



## LA ESPECTROSCOPIA CONFIRMA EL PAPEL NEUROPROTECTOR DEL LITIO EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR.

Dr. JOSÉ DAVID ALBILLO LABARRA

Radiodiagnóstico. MD Anderson Cancer Center Madrid.

Dr. MANUEL JESÚS URIBE HEREDIA

Radiodiagnóstico. Instituto Médico Tinerfeño (IMETISA)

Dra. HEIDY SÁENZ ACUÑA

Radiodiagnóstico. Hospital General de Lanzarote.

# Objetivos

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las hipótesis que se plantean al diseñar este estudio son:

- Se pueden encontrar cambios bioquímicos en el cerebro de pacientes con Trastorno Bipolar, resultado del proceso neurodegenerativo con el que puede cursar la enfermedad.
- Estos cambios se encontrarían en el cíngulo anterior y más concretamente en las áreas más dorsales, relacionadas con funciones cognitivas.
- El efecto de la medicación puede influir en las alteraciones neurobioquímicas, considerando el tiempo de exposición al tratamiento (litio).

# Objetivos

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos que se plantearon al elaborar este estudio fueron:

- Comprobar el valor de la espectroscopia como método para determinar alteraciones neurobioquímicas en pacientes con Trastorno Bipolar.
- Estudiar los cambios a nivel bioquímico en el área dorsal del cíngulo anterior determinando las concentraciones de N-acetil-aspartato (NAA) y de colina (Cho), en una muestra de pacientes diagnosticados de Trastorno Bipolar y una muestra de controles sanos.
- Relacionar estos cambios con el tratamiento recibido (litio)

# Material y métodos

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo transversal en el que los pacientes y sujetos control van a ser sometidos a distintas pruebas, que incluyen valoración psiquiátrica mediante test diagnósticos y realización de exploración radiológica no invasiva mediante resonancia magnética, incluyendo espectroscopia para determinar el patrón metabólico regional.

# Material y métodos

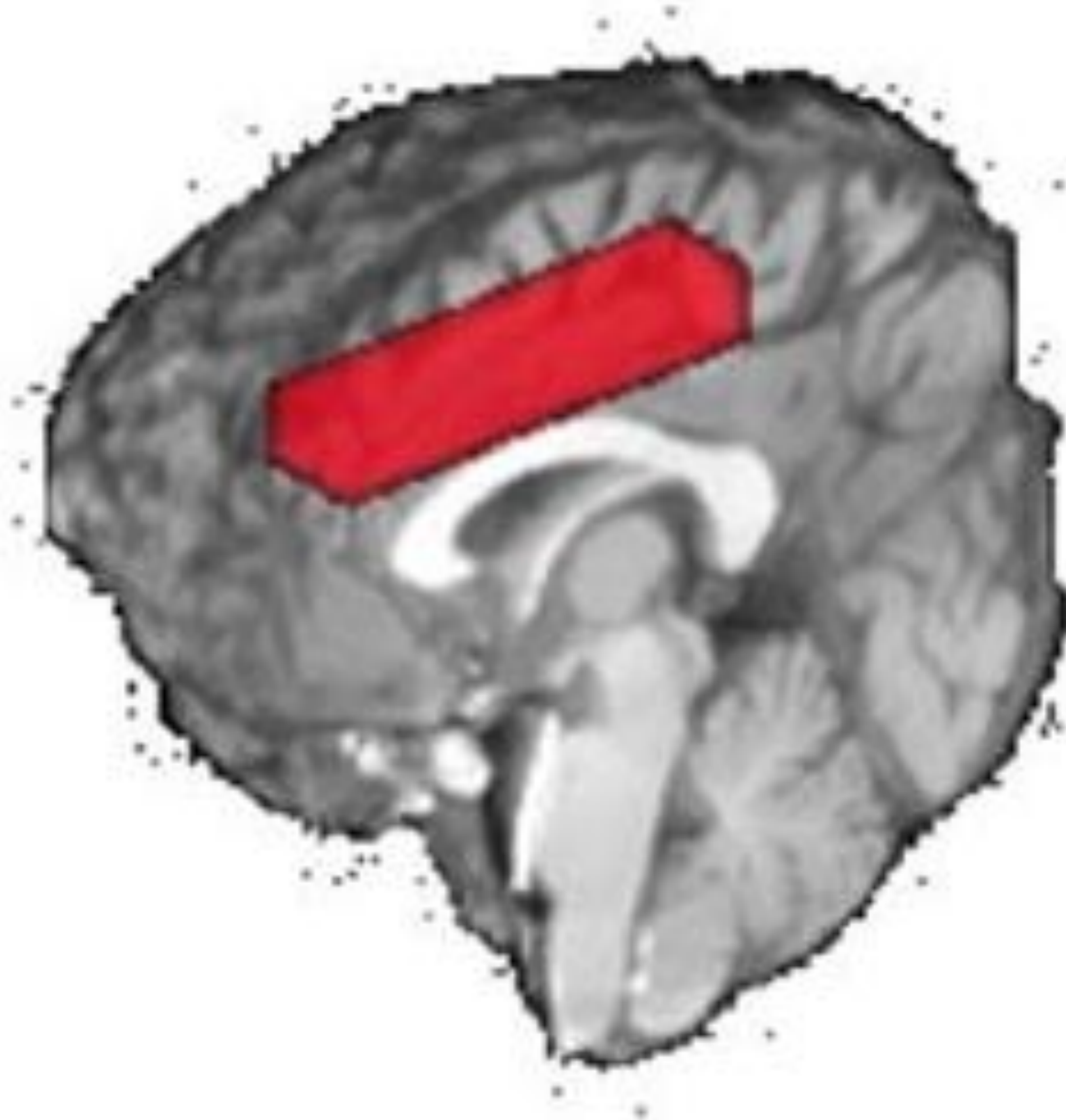
## PARTICIPANTES DEL ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

La muestra del estudio estuvo compuesta por 17 pacientes ambulatorios con Trastorno Bipolar y 15 sujetos control. Los pacientes están diagnosticados de Trastorno Bipolar tipo I y se mantuvieron durante el estudio en periodo de eutimia. Fueron diagnosticados de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV y utilizando la entrevista semiestructurada SCID-I así como a través de la información aportada por familiares y personal sanitario. Como criterios de exclusión se estableció que presentasen cualquier proceso psiquiátrico del eje I (DSM IV) o neurológico central descompensado en el momento del estudio; que tuvieran historia de abuso y/o dependencia de tóxicos; que hubiesen sufrido antecedente de TCE con pérdida de conciencia o se les hubiese diagnosticado de proceso infeccioso del SNC; aquellos en tratamiento o con historia de tratamiento con otras drogas con efecto potencial sobre el SNC o sujetos que presentasen cualquier contraindicación para que se les realizara la prueba de imagen. Los controles fueron entrevistados por un psiquiatra que pudo descartar cualquier trastorno psiquiátrico actual o pasado, así como historia de enfermedad psiquiátrica o neurológica en los familiares de primer grado. El resto de criterios de exclusión fueron los mismos que los expuestos para el grupo de pacientes.

