

Espectroscopia Y Psiquiatría

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: José David Albillo Labarra, Heidy Sáenz Acuña, Manuel Jesús Uribe Heredia, Aurymar Fraino .

Objetivos

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las hipótesis que se plantean al diseñar este estudio son:

1. Se pueden encontrar cambios neurobioquímicos más acusados en la esquizofrenia que en el trastorno bipolar, resultado del proceso neurodegenerativo propio de la esquizofrenia.
2. Estos cambios se encontrarían en la región homogénea del cíngulo anterior y específicamente en las áreas más dorsales, relacionadas con funciones cognitivas.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos que se plantearon al elaborar este estudio fueron:

1. Comprobar el valor de la espectroscopia como método para determinar alteraciones neurobioquímicas en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar.
2. 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 dos muestras de pacientes diagnosticados de esquizofrenia y enfermedad bipolar y una muestra de controles sanos.

Material y métodos

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo observacional 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.

PARTICIPANTES DEL ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

La muestra del estudio estuvo compuesta por 31 pacientes ambulatorios y 15 sujetos control. De los 31 pacientes, 14 son enfermos de esquizofrenia paranoide y los otros 17 pacientes están diagnosticados de trastorno bipolar tipo I que se mantuvieron durante el estudio en periodo de eutimia. Los pacientes 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 antecedentes 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 neuroimagen.

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.

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 centrado en 4.06 ppm.

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 tres grupos diagnósticos se ha empleado el Modelo Lineal General para cada una de las variables dependientes establecidas, usando Grupo (Esquizofrenia, 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).

Imágenes en esta sección:



