

La conectividad de la red cerebelo-prefrontal y los síntomas negativos en la esquizofrenia

► La identificación de redes neuronales como sustrato de patología psiquiátrica ha sido uno de los objetivos primarios de la neuroimagenología.

Los trastornos psicóticos como la esquizofrenia son enfermedades crónicas e incapacitantes. Se ha estudiado de manera extensa cómo los síntomas psicóticos predicen resultados funcionales en los pacientes, tomando en cuenta la situación laboral, el funcionamiento social y la vivienda independiente. En estudios previos se demuestra que los síntomas más reconocibles son los síntomas positivos, caracterizados por pensamientos delirantes y alucinaciones; sin embargo, los mejores predictores del estado funcional y de la calidad de vida de los pacientes con trastornos psicóticos son los síntomas negativos, tales como la apatía, los déficits expresivos y la anhedonia, así como la gravedad con la que estos se expresan. Actualmente los fármacos psicotrópicos tienen un efecto limitado en el tratamiento de los síntomas negativos.

Las técnicas de neuroimagen tienen el potencial de esclarecer las bases neuroanatómicas de estos déficits. Se propuso una estrategia según la cual el que un circuito neuronal esté relacionado con síntomas es descubierto de manera empírica y, posteriormente, en una cohorte distinta, este circuito es abordado en forma dirigida para determinar una relación causal.

Avances recientes en el campo de la estimulación cerebral no invasiva han demostrado la posibilidad de manipular la conectividad de una red-única y, subsecuentemente, la modificación de los síntomas.

La relación síntoma-fisiopatología puede ser estudiada de mejor manera utilizando diseños intra-sujeto en el que la fisiopatología es manipulada experimentalmente para determinar el impacto en los síntomas.

En una cohorte de pacientes que padecían esquizofrenia de reciente inicio se buscó identificar la red neuronal que se correlaciona con los síntomas negativos. Tras la identificación de esta red neuronal, se examinó en una cohorte experimental distinta el efecto de la estimulación cerebral repetitiva del nodo de red que mostró una mayor asociación con la severidad de los síntomas negativos.

En el trabajo mencionado se estudiaron 44 pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Fueron evaluados clínicamente con la escala para la presencia de síntomas negativos, se obtuvieron datos demográficos y un estudio de neuro-imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) con posterior análisis de regresión para matriz de distancia multivariada (MDMR) para la determinación de la conectividad funcional. Este método permite una aproximación basada en datos, sin sesgos y la cuantificación de cómo una variable de interés (severidad de los síntomas negativos) es reflejada en la conectividad de

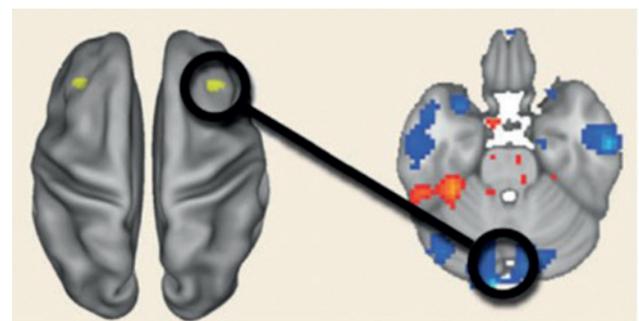
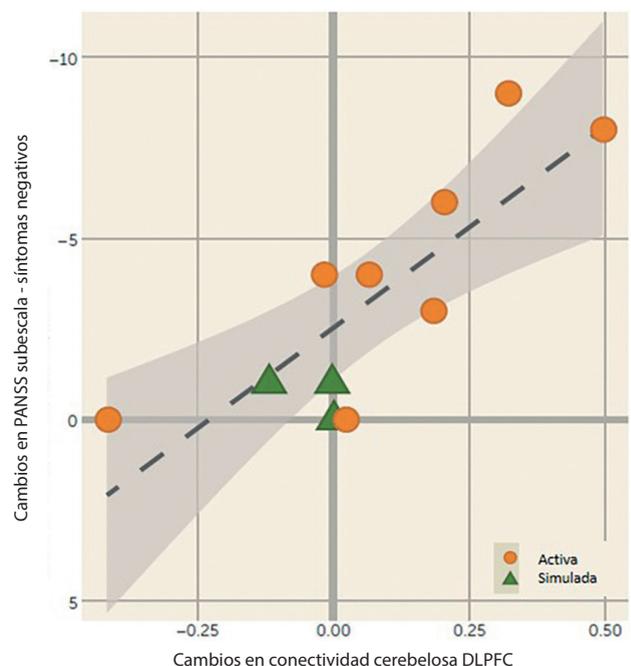


