivas (25 y 11), lóbulo temporal (21, 22, 38) y área posterior del lóbulo parietal (7); de forma bilateral.<sup>32, 33, 34.</sup>

Se realizó análisis descriptivo de variables sociodemográficas y los resultados obtenidos fueron comparados mediante prueba de T entre los grupos de depresión y manía.

Se realizó análisis de correlación de Pearson entre áreas obtenidas (RRI) y la escala breve de deterioro cognitivo en psiquiatría , así como para los resultados

en los RRI y el episodio actual (manía o depresión), en estado basal así como en el seguimiento a 6 meses.

Se realizó prueba T para comparar a los pacientes de ambos grupos en estado basal y a los 6 meses.

## **RESULTADOS**

Se captaron 10 pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría, quienes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio, con diagnóstico de trastorno bipolar los cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: tiempo de diagnóstico menor a 5 años con edades entre 18 y 60 años sin tratamiento o tratados con monoterapia al menos 6 meses previos con ácido valproíco en el momento de la evaluación. El episodio de manía en el momento de la evaluación, fue definido como obtención de un puntaje de 20 puntos o más en la escala de manía de Young. Se excluyeron pacientes con un puntaje de 19 puntos o más en la escala de Montgomery Asberg de depresión, mujeres embarazadas, comorbilidad con consumo de sustancias en los últimos 6 meses u otros diagnósticos psiquiátricos graves, personas con condiciones médicas descontroladas o alteraciones neurológicas.

### **Características de la muestra.**

#### **Variables sociodemográficas**

De una muestra de 10 pacientes se encontraron las siguientes variables demográficas: 8 fueron mujeres y 2 fueron hombres, todos de raza mestiza; ocupación: 50% se dedicaban al comercio, 10 % estudiante, 10 % evangelizador, 20 % se dedicaban al hogar y 1 % profesor; estado civil: 30 % fueron casados, 20% divorciados, y 50% solteros; religión: 50% católicos, 20% cristianos, 10% testigos de jehová y 20% sin religión.

El rango de edad entre los pacientes fue de 20 a 58 años, con una media de 36.3 años de edad. El nivel educativo en años se encontró de un mínimo de 9 años y un máximo de 16 años, con una media de 12.5 años.

El tiempo de evolución del episodio de manía en los pacientes en el momento de la evaluación, fue de una semana a 16 semanas con una media de 4.25 semanas.

Con respecto al tiempo de evolución desde el diagnóstico de trastorno bipolar en los pacientes hasta el momento de la evaluación fue como mínimo de 0 años con un máximo de 4 años con una media de 4.25.

Los episodios de manía hasta el momento de la evaluación registrados fueron como mínimo 1 episodio con un máximo de 2 episodios en la vida con una media de 1.

**Tabla 1. Resultados de escalas clinimétricas.**

<b>Escalas clinimétricas</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>
Montgomery Asberg	0.00	12.00	4.800
Manía de Young	20.00	56.00	32.00
BPRS	20.00	47.00	31.40

**Tabla 2. Resultados pruebas de cognición**

<b>Apartados prueba de cognición</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>
Aprendizaje verbal inmediato	7.00	27.00	16.00
Memoria de trabajo	9.00	22.00	17.70
Fluidez verbal	6.00	28.00	19.00

Prueba verbal mediata	.00	6.00	3.22
Velocidad de procesamiento	5.00	12.00	8.20

### Perfusión cerebral

Se midió la perfusión cerebral en distintas áreas de Brodmann de los sujetos y se compararon con la base de datos de sujetos sanos. Se muestran resultados en la tabla 3.

**Tabla 3. Perfusión cerebral**

Áreas de Brodmann	Perfusión mínima	Perfusión máxima	Media
7 izquierda	-2.90 ds	.00 ds	1.69 ds
7 derecha	-3.5 ds	-.50 ds	-1.98 ds
9 izquierda	-3.10 ds	-.30 ds	-1.76 ds
9 derecha	-3.50 ds	.50 ds	-1.64 ds
10 izquierda	-3.0 ds	-.80 ds	-1.76 ds
10 derecha	-3.30 ds	-.20 ds	-1.65 ds
11 izquierda	-2.50 ds	.10 ds	-.78 ds
11 derecha	-1.60 ds	.50 ds	-.32 ds
21 izquierda	-2.00 ds	-.30 ds	-1.28
21 derecha	-1.90 ds	.50 ds	-.98 ds
22 izquierda	-2.20 ds	-.90 ds	-1.57 ds
22 derecha	-2.40 ds	.00 ds	-1.18 ds
24 izquierda	-2.10 ds	-.90 ds	-1.51 ds

24 derecha	-2.30 ds	-.80 ds	-1.38 ds
25 izquierda	-1.50 ds	1.10 ds	-.45 ds
25 derecha	-1.30 ds	1.10 ds	-.47 ds
32 izquierda	-2.60 ds	-.30 ds	-1.37 ds
32 derecha	-2.60 ds	-.60 ds	-1.24 ds
38 izquierda	-2.20 ds	-1.00 ds	-1.09
38 derecha	-2.60 ds	.60 ds	.91 ds

**Tabla 4. Características del trastorno bipolar**

<b>Características de la población</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>
Edad	10	20.00	58.00	36.3000	11.31420
Nivel educativo (años)	10	9.00	17.50	12.5500	2.77339
Tiempo de evolución del episodio actual (semanas).	10	1.00	16.00	4.2500	4.81462
Tiempo de diagnóstico (años)	10	.00	4.00	1.0000	1.63299
Número de episodios depresivos	10	.00	3.00	1.1000	1.19722