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

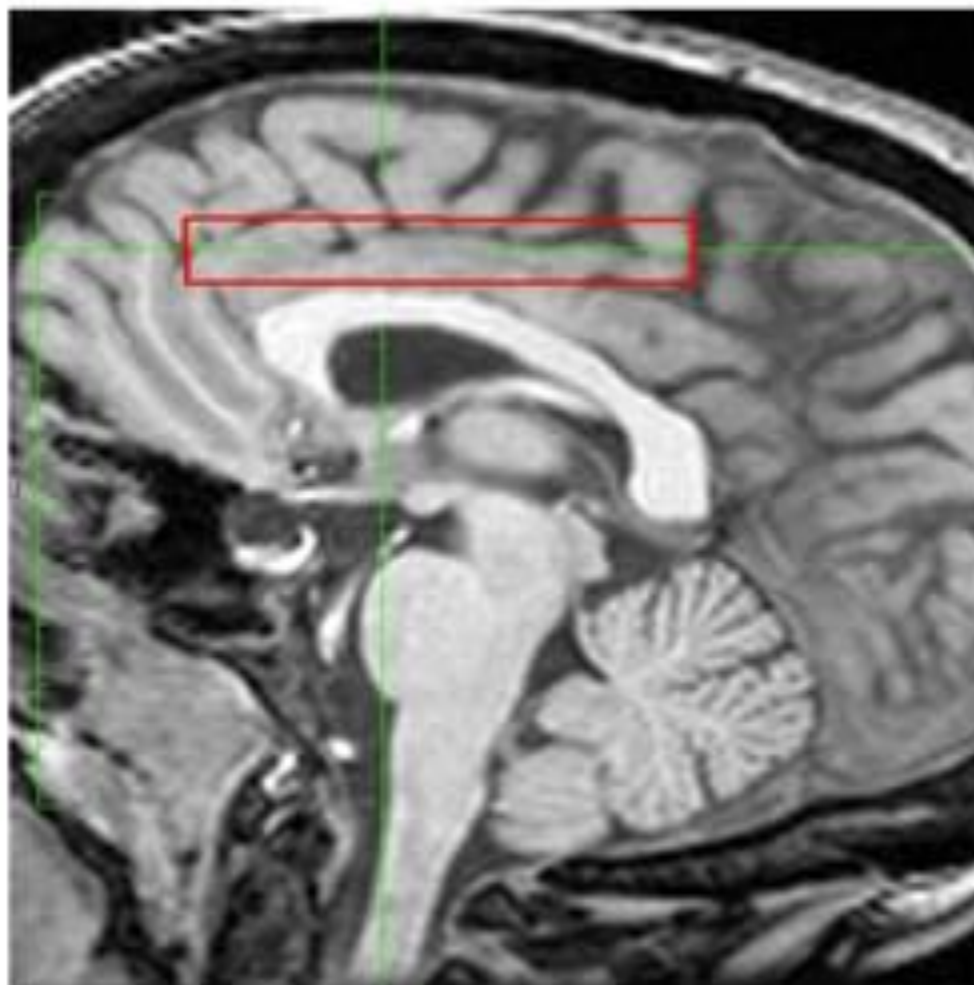


Fig. 2: Imagen sagital del vóxel seleccionado para el estudio en el área del cíngulo anterior.

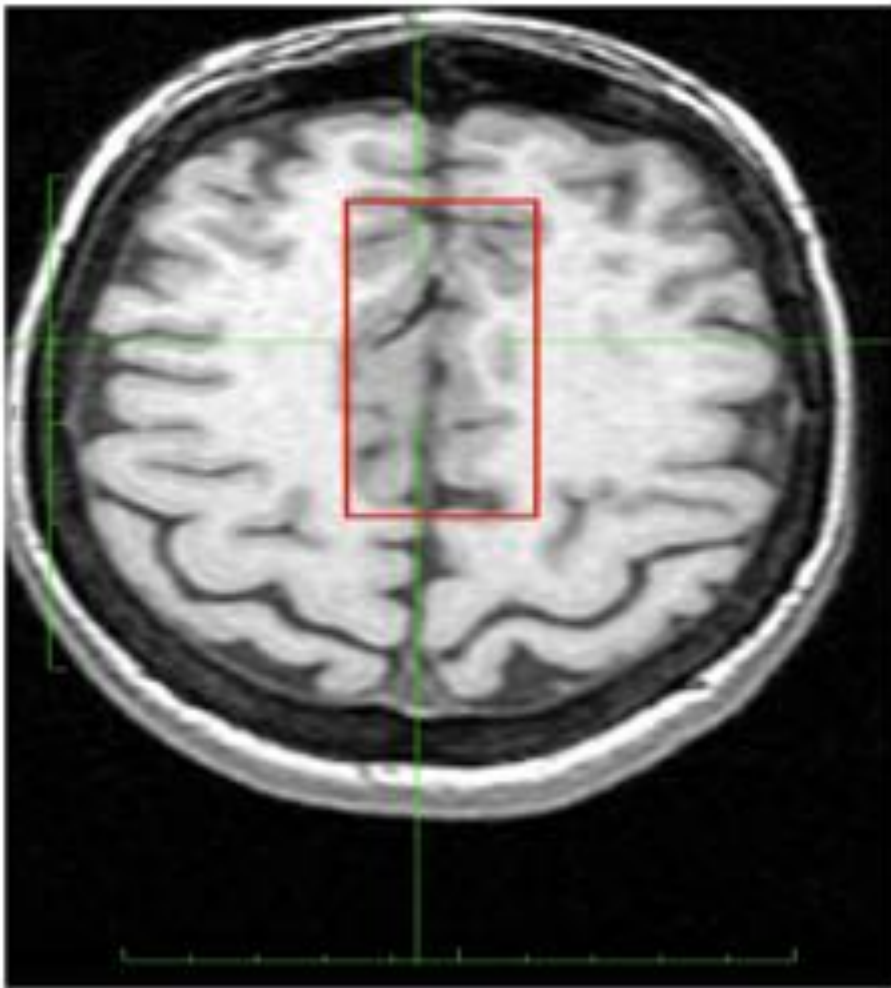


Fig. 3: Imagen axial del vóxel seleccionado para el estudio en el área del cíngulo anterior.