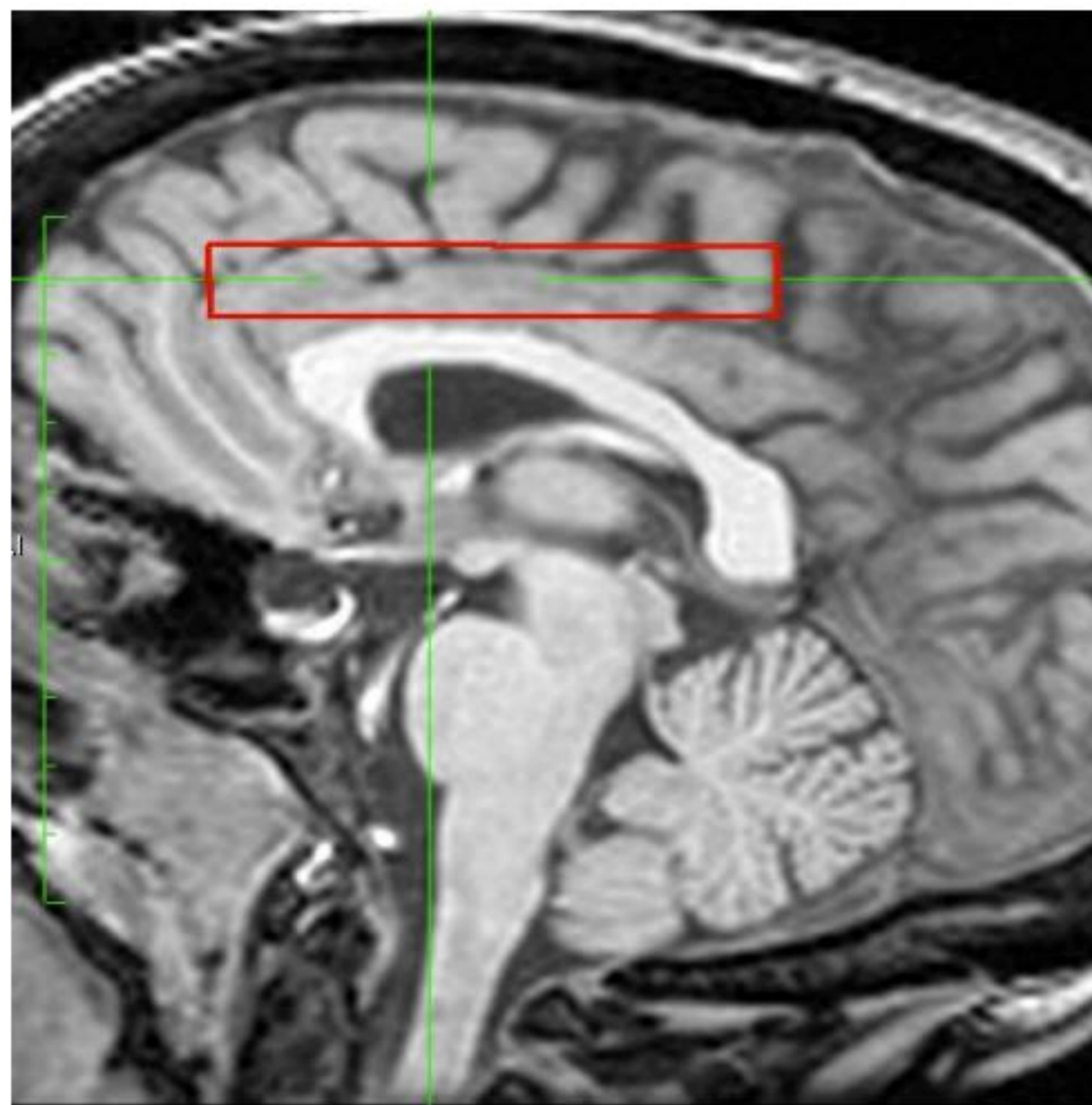
# Material y métodos

## PROTOCOLO DE IMAGEN

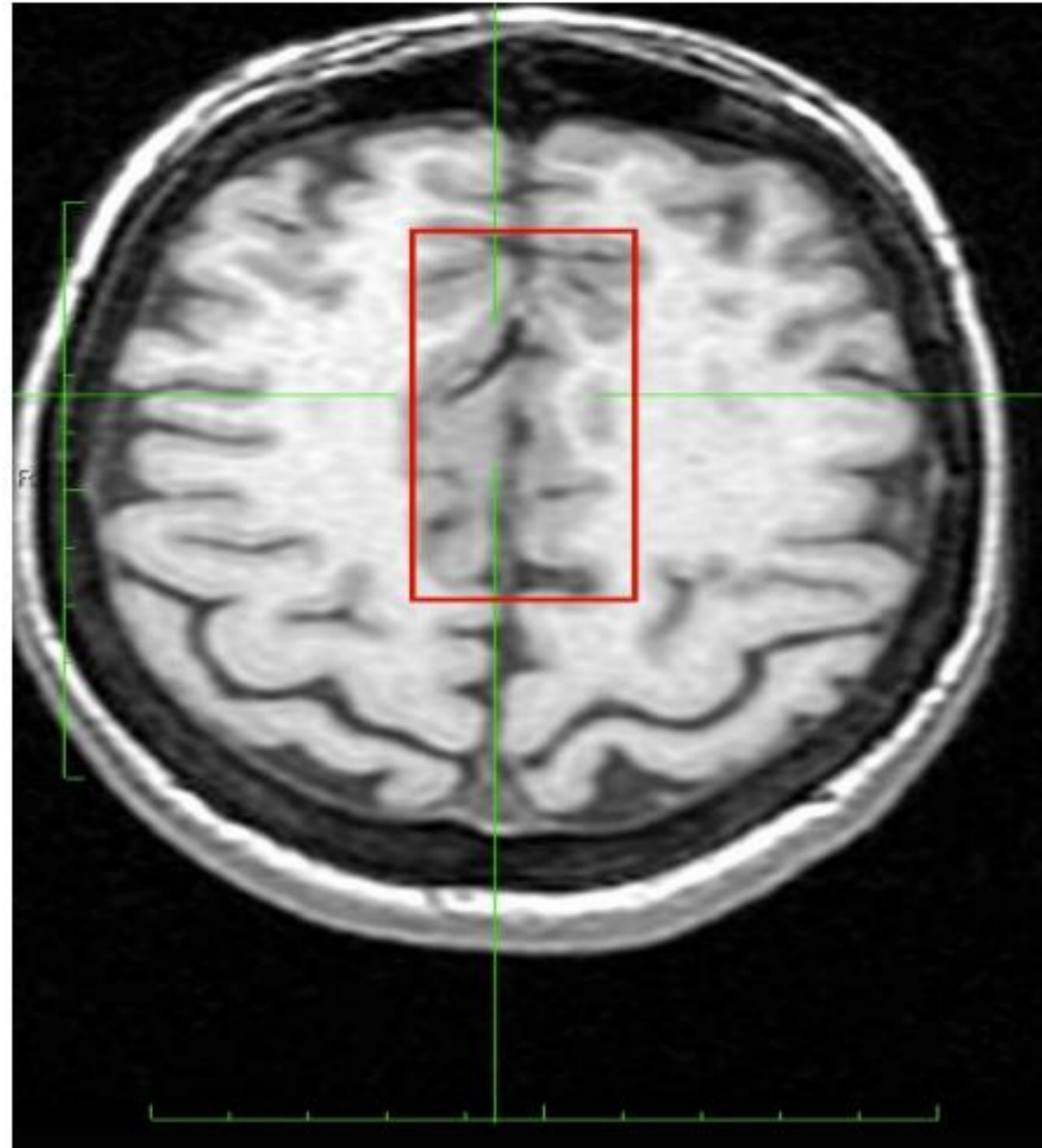
A pacientes y controles se les realizó una RM cerebral en un equipo de 1.5 Teslas, SIGNA Cvi de General Electric Systems. Se utiliza bobina cuadrática de cráneo con gradientes de 40 mT/m. El vóxel (Figuras 1-4) abarca ambos cíngulos en su parte media, limitada por el surco cingulado como margen anterior y posterior. El margen inferior se sitúa por encima del cuerpo calloso. Los márgenes laterales se proyectan de forma simétrica rodeando la sustancia gris del giro del cíngulo, correspondiendo aproximadamente a la zona más dorsal del cíngulo, donde suponemos que se producen trastornos neurofuncionales por posible alteración en los metabolitos. El post-procesado de los espectros se hizo mediante el programa AFNI (Analysis of Functional Neuroimages) con cuantificación de los picos metabólicos de interés de forma automática (no operador dependiente) mediante el programa PROBE-p. El programa PROBE-p de espectro, proporciona una cuantificación automática de la relación de los picos de los metabolitos con respecto al metabolito de referencia, correspondiente a la Creatina, obteniéndose las siguientes cuantificaciones: NAA (N-Acetil-Aspartato) centrado en 2.01 ppm; Cr (Creatina) centrado en 3.02 ppm; Cho (Colina) centrado en 3.21 ppm y Mio-Inositol (MI) centrado en 4.06 ppm.