Se relacionaron las diferentes áreas de Brodmann de forma bilateral encontrándose significancia estadística en las áreas 11 derecha e izquierda con una  $p = .017$ , las áreas 22 derecha e izquierda con una  $p = 0.25$

**Tabla 5. Comparación bilateral de áreas de Brodmann**

Áreas de Brodmann		T	gl	Sig. (bilateral)
Par 1	I9 - D9	-.492	9	.635
Par 2	I10 - D10	-.667	9	.522
Par 3	I11 - D11	-2.913	9	.017
Par 4	I21 - D21	-1.192	9	.264
Par 5	I22 - D22	-2.678	9	.025
Par 6	I24 - D24	-1.186	9	.266
Par 7	I25 - D25	.101	9	.922
Par 8	I32 - D32	-.993	9	.346
Par 9	I38 - D38	-.505	9	.625
Par 10	I7 - D7	1.239	9	.247

No se encontró correlación entre los puntajes obtenidos en las escalas de cognición y los puntajes obtenidos en la escala de Manía de Young, depresión de Montgomery Asberg o BPRS.

Con respecto a la perfusión cerebral de las diferentes áreas de Brodmann y las escalas clinimétricas se encontró lo siguiente:

El área 25 izquierda de Brodmann se correlacionó de manera estadísticamente significativa con el puntaje de la escala de depresión de Montgomery Asberg con una  $r = .84$  y una  $p = .002$



El área 7 derecha de Brodmann se encontró tendencia con respecto al puntaje obtenido en el BPRS con una  $r=.62$  y una  $p=.054$

**Tabla 6. Correlación perfusión de áreas de Brodmann y escalas clinimétricas**

Áreas de Brodmann	Mongomery Asberg		Manía de Young		BPRS	
	r	p	r	p	r	p
Área derecha 7	$r=.445$	$p=.198$	$r=.348$	$p=.324$	<b><math>r=.624</math></b>	<b><math>p=.054</math></b>
Área derecha 24	$r=-.091$	$p=.802$	$r=.005$	$p=.989$	$r=-.007$	$p=.984$
Área izquierda 25	<b><math>r=.848</math></b>	<b><math>p=.002</math></b>	$r=.214$	$p=.552$	$r=.240$	$p=.505$
Área derecha 38	$r=-.200$	$p=.579$	$r=.437$	$p=.206$	$r=.047$	$p=.897$

Con respecto a la perfusión cerebral de las diferentes áreas de Brodmann y los puntajes en las escalas de cognición se encontró lo siguiente:

El área 38 izquierda de Brodmann con la prueba de aprendizaje verbal inmediato se relacionó de manera estadísticamente significativa con una  $r=-.72$  y una  $p=0.28$

El área 11 derecha de Brodmann con la prueba de memoria de trabajo se correlacionó de manera estadísticamente significativa con una  $r=-.650$  y una  $p=.042$ ; con la prueba verbal inmediata se correlacionó de manera estadísticamente significativa con un  $r=-.722$ ,  $p=0.28$ ; con la prueba de velocidad de procesamiento, se correlacionó de manera estadísticamente significativa con una  $r=-.743$  y una  $p=0.14$ .

El área 22 derecha se correlacionó de manera estadísticamente positiva con la prueba de velocidad de procesamiento con una  $r=-.653$  y una  $p=.041$

El área 24 derecha de Brodmann se correlacionó con la prueba de velocidad de procesamiento de manera estadísticamente significativa con una  $r=-.670$  y una  $p=.034$

El área 25 derecha se correlacionó con la prueba verbal mediata con una  $r=-.734$  y una  $p= 0.24$ ; con la prueba de velocidad de procesamiento con una  $r= -.760$  y una  $p =.011$ .

El área izquierda 38 de Brodmann se correlacionó con la prueba de aprendizaje verbal inmediato de forma estadísticamente significativa con una  $r= .645$  y una  $p=.044$ .

#### **Severidad del episodio y pruebas de cognición:**

Se dividió a la muestra de pacientes en relación a la gravedad de manía con respecto al puntaje obtenido en la escala de manía de Young; tomando a aquellos pacientes con puntaje de 30 o menor como el grupo de manía moderada, se obtuvo una  $n =4$  , y los que obtuvieron puntaje mayor a 30 puntos se consideró como el grupo de manía grave, se obtuvo una  $n = 6$  .

Se realizó prueba de T con respecto a los 2 grupos y las pruebas de cognición.

**Tabla 7. Severidad episodio de manía y puntajes en pruebas de cognición**

<b>Apartados prueba de cognición</b>	<b>Manía Grave (Media puntaje)</b>	<b>Manía moderada (Media puntaje)</b>
Prueba de aprendizaje verbal inmediato	18.500	12.250
Memoria de trabajo	19.500	15.000

Fluidez verbal	22.833	13.250
Prueba verbal mediata	3.833	2.000
Velocidad de procesamiento	9.500	-2.100

### **Severidad del episodio y la perfusión cerebral**

Se realizó prueba de T para los grupos de manía moderada y grave con respecto a la perfusión de las diferentes áreas de Brodmann.

El grupo de manía grave presentó un flujo de  $-.2667$  ds en el área 38 derecha de Brodmann con respecto al grupo de manía modera que presentó un flujo de  $-1.875$  ds.

