



## La conectómica del trastorno bipolar

► La heterogeneidad de la presentación clínica del trastorno bipolar genera problemas como retrasos en el diagnóstico y dificultades para encontrar tratamientos adecuados. Es necesario entender mejor su neurobiología y el desarrollo de biomarcadores asociados a ella. Algunos modelos neurobiológicos del TBP proponen que la disfunción de circuitos neurales fronto-límbicos explican la desregulación afectiva y cognitiva de la enfermedad. Estos modelos son apoyados por hallazgos obtenidos del uso de la RMN estructural y funcionales. En estudios funcionales se ha observado que diferentes regiones neuronales, cada una asociada a una función específica, están organizadas en redes que a su vez dan forma a redes más grandes con patrones dinámicos de actividad neural a gran escala, las cuales pueden integrar áreas motoras, sensitivas y de asociación y que sustentan el comportamiento y la cognición humanas. Se ha postulado que muchos trastornos psiquiátricos reflejan disfunciones entre estas redes, y esto ha dado pie que se estudie a estas enfermedades desde un punto de vista de conectividad. Este artículo busca estudiar al trastorno bipolar dentro de este paradigma: la conectómica.

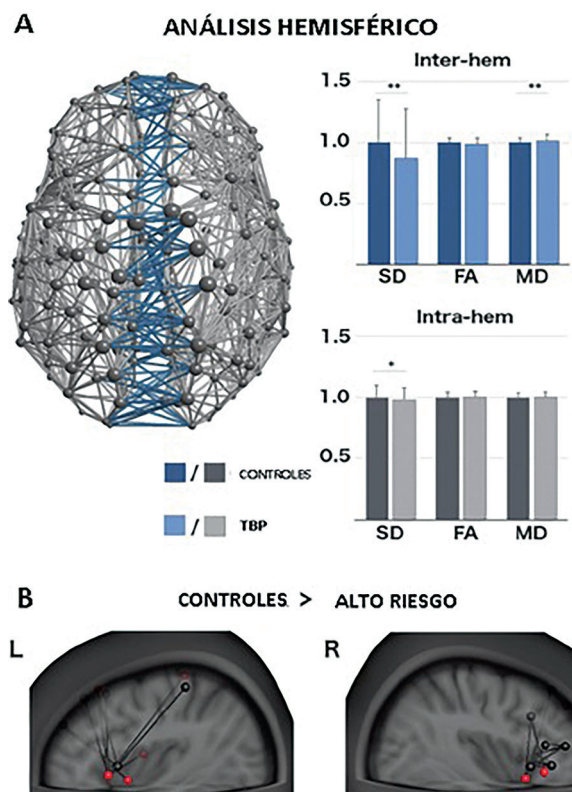
Las conceptualizaciones actuales de la conectómica del TBP están basadas en hallazgos de alteraciones morfológicas y estructurales en estudios de imagen estructural y funcional, que consistentemente han hallado alteraciones en estructuras límbicas, principalmente en la amígdala y en la corteza prefrontal durante tareas de procesamiento emocional. También se han observado patrones de activación anormales en estructuras subcorticales y en áreas de recompensa. Se han encontrado también alteraciones volumétricas en dichas regiones en estudios de imagen estructural.

En cuanto a la conectividad funcional, las alteraciones más reportadas son diferencias en la conectividad funcional en estado de reposo entre las regiones previamente mencionadas, principalmente entre la amígdala y la corteza prefrontal (CPF), el giro frontal inferior (GFI) y la corteza anterior del cíngulo (CAC), así como entre el núcleo medial del tálamo y otras regiones de la corteza; y en regiones involucradas en tareas de recompensa, con una conectividad disminuida en la depresión. Aunque estos estudios dan una visión más clara del área involucrada en la desregulación emocional del TBP, los

hallazgos son muy localizados. El análisis de la conectividad de múltiples redes en un marco de referencia multivariado y la organización topográfica de las mismas se puede lograr utilizando herramientas de teoría de gráficas como la estadística basada en redes (NBS, que ayuda a controlar las tasas de error por familia) y análisis de componentes independientes (ICA, que agrega regiones para producir redes de estado de reposo con base en patrones correlacionados de fluctuaciones intrínsecas). Sin embargo, los estudios que han usado estas técnicas son escasos y sus resultados no concluyentes. En estos pocos estudios se han encontrado efectos topológicos regionales, con segregación disminuida en el GFI e integración tanto aumentada como disminuida de la red neuronal en la corteza sensorimotora, las áreas occipitales, el cerebelo, el lóbulo temporal y la CPF. Aunque los estudios sean pocos sí es posible concluir que las alteraciones en la topología de las redes funcionales en el TBP parecen estar confinadas a subsistemas funcionales específicos.

Los estudios de resonancia magnética de difusión permiten estudiar las propiedades de las redes cerebrales por medio de medidas como la anisotropía fraccional (FA) y la difusividad media (MD). Se han encontrado cambios en FA en el cuerpo caloso y disminución en haces de materia blanca intra-hemisféricos que conectan regiones prefrontales, límbicas y subcorticales. Sin embargo, dado que a través de estos estudios no se puede determinar el origen biológico de estos cambios, no se puede considerar que los hallazgos reflejan directamente la integridad de la conectividad de la materia blanca. Se pueden aplicar técnicas de tractografía a datos obtenidos de RMN de difusión para estudiar redes cerebrales más amplias. Los hallazgos de este método han servido principalmente para sustentar los hallazgos de las técnicas antes mencionadas, específicamente cambios en la integración de la conectividad inter-hemisférica.