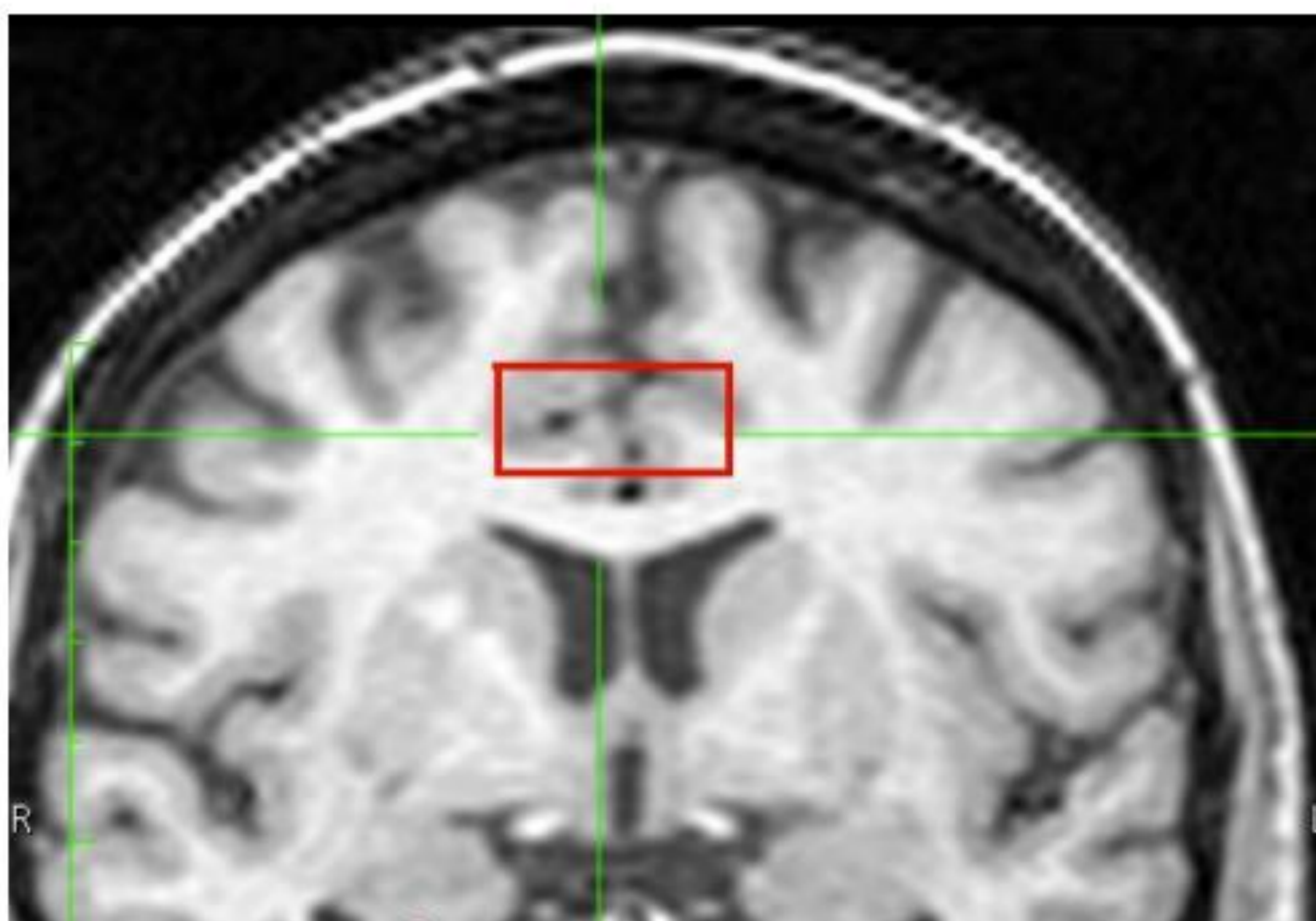
**Fig. 1:** Imagen de la espectroscopia de un vóxel situado en el área englobada entre ambos cíngulos.



**Fig. 2:** Imagen sagital del vóxel seleccionado para el estudio en el área del cíngulo anterior.



**Fig. 3:** Imagen axial del vóxel seleccionado para el estudio en el área del cíngulo anterior.



**Fig. 4:** Imagen coronal del vóxel seleccionado para el estudio en el área del cíngulo anterior.



# Material y métodos

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La principal variable dependiente en la mayoría de los análisis fueron las siguientes razones entre metabolitos: NAA/Cre, NAA/Cho y Cho/Cre. Para determinar la diferencia estadísticamente significativa de los metabolitos entre los dos grupos diagnósticos se ha empleado el Modelo Lineal General para cada una de las variables dependientes establecidas, usando Grupo (Bipolar y Control) como factor principal. Las diferencias pareadas entre grupos se analizaron mediante la prueba post-hoc de Bonferroni. Además se calcularon los tamaños del efecto ( $g$  de Hedges). Para analizar el posible efecto de la medicación en las diferencias entre el grupo clínico y control se realizaron varios análisis de regresión lineal en los que las variables dependientes fueron los niveles de los diferentes metabolitos y el principal predictor fueron los meses de medicación y el grupo clínico.

# Resultados

## DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA

La tabla 1 muestra un análisis descriptivo de la edad, el género y la materia gris en el vóxel (MGV) en los dos grupos diagnósticos

	Control	Bipolar
Casos:	15	17
Mujeres	11 (73.3%)	14 (82.4%)
Hombres	4 (26.7%)	3 (17.6%)
Edad	34.3 (7.9)	37.1 (10,3)
Educación	12.5 (2.8)	9.1 (3.0)
MGV	14369 (3022)	13730 (2409)

**Tabla 1:** Estadísticos descriptivos de variables demográficas y materia gris en vóxel.

# Resultados

## DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA

La tabla 2 muestra un análisis descriptivo de la edad de inicio y la duración de la enfermedad y el consumo de litio y neurolépticos atípicos y su duración en el grupo de pacientes con Trastorno Bipolar.

	Bipolar
Número de casos	17 (100%)
Edad inicio	23.6 (6.0)
Duración (años)	13.8 (8.3)
Toma Litio (casos)	14 (82%)
Meses con Litio	66.9 (44.4)
Toma NL atípicos (casos)	11 (64.7%)
Meses con NL atip.	17.9 (20.8)

**Tabla 2:** Medias (DT) o número de casos (porcentaje) del inicio y duración de la enfermedad y consumo de fármacos.

# Resultados

## DATOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES

En las tablas 3, 4 y 5 se pueden ver los descriptivos (separados en función del género) para los dos grupos según las principales variables dependientes del estudio: NAA/Cr, NAA/Cho y Cho/Cre.

	Control		Bipolar	
	Media	DT	Media	DT
Varón	1.73	0.14	1.59	0.09
Mujer	1.58	0.07	1.58	0.20
Total	1.62	0.11	1.58	0.19

**Tabla 3:** Descriptivos para NAA/Cre.

# Resultados

## DATOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES

	Control		Bipolar	
	Media	DT	Media	DT
Varón	1.89	(0.15)	1.66	(0.24)
Mujer	1.78	(0.28)	1.75	(0.37)
Total	1.81	(0.25)	1.73	(0.34)

**Tabla 4:** Descriptivos para NAA/Cho

	Control		Bipolar	
	Media	DT	Media	DT
Varón	0.92	(0.09)	0.97	(0.10)
Mujer	0.90	(0.12)	0.93	(0.12)
Total	0.91	(0.11)	0.94	(0.11)

**Tabla 5:** Descriptivos para Cho/Cre

## Resultados

### DATOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES

En las figuras 5, 6 y 7 se representa gráficamente la puntuación para cada uno de los metabolitos en función de los grupos de estudio.