### **Seguimiento: perfusión y cognición a los 6 meses.**

De los 10 pacientes de la muestra, a 3 se les hizo el seguimiento a 6 meses, se muestran los resultados con respecto a la cognición basal y a los 6 meses y con respecto a la perfusión.

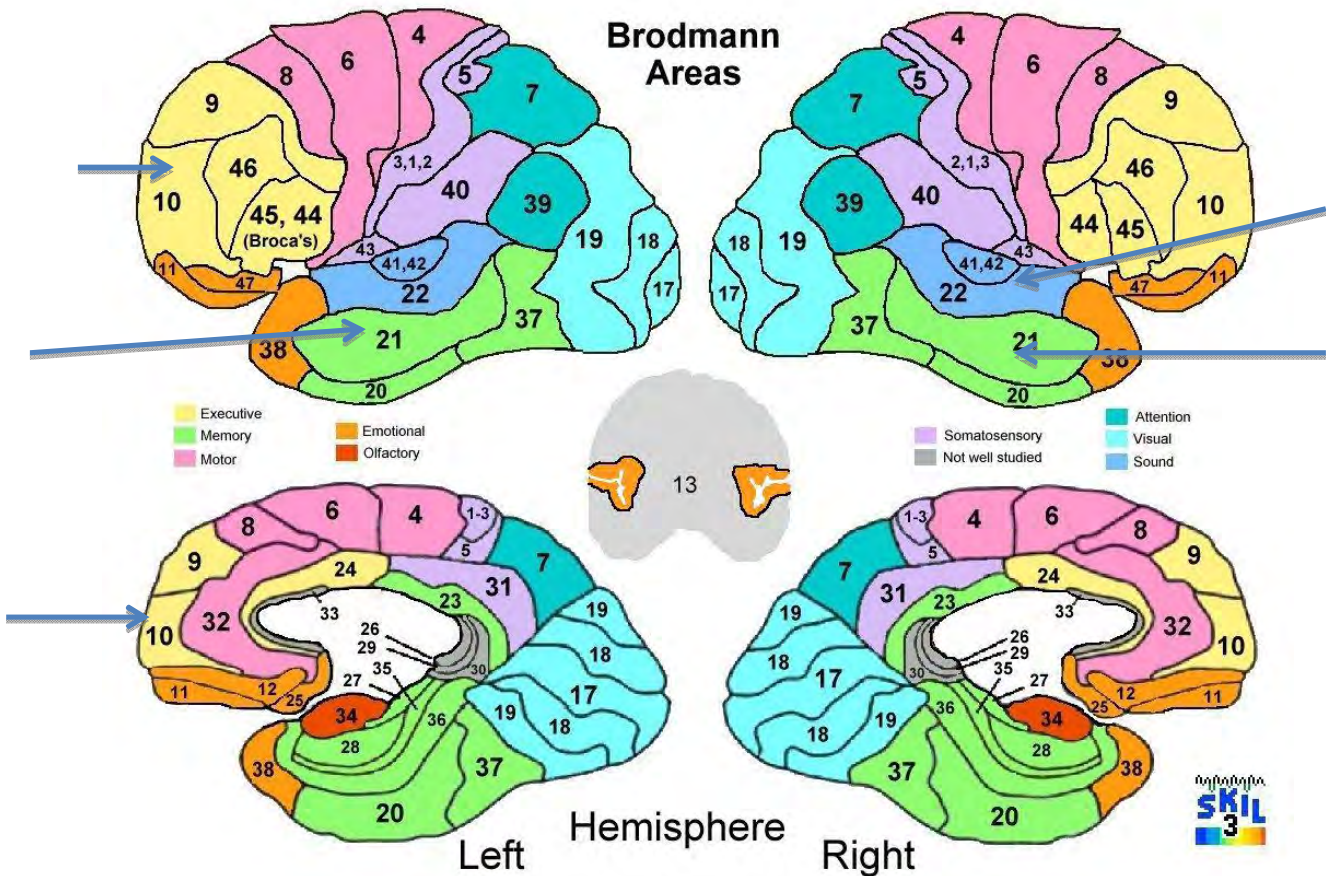
El área 10 izquierda de Brodmann mostró una disminución en el flujo en la segunda medición con respecto a la basal con un  $p=.035$ .

El área 21 izquierda de Brodmannmostró una disminución en el flujo en la segunda medición con respecto a la primera con una  $p= .034$ .

El área 21 derecha de Brodmann mostró una disminución del flujo en la segunda medición con respecto a la primera con una  $p=.025$

El área 22 derecha de Brodmann mostró una disminución en el flujo en la segunda medición con respecto a la primera con una  $p=0.50$

**Esquema. Áreas de Brodmann con mayores diferencias en la perfusión en episodio de manía y eutimia.**



No se encontraron cambios significativos con respecto a la cognición basal y de seguimiento para ninguno de los apartados de las pruebas de cognición.

## DISCUSIÓN

El desorden Bipolar esta caracterizado por episodios de hipomanía-manía y episodios de depresión los cuales son alternados por periodos de eutimia. Esta patología causa severa discapacidad, incremento del riesgo suicida y un significativo costo social para el paciente.