Figura 1. Cambio (de basal a seguimiento) en síntomas negativos de la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS); se correlacionan con cambio (de basal a seguimiento) en conectividad de red cerebelo-DLPFC

Adaptado de: Brady, R. Cerebellar-Prefrontal Network Connectivity and Negative Symptoms in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2019;176(7):512-520.

voxels individuales a la totalidad del encéfalo sin la parcelación del cerebro en regiones definidas a priori.

Este análisis identificó al giro frontal medio (área 9 de Brodmann) en la corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC) bilateral como la región donde la conectividad funcional se relacionó significativamente con la severidad de los síntomas negativos. De manera notable se encontró la disrupción de la conectividad entre la DLPFC y el nodo del cerebelo medial (vermis del cerebelo). La red de "default" fue el predictor más significativo respecto de la severidad de los síntomas negativos.

Se hipotetizó que si la disrupción de la conectividad entre la DLPFC y el cerebelo está ligada de forma causal con la severidad de los síntomas negativos, la restauración funcional por estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) debería aminorar la severidad de los síntomas. Se examinó una cohorte independiente de prueba con 11 pacientes con esquizofrenia, los cuales fueron asignados de manera aleatoria en dos grupos de intervención, 1) aplicación activa de rTMS y 2) simulación de rTMS. Se aplicó la intervención asignada dirigida al vermis cerebeloso. En dicha cohorte, se cuantificó de manera inicial la severidad de los síntomas negativos mediante PANSS y se realizó fMRI basal. Se aplicaron dos sesiones de rTMS al día por cinco días y posteriormente se realizó una revaloración clínica y fMRI de seguimiento.

Se realizaron mediciones del cambio de los síntomas negativos y de la conectividad funcional pre-intervención/post-intervención intra-sujeto. Se observó una relación significativa entre el incremento de la conectividad y la reducción de la severidad de los síntomas negativos (figura 1).

Los autores discuten sus resultados considerando las mejoras recientes en la tecnología de imagen cerebral, permitiendo el uso de la biología para la diferenciación de los fenotipos y el pronóstico de las enfermedades. En este estudio se identificó una red biomarcador de severidad de síntomas negativos en una muestra de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Se probó la naturaleza causal de la disfunción de la red mediante su modulación selectiva. Se observó que cambiando la funcionalidad de la conectividad cerebelo-cortico dorsolateral prefrontal se logró revertir los déficits conocidos como síntomas negativos. Estos hallazgos proveen evidencia empírica para una relación causal entre la disfunción de la conectividad y la psicopatología. Los hallazgos presentados son consistentes con estudios previos que identifican anomalías prefrontales en asociación con síntomas negativos. También son consistentes con la teoría de disimetría del pensamiento que hipotetiza que como el cerebelo regula la frecuencia, el ritmo, la fuerza y la precisión del movimiento, de igual forma regula la velocidad, consistencia, capacidad y propiedad de los procesos mentales o cognitivos, incluyendo los regulados por la corteza prefrontal.

Los hallazgos demuestran un sustrato biológico relacionado con los síntomas negativos, proponiéndolo como un blanco para opciones terapéuticas con expectativas de mejoría en los síntomas incapacitantes de la esquizofrenia.

Ricardo Andrés Rosa Lugo

Bibliografía

Brady R. Cerebellar-Prefrontal Network Connectivity and Negative Symptoms in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2019;512-520.