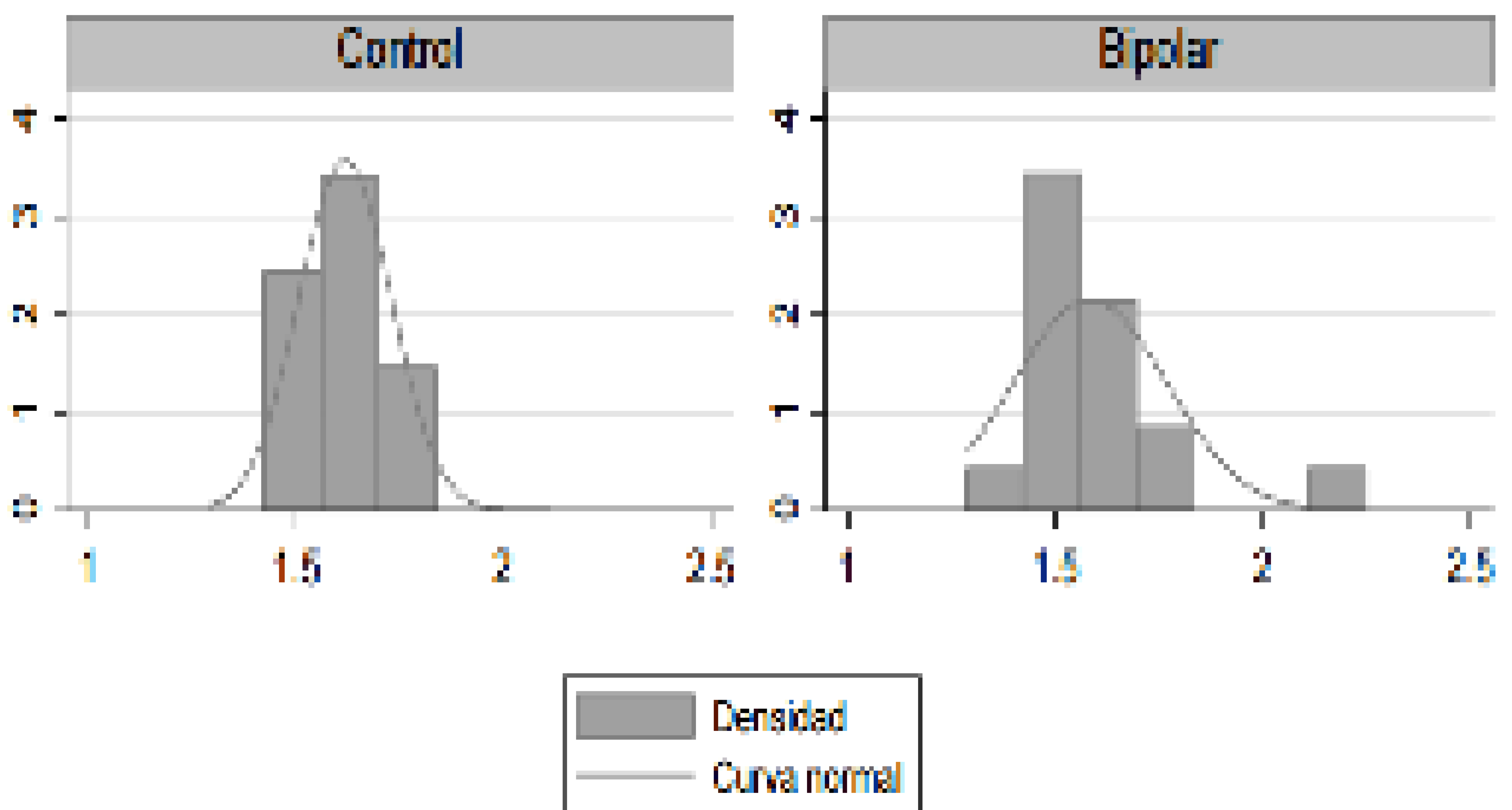


Figura 5: Distribución del nivel de NAA/Cr por grupos de estudio.

## Resultados

### DATOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES

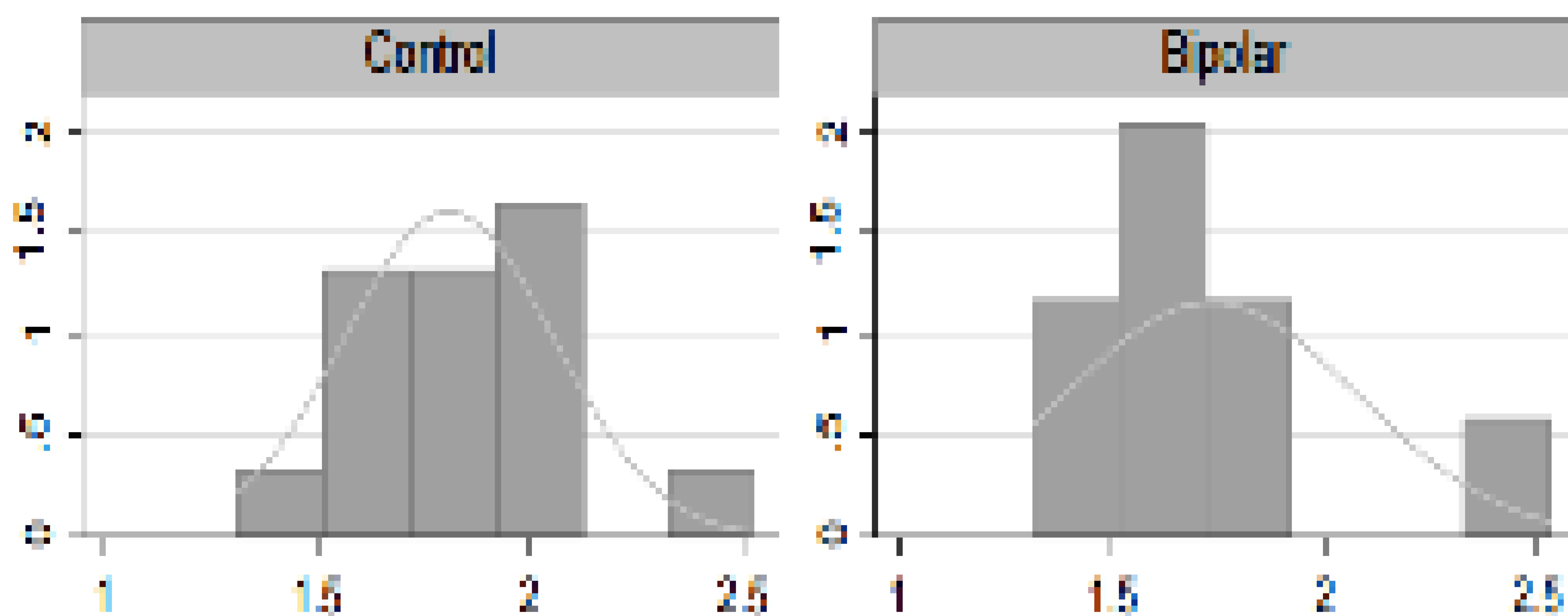


Figura 6: Distribución del nivel de NAA/Cho por grupos de estudio.