El trastorno bipolar tiene que distinguirse del unipolar en el cual existe un desorden depresivo mayor caracterizado únicamente por episodios depresivos. El mayor criterio de un episodio maniaco es la ocurrencia de patología eufórica, expansiva, o estado de humor irritable, los cuales además presentan otra sintomatología como grandiosidad o aumento importante de la autoestima, disminución de la necesidad de sueño, ideas sobrevaloradas y agitación psicomotora.

Existen dos tipos de trastorno bipolar: trastorno bipolar tipo I y tipo II caracterizados por la presencia de episodios de manía o por episodios de hipomanía respectivamente.

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) es una técnica funcional que utiliza radiotrazadores biológicos para la medición entre otras cosas de la perfusión cerebral. Con esta técnica es posible obtener la medición del metabolismo, flujo sanguíneo o funciones celulares como trasportadores de receptores.

Existe evidencia de alteraciones metabólicas/perfusión en regiones específicas del cerebro en pacientes con trastorno del estado de ánimo, a nivel de la corteza pre

frontal, sistema límbico y regiones subcorticales. Estas técnicas han encontrado una disminución de flujo sanguíneo cerebral regional FSCr, utilizando Tc99m HMPAo (hexametilpropileno amina oxima) o Tc99m ECD (dímero de etilcisteína).

En estudios de pacientes con trastorno bipolar se ha encontrado una reducción de los valores del flujo comparando controles sanos con pacientes en estado depresivo. Así como existe incremento del flujo en ciertas regiones cerebrales en pacientes a los que se les ha realizado estudios en fase de manía al compararlos con controles sanos.

Un estudio realizado por Culha et al en 2008 observó en 16 pacientes con trastorno bipolar utilizando Tc99m HMPAo que los valores medios del flujo cerebral regional FSCr en pacientes con trastorno bipolar eran significativamente menores que en los controles examinados a nivel de la corteza temporal media, occipital, frontal medial, parietal y del cíngulo anterior<sup>39</sup>.

En cuanto a la neurobiología del trastorno bipolar, se postula que existe una desregulación del sistema cortico límbico, asociado a la hiperactividad de las estructuras paralímbicas ventrales y actividad cortical dorsal. Se hipotetiza que la capacidad moduladora reducida de la corteza prefrontal libera las estructuras límbicas de la inhibición.<sup>35</sup>

## 1. Cambios en la perfusión cerebral

**1a.** Se encontró relación entre la gravedad de episodio de manía con la perfusión del área 38 derecha de Brodmann, lo que apoya la hipótesis de las alteraciones en estructuras límbicas y temporales, que a su vez están relacionadas con la regulación emocional, el área 38 de Brodmann se encuentra en el área anterior del lóbulo temporal, la significancia funcional de esta área no se ha definido completamente, se trata de una área de procesamiento perceptual complejo, que regula los estímulos perceptuales y la respuesta visceral emocional. Esta área participa en el procesamiento del lenguaje, emoción, funciones ejecutivas y memoria. También se ha relacionado con el procesamiento auditivo complejo, reconocimiento de voces familiares y respuesta a estímulos auditivos aversivos. Esta área se ha asociado con las alteraciones tempranas en la enfermedad de Alzheimer y con el inicio temprano de las crisis convulsivas de origen en el lóbulo temporal.<sup>36</sup>

La corteza límbica está compuesta por el giro parahipocampal (área 36-38 de Brodmann), el giro del cíngulo (áreas 23- 27 de Brodmann) y el giro dentado, los cuales forman parte de los lóbulos frontal, parietal y temporal de las superficies mediales de ambos hemisferios, alrededor del cuerpo calloso. La parte anterior del giro del cíngulo juega un papel dentro de las funciones autonómicas (regulación de la presión arterial y frecuencia cardíaca), funciones cognitivas, dolor, percepción y emoción.

Los pacientes con trastorno bipolar muestran incremento de la perfusión a ese nivel.

Estudios describen que pacientes con trastorno bipolar presentan un incremento del flujo sanguíneo cerebral regional en el sistema límbico, este incremento ha sido asociado a la presencia de síntomas psicomotores y anhedonia, sobre todo en el área 25 de Brodmann.

**1b.** En nuestro estudio comparando los 2 hemisferios del cerebro se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las áreas 11 (orbitofrontal, localizada en la circunvolución orbitaria y giro recto, en la porción más rostral del giro frontal superior) y 22 de Brodmann (corteza auditiva secundaria, localizada en la circunvolución temporal superior y relacionada con el área de Wernicke) encontrando menor flujo en las regiones izquierdas.

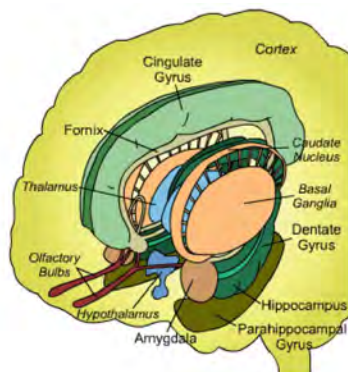
Estudios han sugerido una asimetría en la función bilateral del lóbulo temporal, describiéndose que en pacientes bipolares con episodios depresivos, se ha encontrado hipoperfusión temporal derecha en relación a sujetos controles. Lo que sugiere, que la falta de sincronía bilateral de los lóbulos temporales reflejan alteraciones en la regulación afectiva y que este pudiera estar relacionado al estado del paciente.<sup>37</sup>