Al aplicarse la métrica de la teoría de gráfica a los estudios de tractografía se han revelado cambios en la topología, tanto a nivel de todo el cerebro como locales en redes estructurales, principalmente en las áreas prefrontales y límbicas (conectividad más débil), y disminución tanto en la integración como en la segregación. Estudios de todo el cerebro han revelado una disminución leve en la integración de las redes, los cuales reflejan alteraciones en la conectividad interhemisférica y en circuitos límbico-prefrontales. Sin embargo, estos cambios parecen ser sutiles y limitados a regiones específicas, y el conectoma de este trastorno parece estar en general intacto. Son necesarios más estudios para determinar si los cambios a nivel de todo el cerebro reflejan un cambio dañino en la topología de las redes cerebrales o si los cambios a nivel local son los suficientemente severos como para verse reflejados en mediciones a nivel de todo el cerebro.



**Figura 1.** Conectividad estructural en cohortes bipolares y de alto riesgo:

**A.** Red estructural cerebral formada por redes inter-hemisféricas (gris) y conexiones inter-hemisféricas (azules). Conexiones inter-hemisféricas ordenadas por densidad de línea (SD) son más débiles en BD en comparación con controles. Estimaciones de conectividad utilizando FA o difusividad media (MD) no muestran diferencias de grupo.

**B.** La aplicación de la NBS a tractografía de todo el cerebro, permite un enfoque específico en subredes y revela conectividad disminuida entre una pequeña subred centrada en el opérculo rolandico derecho. –Una región que limita la ínsula y el giro frontal inferior (IFG)– y se extiende en regiones temporales mediales.

Adaptado de: Perry A, Roberts G, Mitchell PB, Breakspear M. Connectomics of bipolar disorder: a critical review, and evidence for dynamic instabilities within interoceptive networks. *Molecular Psychiatry*, 10:1-23, 2018. doi: 10.1038/s41380-018-0267-2.

Así pues, la conectividad estructural y funcional son candidatos para convertirse en marcadores diagnósticos que servirían para la identificación no invasiva del TBP. Sin embargo, el relacionar las alteraciones en estas redes al fenotipo de TBP sin el apoyo de pruebas que involucren tareas es complicado. Con estudios de conectividad efectiva asociados a tareas se ha intentado evitar estos problemas. La técnica más usada para estudiar la conectividad efectiva es el modelaje dinámico causal, aunque a la fecha hay pocos estudios que la hayan usado para estudiar la conectómica del TBP y los existentes la han examinado en su mayoría solamente durante tareas de percepción del afecto facial. Es-

tas pruebas han servido para demostrar qué interacciones entre regiones clave como la amígdala, ACC y partes de la CPF están alteradas en estos pacientes.

Los estudios relacionados al TBP tienen varias limitaciones (confusión dada por los medicamentos, tener que esperar a que la enfermedad se exprese, entre otros), las cuales se pueden disminuir con el estudio de cohortes de alto riesgo para TBP pero no afectadas por él. En población joven de alto riesgo se han revelado alteraciones estructurales en áreas frontal superior, hipocampales y medio-occipitales (también alteradas en el TBP), además de alteraciones en conexiones entre la ínsula anterior, el GFI, la ínsula posterior, el CPF medial, la corteza sensorimotora y el estriado ventral. Estudios en poblaciones de edad mayor no han encontrado diferencias. En cuanto a la conectividad funcional se ha encontrado una mayor integración funcional en regiones asociadas a la red neural en reposo en cohortes de edad mayor, en redes sensorimotoras y regiones visuales. Usando un test de *stroop* lingüístico se encontró reducción en la conectividad entre la CPF ventrolateral y la corteza anterior del cíngulo, así como entre la CPFVL y la ínsula (solamente en la cohorte de riesgo). Por último, también hay alteraciones en la conectividad funcional en reposo, sobre todo en el GFI, la ínsula anterior y la CAC. De lo anterior se puede observar que el GFI se encuentra hipo-activado en tareas, así como una conectividad funcional y estructural reducidas en estas cohortes. Su conectividad efectiva, en un modelo dinámico causal, con la CAC y CPF dorsolateral es diferente a la de pacientes con TBP. También se ha reportado conectividad efectiva incrementada entre la corteza occipital inferior y el giro fusiforme ante la percepción emocional en rostros en cohortes de alto riesgo de edad mayor (no encontrada en pacientes con TBP). Ambos análisis de grupos mostraron una conectividad aumentada entre la amígdala y la CPF ventrolateral. Integrar todos estos hallazgos ha sido problemático dados los pocos estudios y su naturaleza transversal. Algunas alteraciones son comunes entre pacientes con TBP y las cohortes y reflejan un riesgo compartido de desregulación afectiva. Las exclusivas a las cohortes podrían traducir tanto riesgo como resiliencia en esta población. Son necesarios estudios longitudinales que integren hallazgos en conectómica con variantes de riesgo genético. Asimismo, el realizar estudios comparando múltiples trastornos (como la esquizofrenia o la depresión) permitirá hacer una mejor distinción de fenotipos y diagnósticos diferenciales.

Santiago Piana Colin

## Bibliografía

Perry A, Roberts G, Mitchell PB, Breakspear M. Connectomics of bipolar disorder: a critical review, and evidence for dynamic instabilities within interoceptive networks. *Mol Psychiatry*, 2018;10:1-23. doi: 10.1038/s41380-018-0267-2