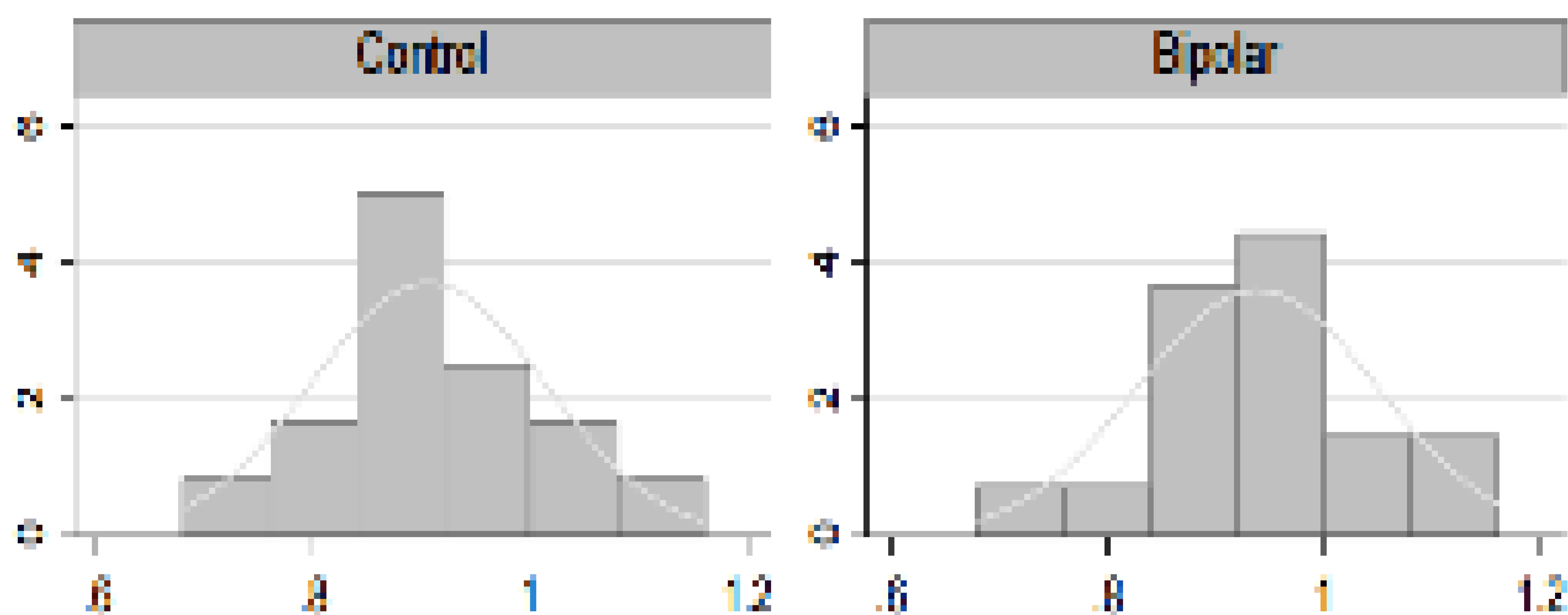


Figura 7: Distribución del nivel de Cho/Cre por grupos de estudio.

## Resultados

### ESTUDIO DEL EFECTO DEL LITIO

Se realizaron regresiones lineales de cada metabolito por separado. Para permitir una posible no linealidad del efecto se incluye un término cuadrático de la duración del tratamiento con litio (tabla 6).

En la tabla podemos observar cómo el término cuadrático del litio tiende a ser más significativo que el término lineal. Esto apoya la idea de un efecto no lineal del tiempo de consumo de litio y cómo sólo en NAA/Cho y Cho/Cre el litio parece tener un efecto relevante.

	NAA/Cr		NAA/Cho		Cho/Cre	
	T <sub>14</sub>	p	T <sub>14</sub>	p	T <sub>14</sub>	p
Meses con Litio	-1.30	.216	-2.61	<b>.021</b>	1.79	.095
Meses <sup>2</sup> con Litio	1.37	.193	2.98	<b>.010</b>	-2.24	<b>.041</b>
R <sup>2</sup> del modelo	12%		32%		31%	

**Tabla 6:** Regresiones lineales del tiempo de consumo de litio sobre el nivel de los diferentes metabolitos.



# Resultados

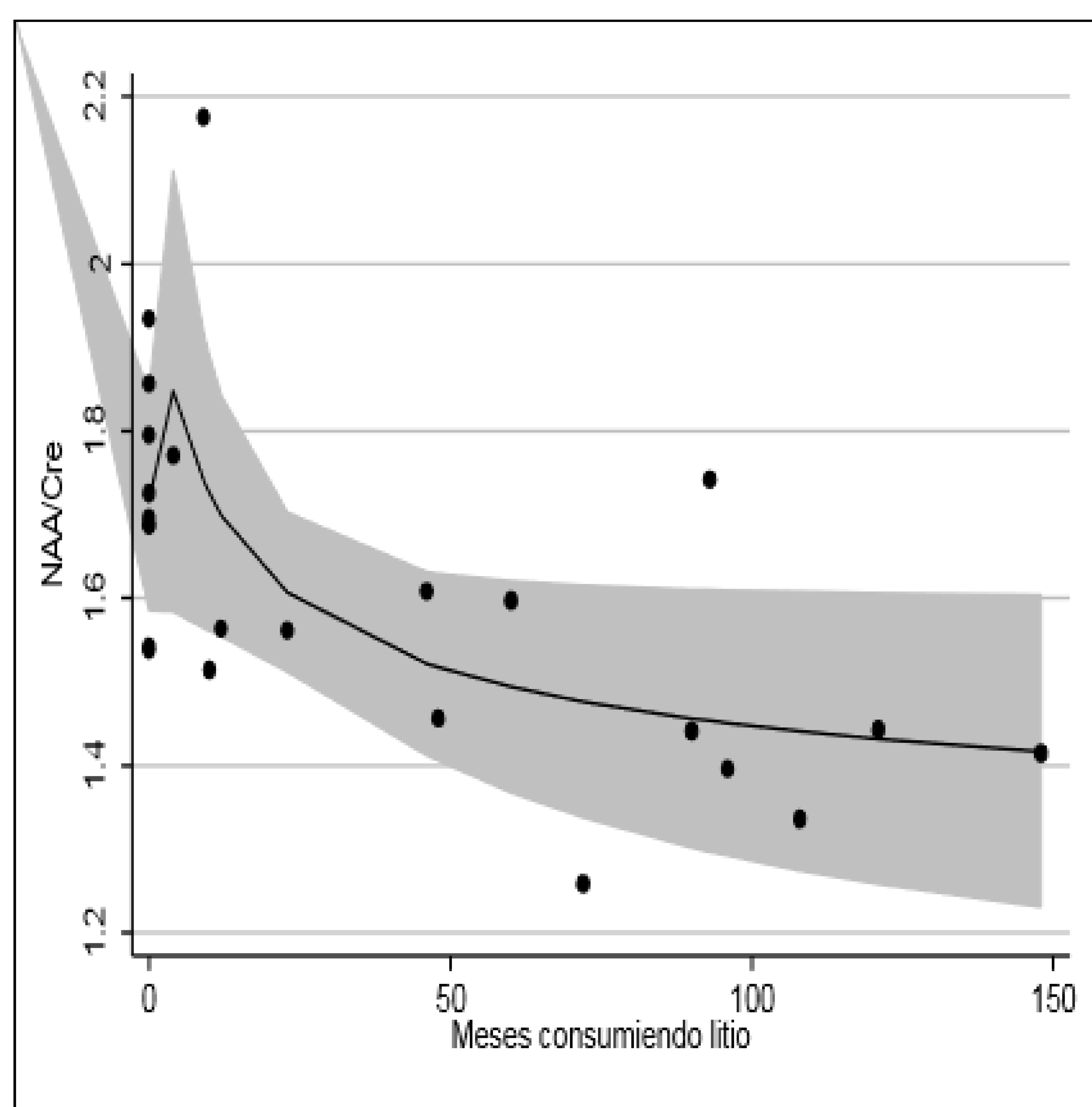
## ESTUDIO DEL EFECTO DEL LITIO

Los siguientes gráficos (gráficos 1-6) representan el efecto predictivo de los términos lineal y cuadrático del tiempo de consumo de litio sobre los diferentes metabolitos en pacientes con Trastorno Bipolar.