El área 22 de Brodmann corresponde al giro temporal superior (área de Wernicke) la cual se ha relacionado con la percepción de emociones y estímulos faciales, así como una diversidad de funciones lingüísticas cruciales para la recepción del lenguaje y su procesamiento.<sup>36</sup>



El área 11 de Brodmann corresponde al área orbito frontal, esta región se relaciona con modulación del comportamiento y está conectada con diversas áreas límbicas corticales, se ha encontrado hipometabolismo en pacientes bipolares de predominio izquierdo lo que concuerda con los hallazgos en este estudio.<sup>36</sup>

Estudios han demostrado que existe una hipoactividad (hipoperfusión) anterior en el cerebro en pacientes con depresión asociados a patologías neurológicas o psiquiátricas; como en el caso de Enfermedad de Parkinson, Huntington, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, desorden obsesivo compulsivo, bulimia o abuso de drogas; los cuales han sido consistentes con una hipoactividad cuando se compara con sujetos sanos. Además el grado de hipoactividad está relacionado con la severidad de la depresión, y es independiente de la etiología de la enfermedad. En estudios se ha encontrado una disminución significativa de la perfusión a nivel del giro orbito frontal y temporal.



Esquema que ejemplifica la integración de sistemas frontales y temporales de la porción medial y lateral rostral.

## **2.Cambios en el flujo y severidad del episodio.**

**2a.** El grupo de manía grave presentó un flujo mayor en el área 38 derecha de Brodmann con respecto al grupo de manía moderada lo que puede estar involucrado con una mayor disregulación afectiva.

**2b.** De los 10 pacientes de la muestra, a 3 se les hizo el seguimiento a 6 meses, se muestran los resultados con respecto a la cognición y perfusión basales y los resultados posteriores a 6 meses. Las áreas de Brodmann 10 izquierda, 21 izquierda, 21 derecha y 22 derecha presentaron diferencia significativa en la reducción del flujo a esos niveles, lo cual refleja la regulación del flujo sanguíneo cerebral secundario a un episodio de manía.

**2c.** En pacientes bipolares se ha observado que la corteza del cíngulo muestra hipofunción, lo cual mejora con el tratamiento farmacológico, situación que sugiere la acción moduladora del estado de ánimo de estos medicamentos.<sup>38</sup>

## **3. Cambios en el flujo y funciones cognitivas**

Más que ningún otro componente en pacientes con trastorno bipolar, la cognición es lo que más se encuentra relacionado con el desempeño funcional. Las alteraciones cognitivas pueden afectar las actividades de la vida cotidiana. Los episodios de manía se han asociado con alteraciones neurocognitivas significativas en varios dominios, siendo las funciones ejecutivas aparentemente

las más prominentes, también se describen deficiencias en la memoria de trabajo, fluencia verbal, control inhibitorio, reconocimiento y memoria verbal.<sup>8</sup>

En estudios realizados con H<sub>2</sub>O<sup>15</sup> utilizando PET Blumberg et, al del 2000, se identificó un incremento en la actividad a nivel del cíngulo anterior y en la cabeza del núcleo caudado izquierdo durante los episodios de manía.<sup>40</sup>

En estudios se ha encontrado asimetría del FSCr en la corteza temporal anterior en pacientes con manía y depresión, lo cual no se observa cuando el paciente está en eutímia. Sin embargo el FSCr en la corteza temporal de pacientes bipolares, fue asociado positivamente con la realización de funciones ejecutivas y negativamente en funciones de memoria y atención.<sup>41</sup>

**3a.** El área 38 izquierda de Brodmann se relacionó con la prueba de aprendizaje verbal inmediato, esta área está relacionada con las funciones verbales superiores tales como procesamiento de campos semánticos, nominación de objetos aprendidos previamente, procesamiento léxico semántico, comprensión del lenguaje, comprensión narrativa, así como funciones auditivas como atención selectiva, y pensamiento inferencial.

**3b.** El área 11 derecha de Brodmann (área orbito frontal), se relacionó con las siguientes pruebas cognitivas: memoria de trabajo, prueba verbal inmediata y con la prueba de velocidad de procesamiento. Se ha encontrado en otros estudios que la hipofunción en esta área está relacionada con la mayor duración de los episodios de manía. Se postula una disfunción en la conexión de esta área con la amígdala.

Esta área recibe información de la corteza temporal de asociación, amígdala, hipotálamo, siendo el centro mayor integración emocional, esta involucrada con la apreciación de las emociones de los otros en términos de la recompensa positiva o negativa. Las alteraciones en las áreas antes descrita, pueden ser explicadas debido a la función atencional que de esta área depende.

**3c.**El área 22 derecha, (giro temporal superior, parte del área de Wernicke) se correlacionó de manera estadísticamente positiva con la prueba de velocidad de procesamiento, lo cual se explica debido a la relación que tiene esta área con el procesamiento de estímulos auditivos verbales y no verbales. De igual manera se relaciona al razonamiento deductivo.

**3d.**El área 24 derecha de Brodmann se relacionó con la prueba de velocidad de procesamiento. Esta área está relacionada con la corteza medial del cíngulo, con conexiones recíprocas con la corteza motora, esta área se relaciona con la detección de errores.<sup>36</sup>

**3e.** El área 25 derecha se relacionó con la prueba verbal mediata y con la prueba de velocidad de procesamiento, esta área forma parte de la corteza del cíngulo anterior, se relaciona con las sensaciones y emociones, es responsable del almacenamiento de la memoria emocional. Es un centro de control para la expresión del tono autonómico.<sup>36,16</sup>

## **4. Perfusión cerebral y variables psicopatológicas**

**4a.**El área 25 izquierda de Brodmann está implicada con la regulación del afecto, se relacionó de manera estadísticamente significativa con el puntaje de la escala de depresión de Montgomery Asberg.

**4b.**El área 7 derecha de Brodmann es un área de asociación somatosensorial, se encuentra en la región parietal, se relacionó de manera estadísticamente significativa con el puntaje obtenido en el BPRS. Esta área está relacionada con el procesamiento visoespacial, y con el uso de herramientas, habilidades prácticas, también participa en otros procesos como detección de rimas, categorización semántica y reconocimiento contextual. El área 7 izquierda, se relaciona especialmente con el reconocimiento temporal contextual.<sup>36</sup>

### **Imágenes de la muestra**

Las siguientes imágenes muestran corteza anterior, posterior, medial y lateral de una imagen volumétrica del cerebro de pacientes, tanto en estados de manía, como en su seguimiento 6 meses después del tratamiento.

La identificación del esquema de colores está basada en las desviaciones estándar de mayor o menor flujo, en relación a un grupo de controles sanos.

Observando que los colores azul, verde y negro, muestran disminución del flujo en áreas específicas corticales. Y los colores rosa, rojo y blanco correlacionan con áreas de hiperflujo corticales. Así como el color gris son áreas en las que no existen cambios significativos en relación al flujo de controles sanos.

## Individuo 1

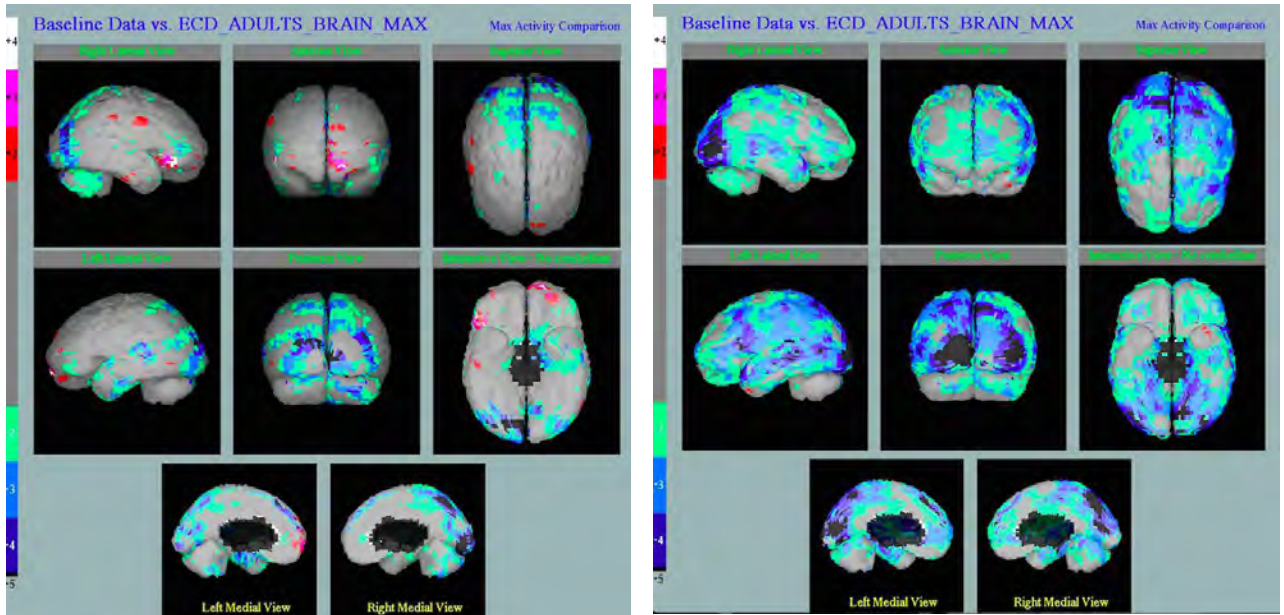


Imagen basal (manía) Imagen de seguimiento (posterior a 6 meses)