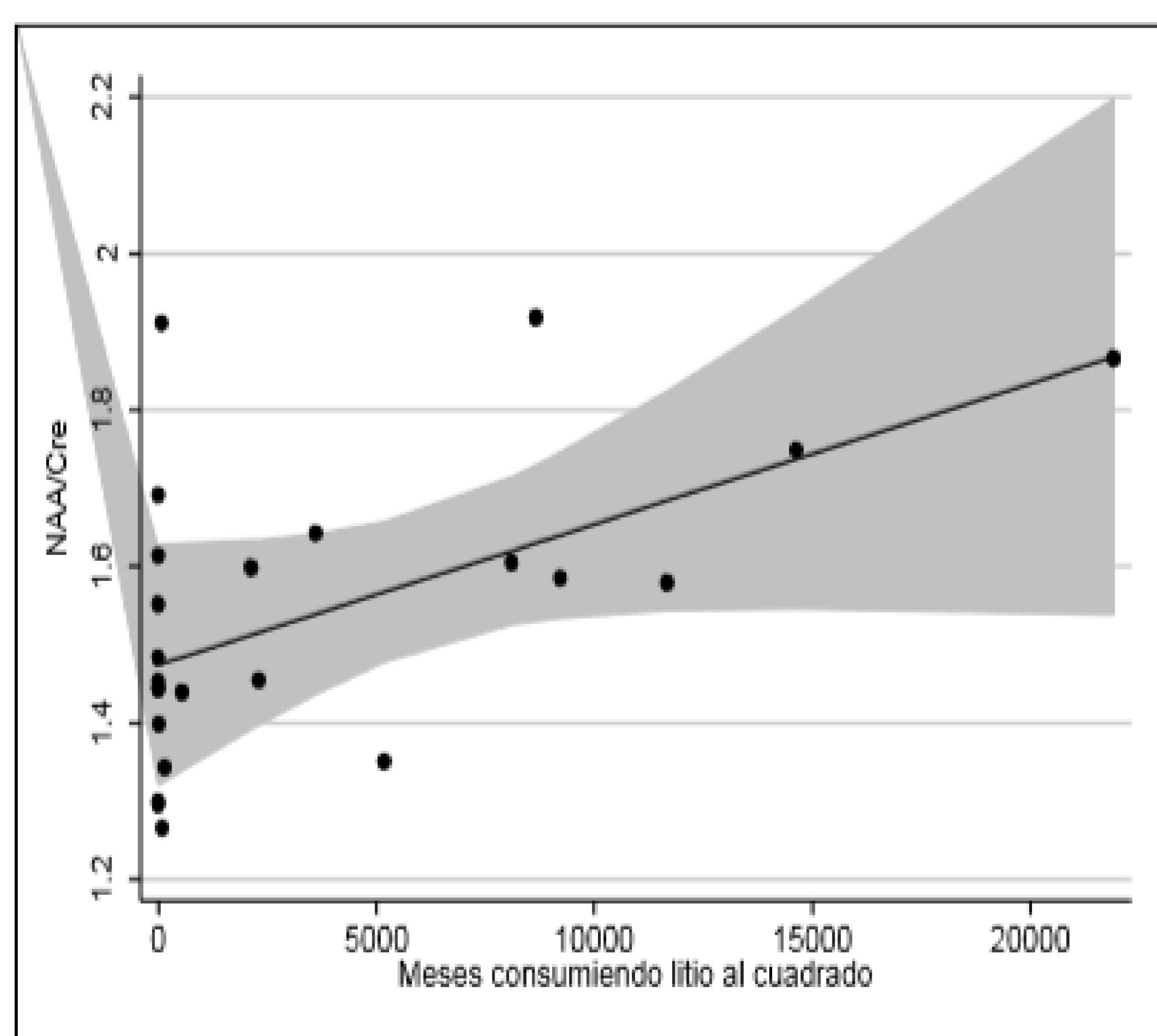
En ellos se puede apreciar el efecto del litio sobre cada metabolito. La banda gris que rodea a la línea de predicción del consumo de litio sobre cada metabolito indica el Intervalo de Confianza al 95%. Las tendencias ascendentes en la línea predictiva suponen un efecto positivo, es decir, a mayor tiempo de consumo mayor nivel del metabolito, y viceversa para las curvas descendentes.

## Resultados

## ESTUDIO DEL EFECTO DEL LITIO



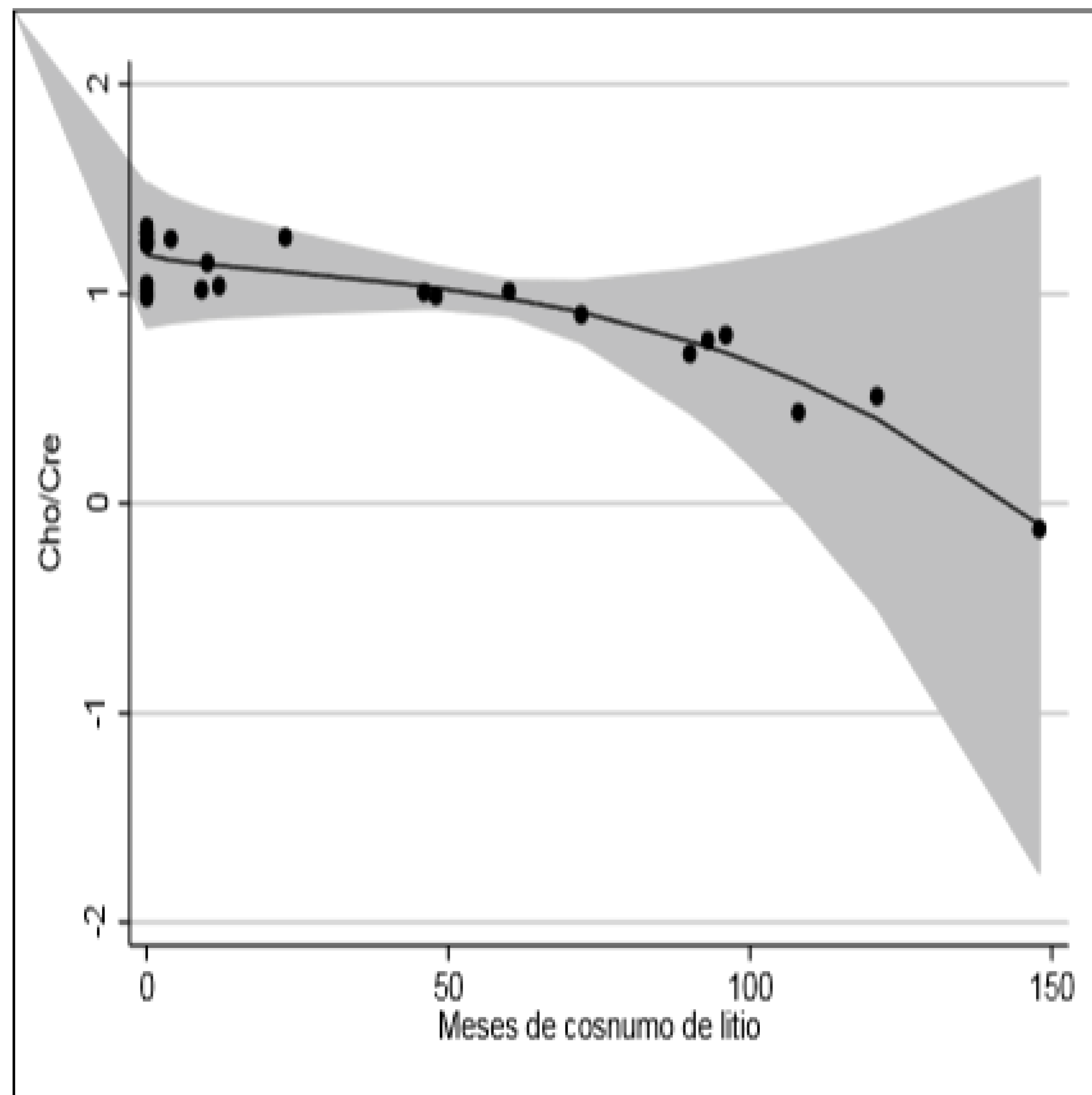
**Gráfico 1:** Efecto lineal del tiempo de consumo de litio sobre NAA/Cre (con 95% IC), ajustando por covariables.