## Individuo 2

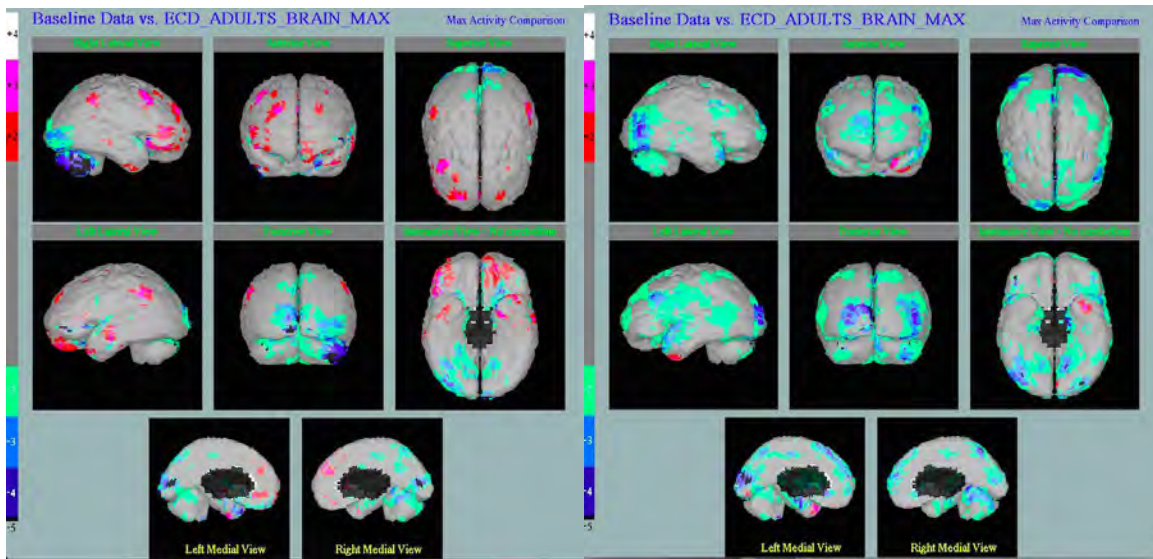


Imagen basal (manía)

Imagen de seguimiento (posterior a 6 meses)

## CONCLUSIONES

Se observaron cambios en la perfusión cerebral de los pacientes en episodio de manía con respecto a la población general, encontrándose áreas de hiperflujo relacionadas al sistema límbico; áreas cognitivas de manera global. Esto representa alteraciones importantes en regiones frontales rostrales y temporales.

Dichas áreas son afectadas en todos los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar y no se replican en otro tipo de patología psiquiátricas que afectan el estado de ánimo. Similar a lo encontrado en estudios previos. 16

Dicha conclusión podría corresponder a marcadores específicos de pacientes en estado maniaco y no psicótico, lo que podría ayudar a confirmar un diagnóstico basado en pruebas de medición de manía.

El estudio encuentra asociación entre cambios de niveles de perfusión en áreas temporales y severidad de manía según la escala de Manía de Young. 51

Los pacientes con manía grave presentaron específicamente alteraciones de hiperflujo en las áreas cognitivas y temporales de mayor severidad que en los pacientes con manía moderada.

Los resultados parciales del estudio sugieren que el cerebro de pacientes con trastorno bipolar manifiesta un patrón diferente de perfusión, con cambios en el área 38 de Brodmann, relacionada con la regulación emocional.

Se encontraron cambios en el flujo cerebral en los estudios de SPECT tomados a los 6 meses posterior a un episodio de manía, encontrándose zonas importantes de hipoflujo, lo cual podría ser explicado por la influencia del tratamiento farmacológico en la perfusión cerebral o bien relacionarse con la misma

fisiopatología del padecimiento. En la literatura se plantea que el periodo de recuperación en pacientes bipolares posterior a un episodio agudo de manía, son 6 meses, sin embargo lo observado en este estudio podría sugerir que es necesario un periodo más prolongado para encontrar normalización del flujo cerebral global y mejoría en las funciones cognitivas, lo que apoya la importancia de mantener un tratamiento farmacológico en el tiempo de recuperación. Sería útil realizar nuevas mediciones en cuanto a flujo cerebral y cognición a los 18 meses posterior al episodio de manía aguda.

Los resultados del estudio ayudan a confirmar las hipótesis que implican anomalías funcionales en estructuras frontales, subcorticales y del sistema límbico. 6, 16, 21

Las limitaciones de este estudio son el tamaño de la muestra y no contar con todos los resultados comparativos de los pacientes estudiados.

Se necesita ampliar el protocolo tanto para la inclusión de pacientes, como para las pruebas de control a los 6 meses, para poder concluir y relacionar con otros estudios la disfunción en el flujo sanguíneo cerebral y las alteraciones cognitivas en el trastorno bipolar.



## BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> Kendall Tim, Morriss Richard, Mayo-WilsonEvan, Marcus Elena. Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance *BMJ* 2014.

<sup>2</sup> Guía de Práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento del trastorno bipolar, México: Secretaría de Salud; 2009

<sup>3</sup> Bearden et al., 2001; Drevets, 2000, 2001; Pearlson, 1999; Soares, 2002; Soares and Innis, 2000; Strakowski et al., 2000, 2002).

<sup>4</sup> Bearden et al., 2001; Drevets, 2000, 2001; Pearlson, 1999; Soares, 2002; Soares and Innis, 2000; Strakowski et al., 2000, 2002).

<sup>5</sup> Jeste D., Evans JD., Negron AE., Palmer BW., Paulsen JS., Heaton RK., Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia *Am J Psychiatry* 1996; 153:490-496.

<sup>6</sup> Reichenberg A., Weiser M., Rabinowitz J., Caspi A., Schmeidler J., Mark M., Kaplan Z., Davidson M., A Population-Based Cohort Study of Premorbid Intellectual, Language, and Behavioral Functioning in Patients With Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Nonpsychotic Bipolar Disorder *Am J Psychiatry* 2002; 159:2027-2035

<sup>7</sup> Hill S., Reilly J., Harris M., A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia, *Schizophrenia research*, 2009; 113:167-175.

<sup>8</sup> Robinson LJ, *Ferrier IN.*, Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence, *Bipolar Disorders* 2006; 8:103-116.

<sup>9</sup> Balanzá-Martínez V., Selva G., Martínez-Arán A., Prickaerts J., Salazar J., González-Pinto A., Vieta E. Tabarés-Seisdedos R., Neurocognition in bipolar disorders- A closer look at comorbidities and medications, *European Journal of Pharmacology* 2010;626:87-96.

<sup>10</sup> Hill S., Reilly J., Harris M., A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia, *Schizophrenia research*, 2009; 113:167-175.