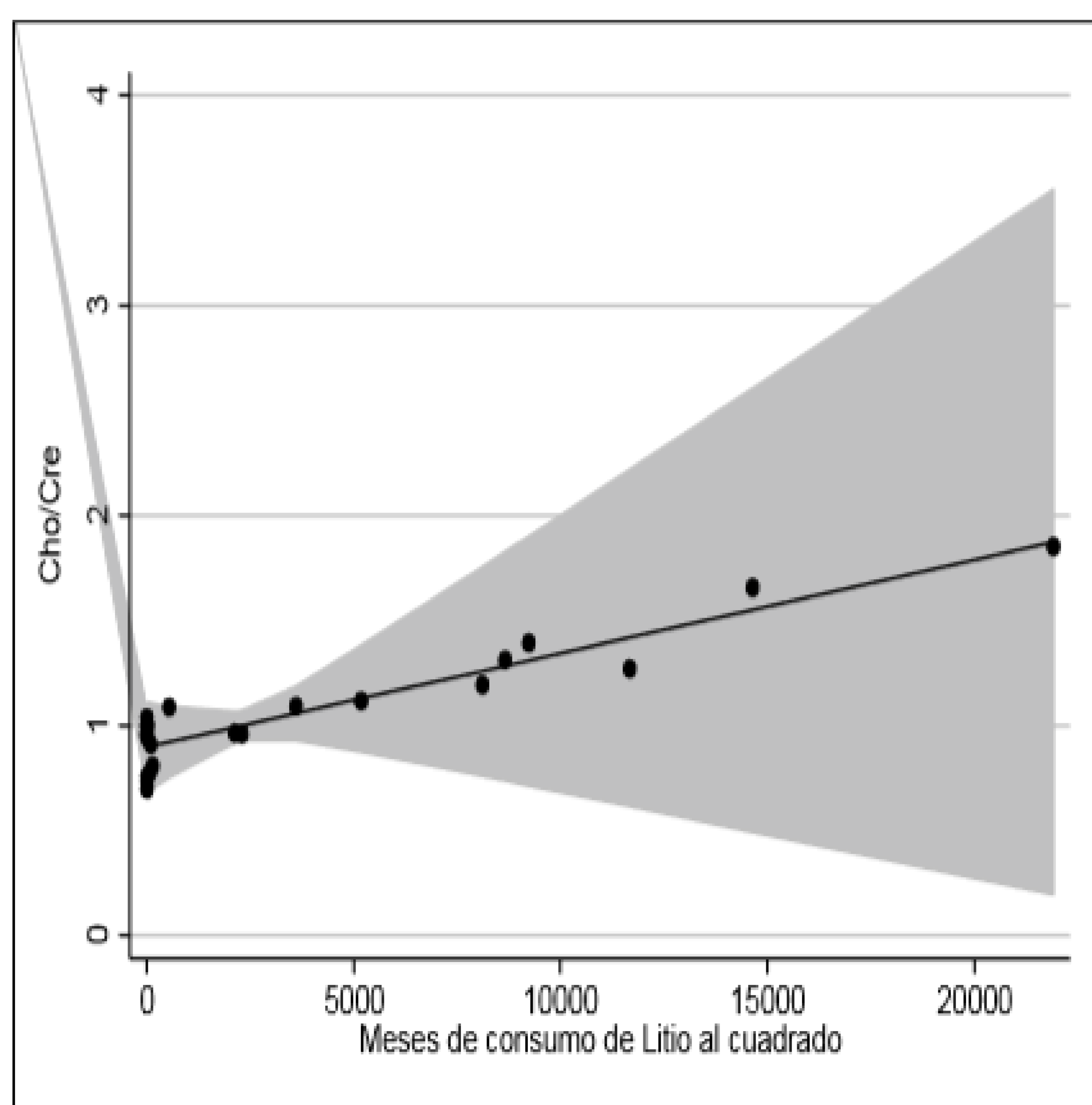
**Gráfico 2:** Efecto cuadrático del tiempo de consumo de litio sobre NAA/Cre (con 95% IC), ajustando por covariables.

## Resultados

### ESTUDIO DEL EFECTO DEL LITIO



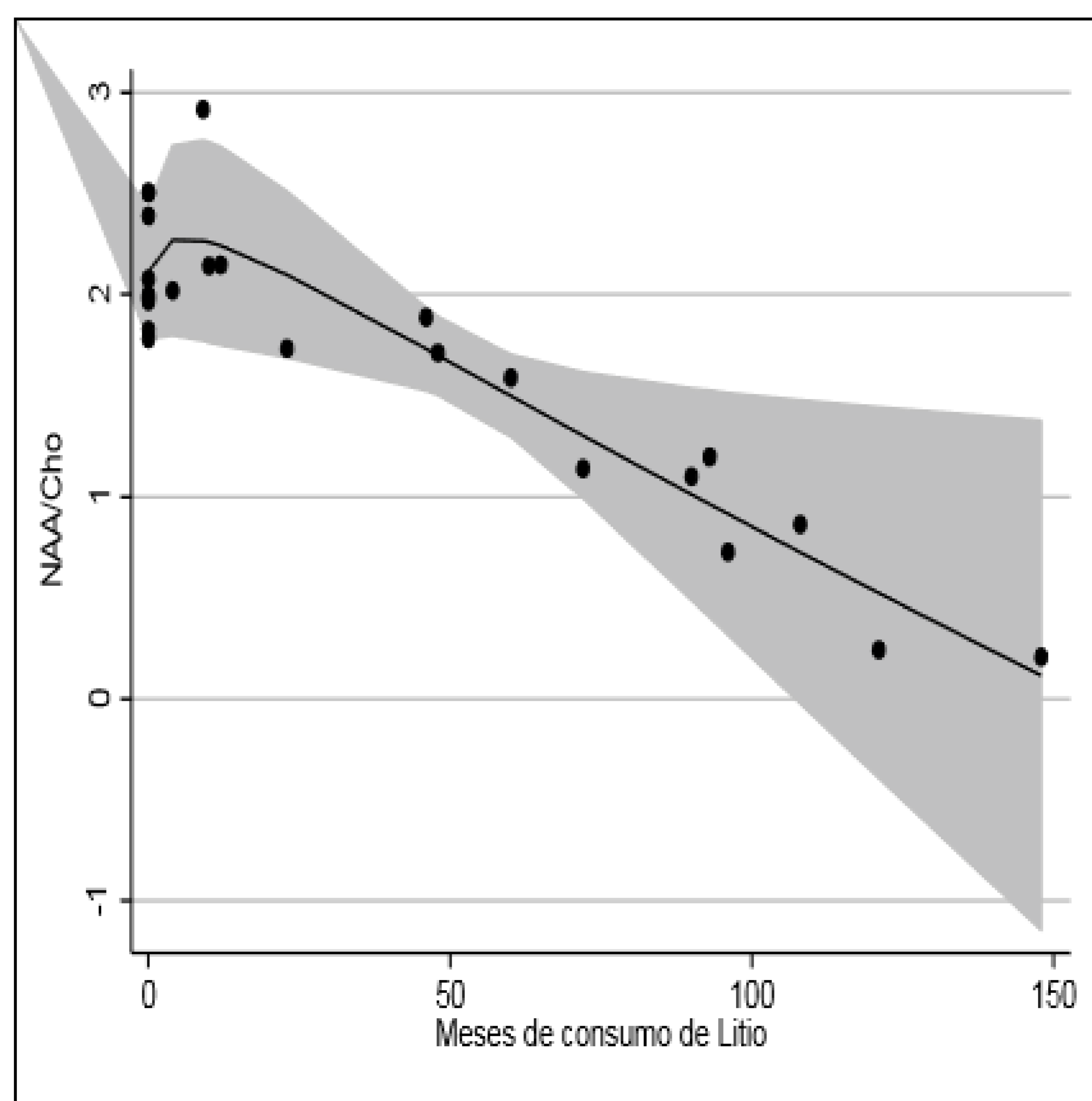
**Gráfico 3:** Efecto lineal del tiempo de consumo de litio sobre Cho/Cre (con 95% IC), ajustando por covariables.