---

<sup>11</sup> Ibus M., Hubmann A., Walheim C., Sobizack N., Franz U., Mohr F., Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first- episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:87-93.

<sup>12</sup> Robinson LJ, *Ferrier IN.*, Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence, *Bipolar Disorders* 2006; 8:103-116.

<sup>13</sup> Jeste D., Evans JD., Negron AE., Palmer BW., Paulsen JS., Heaton RK., Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia *Am J Psychiatry* 1996; 153:490-496.

<sup>14</sup> Schretlen D., Cascella N., Meyer S., Kingery L., Testa M., Munro C., Pulver A., Rivkin P., Rao V., Diaz-Asper C., Dickerson F., Yolken R., Pearlson G., Neuropsychological Functioning in Bipolar Disorder and Schizophrenia *Biol psychiatry*, 2007; 62:179-186.

<sup>15</sup> Hill S., Reilly J., Harris M., A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia, *Schizophrenia research*, 2009; 113:167-175.

<sup>16</sup> Antoni Benabarre, Eduard Vieta, Anabel Martínez-Arán, Margarida Garcia-Garcia, Francisco Martín, Francisco Lomeña, Carla Torrent, José Sánchez-Moreno, Francesc Colom, María Reinares, Esteve Brugue and Manuel Valdés Neuropsychological Disturbances and Cerebral Blood Flow in Bipolar Disorder *Aust N Z J Psychiatry* 2005 39: 227

<sup>17</sup> Beigel A, Murphy D, Bunney WE. The Manic State Rating Scale: scale construction, reliability, and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 55: 256-262.

<sup>18</sup> Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatric* 1978; 133: 429-35.

<sup>19</sup> Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatric* 1978; 133: 429-35.

<sup>20</sup> Tohen M, Sanger TM, McElroy SL et al. Olanzapine versus placebo in the treatment on acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 701-709.

- 
- <sup>21</sup> Pope HG, McElroy SL, Keck PE, et al. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 62-68.
- <sup>22</sup> Evans RL, Horustra RK, Pierce CA et al. Preliminary comparison of predictive and empiric lithium dosing: impact on patient outcome. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1148-1152.
- <sup>23</sup> Reinares M, Martínez-Arán A, Colom F et al. Efectos a largo plazo del tratamiento con risperidona versus neurolépticos convencionales en el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares eutímicos. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28: 231-238.
- <sup>24</sup> Pope HG, Kouri EM, Hudson JI. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomised controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 133-140.
- <sup>25</sup> Poolsup N, Li Wan Po A, Oyebode F. Measuring mania and critical appraisal of rating scales. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 433-443.
- <sup>26</sup> Asberg M, Montgomery S, Perris C et al Comprehensive psychopathological psychiatric rating scale (CPRS) *Acta Psychiatr Scand* 1978;271
- <sup>27</sup> Cairns JA, Johnston KM. Assessing the severity of depressive illness. *J Clin Psychol* 1992;48
- <sup>28</sup> Thompson LW, Futerma A, Gallagher D. Assessment of late-life depression. *Psychopharmacol Bull* 1988;24
- <sup>29</sup> Snaith RP, Harrop FM, Newby DA et al. Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73
- <sup>30</sup> Guides of SPECT perfusion *Journal of nuclear Medicine* 2010
- <sup>31</sup> Goodwin GM Cavanagh, Glabus MF et al Uptake of 99m Tc ECD SPECT before and after lithium withdrawal in bipolar patients *Br J Psychiatry* 2004
- <sup>32</sup> Antoni Benabarre, Vieta, Martínez-Arán et al Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2004.
- <sup>33</sup> Mena FJ et al Children normal HMPAO brain SPECT, *Alasbimm Journal Nuclear Medicine* 1998.

---

<sup>34</sup> Prado , Mena et al Basal and frontal activation NeuroSPECT demonstrates functional brain changes in major depression : *Alasbimm Journal Nuclear Medicine* 1999.

<sup>35</sup> Zigmond, M. J., Rowlad, L. P., and Coyle, J. T. (n.d) *Neurobiology of brain disorders: Biological basis of neurological and psychiatry disorders.*

<sup>36</sup> Clark, D.L., Boutris, N. N., and Mendez, M.F. (2010). *The brain and behavior: an introduction to behavioral neuroanatomy*, Cambridge, UK: Cambridge, Univeristy Press.

<sup>37</sup> Gulayi, L., Alavi, A., Broich, K., Reilley, J., Ball, W. B., and Whybrow, P. C.(1997). I-123 ioferamine single-photon computed emission tomography in rapid cycling bipolar disorder: A clinical study. *Biological Psychiatry*, 41(2), 152-161.

<sup>38</sup> Brady, R. O., Masters, G. A., Mathew, I. T., Margolis, A., Cohen, B. M., Öngür, D., and Keshavan, M. (2016). State dependent cortico-amigdala circuit dysfunction in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 201, 79-87.

<sup>39</sup> Culha AF, Osman O, Dogangün Y et al (2008) Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by 99mTc-HMPAO SPECT in euthymic bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clinical Neuroscience* 258:144–151.

<sup>40</sup> Blumberg HP, Stern E, Ricketts S et al (1999) Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. *Am Journal Psychiatry* 156:1986–1988

<sup>41</sup>Blumberg HP, Stern E, Martinez D et al (2000) Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biology Psychiatry* 48:1045–1052