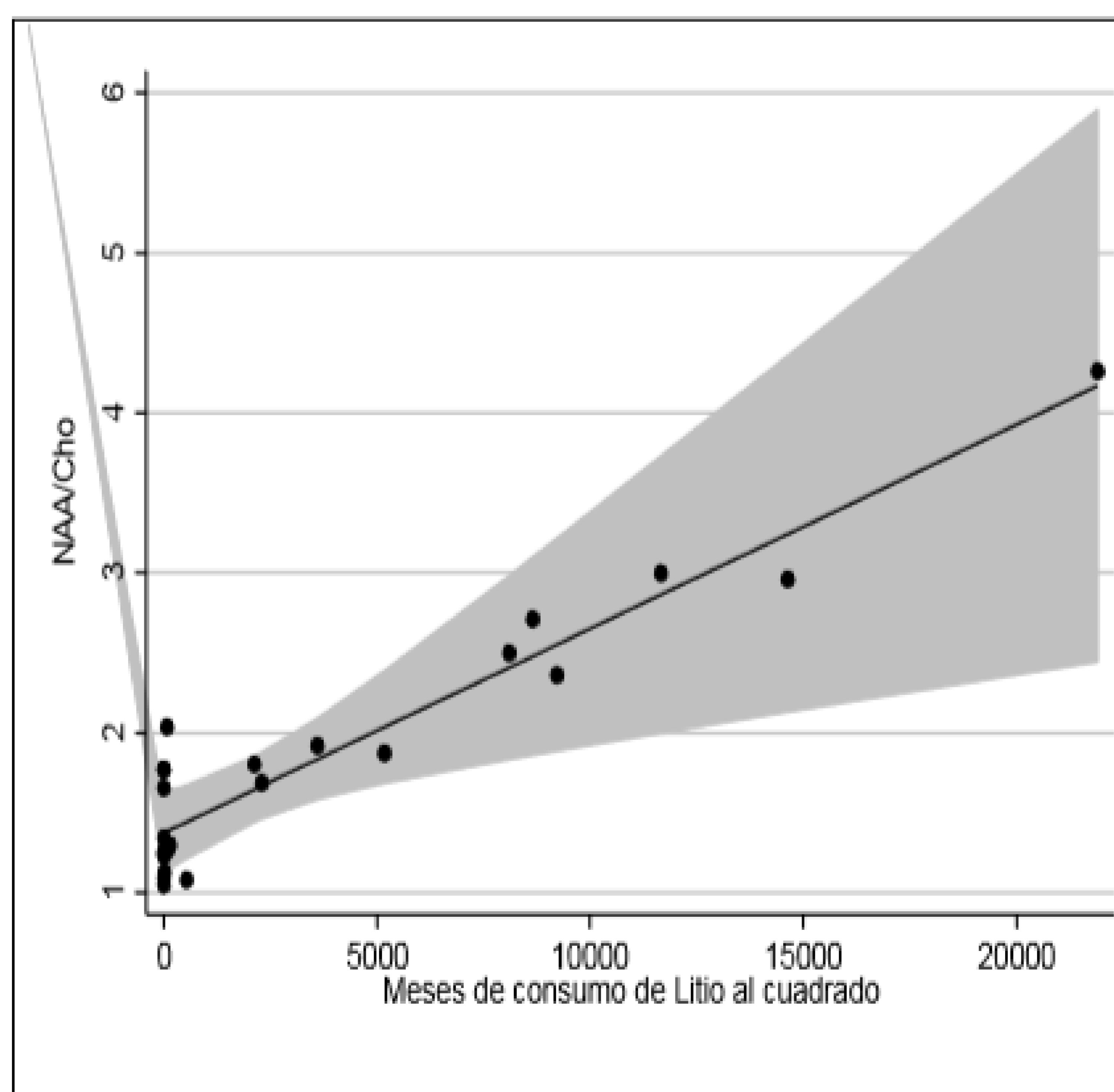
**Gráfico 4:** Efecto cuadrático del tiempo de consumo de litio sobre Cho/Cre (con 95% IC), ajustando por covariables.

## Resultados

### ESTUDIO DEL EFECTO DEL LITIO



**Gráfico 5:** Efecto lineal del tiempo de consumo de litio sobre NAA/Cho (con 95% IC), ajustando por covariables.



**Gráfico 6:** Efecto cuadrático del tiempo de consumo de litio sobre NAA/Cho (con 95% IC), ajustando por covariables.

## Resultados

### ESTUDIO DEL EFECTO DEL LITIO

Para ver con más claridad la relación directa entre el tiempo de consumo de litio y el nivel de los diferentes metabolitos, es también interesante poder observar las correlaciones pareadas de Pearson tanto con el término lineal como con el cuadrático, sin considerar ambos en la ecuación de manera simultánea (tabla 7).

	NAA/Cr		NAA/Cho		Cho/Cre	
	r	p	r	p	r	p
Meses con Litio	-.146	.496	.227	.286	-.425	.038
Meses con Litio <sup>2</sup>	-.028	.896	.358	.086	-.472	.020

**Tabla 7:** Correlaciones de Pearson entre el tiempo de consumo de litio y el nivel de los diferentes metabolitos.

Claramente, como sugerían las ecuaciones de regresión, el efecto cuadrático parece más relevante y solamente los niveles de Cho/Cre parecen estar asociados de un modo marcado y en dirección negativa, es decir, a mayor tiempo de consumo de litio menor nivel del metabolito.

# Resultados

## INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS SIGNIFICATIVOS

En las regresiones lineales (tabla 6), el tiempo de consumo de litio tiene un efecto relevante sobre las ratios NAA/Cho y Cho/Cre. El efecto del consumo de litio sobre estas ratios no es lineal, dada la mayor significancia del término cuadrático frente al término lineal.

Tras las correlaciones pareadas de Pearson (tabla 7), sólo los niveles de Cho/Cre parecen estar asociados de un modo marcado, y en dirección negativa, con el tiempo de consumo de litio.

El pico de Cho detectado por la espectroscopia refleja los componentes de membrana, principalmente la fosfocolina y la glicerofosfocolina y su aumento puede recibir diversas interpretaciones. Para algunos autores, este aumento sería compatible con la destrucción de la membrana neuronal. Otros, interpretan el aumento de colina como la elevación del recambio de fosfolípidos de la membrana.

Según los datos de nuestro estudio podemos concluir que el consumo de litio disminuye los niveles de Cho/Cr. Esta disminución sería mayor conforme aumentan los meses de consumo de litio. Estos hallazgos confirmarían el papel neuroprotector del litio en pacientes con Trastorno Bipolar.

# Conclusiones

1. Los resultados obtenidos en el estudio sugieren que la espectroscopia por RM puede ser una herramienta útil, complementaria a otros métodos, para estudiar las propiedades del cerebro humano en vivo.
2. El consumo de litio se relaciona con los niveles de Cho/Cr en la región dorsal del cíngulo anterior de pacientes con Trastorno Bipolar.
3. Esta relación tiene una dirección negativa. Es decir, el consumo de litio disminuye los niveles de Cho/Cr, marcador de destrucción de membrana de células del SNC.
4. Esta relación asimismo tiene un efecto no lineal. Es decir, la disminución sería mayor conforme aumentan los meses de consumo de litio.
5. Estos hallazgos confirmarían el papel neuroprotector del litio en pacientes con Trastorno Bipolar y la necesidad de asegurar una buena adherencia terapéutica en estos pacientes.

# Limitaciones del estudio

1. Consideramos como limitación principal del estudio el pequeño tamaño de la muestra.
2. Otra limitación importante consiste en que el estudio aporta una información exclusivamente transversal sobre la enfermedad.
3. La muestra estuvo compuesta mayoritariamente por mujeres. Aunque este sesgo muestral no fue buscado y resultó consecuencia del procedimiento de selección por azar y de las características de las personas que cumplían los criterios de inclusión y exclusión entre las seleccionadas en el muestreo aleatorio, esto limita la generalización de los resultados a muestras de varones.



# Bibliografía

- 1. Agarwal N, Port JD, Bazzocchi M, Renshaw PF: Update on the use of MR for assessment and diagnosis of psychiatric diseases. *Radiology*;255:23-41.
- 2. Amaral JA, Tamada RS, Issler CK, Caetano SC, Cerri GG, de Castro CC, Lafer B: A 1HMRS study of the anterior cingulate gyrus in euthymic bipolar patients. *Hum Psychopharmacol* 2006;21:215-220.
- 3. Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS: Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 1993;30:161-173.
- 4. Baslow MH, Guilfoyle DN: Functions of N-acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate in brain: evidence of a role in maintenance of higher brain integrative activities of information processing and cognition. *Adv Exp Med Biol* 2006;576:95-112; discussion 361-113.
- 5. Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M, Trakhtenbroit M, Glahn DC, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Soares JC: Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:7-16.

# Bibliografía

- 6. Beasley CL, Pennington K, Behan A, Wait R, Dunn MJ, Cotter D: Proteomic analysis of the anterior cingulate cortex in the major psychiatric disorders: Evidence for disease-associated changes. *Proteomics* 2006;6:3414-3425.
- 7. Bertolino A, Frye M, Callicott JH, Mattay VS, Rakow R, Shelton-Repella J, Post R, Weinberger DR: Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biol Psychiatry* 2003;53:906-913.
- 8. Capizzano AA, Jorge RE, Acion LC, Robinson RG: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in patients with mood disorders: a technically oriented review. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1378-1389.
- 9. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK: Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1-15.