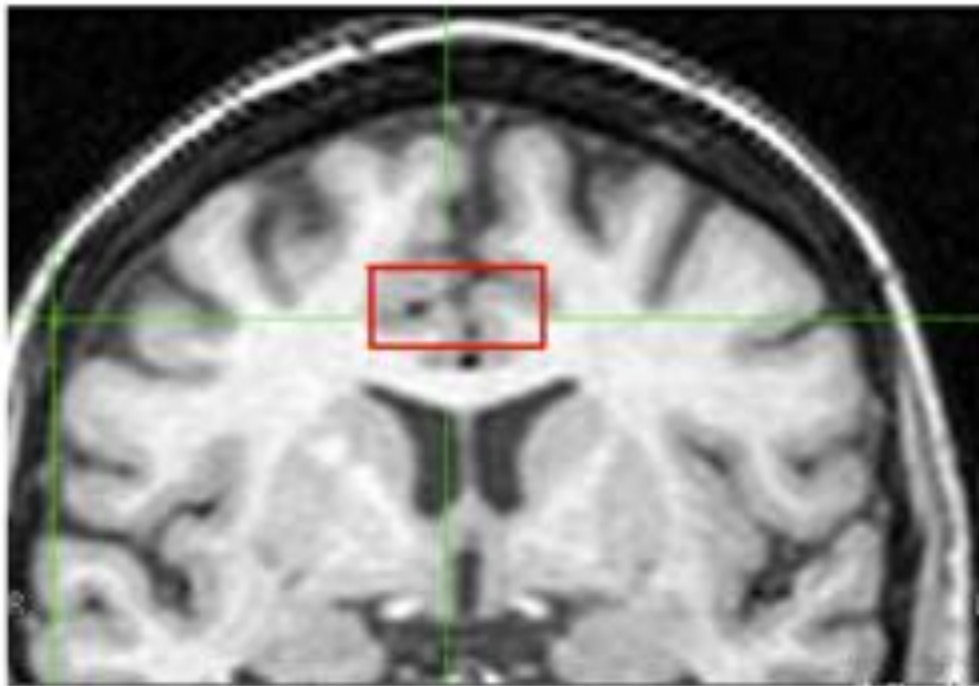


Fig. 4: Imagen coronal del vóxel seleccionado para el estudio en el área del cíngulo anterior.

Resultados

DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA

La tabla 2 muestra un análisis descriptivo de la edad, el género y la materia gris en el vóxel (MGV) en los tres grupos diagnósticos. Para cada variable también se incluye el correspondiente test de igualdad de los 3 grupos (ANOVA para edad y MGV y test exacto de Fisher para género). No se observan diferencias significativas en ninguna variable, excepto en el caso del nivel educativo.

DATOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES

En las tablas 6, 7 y 8 se pueden ver los descriptivos (separados en función del género) para los tres grupos según el diagnóstico de las principales variables dependientes del estudio: NAA/Cr, NAA/Cho y Cho/Cre.

Y en las figuras 9, 10 y 11 se representa gráficamente la puntuación para cada uno de los metabolitos en función del grupo diagnóstico.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA

Se llevó a cabo una serie de análisis de varianza univariados con el grupo diagnóstico como variable independiente para comprobar la posible existencia de diferencias significativas en la concentración de metabolitos entre grupos. En este grupo de análisis, se encontraron diferencias estadísticamente significativas solamente en la ratio Cho/Cr ($F_{2,45} p=.019$), como puede verse en la tabla 12.

Al realizar análisis post-hoc específicos para la variable dependiente Cho/Cr mediante la prueba de Bonferroni, se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre controles y pacientes esquizofrénicos, pero no en las otras dos comparaciones. Asimismo los tamaños del efecto fueron moderados, aunque sólo en la comparación entre esquizofrénicos y controles el intervalo de confianza al

95% no incluye el valor cero (tabla 13).

En resumen podemos afirmar que las muestras de esquizofrénicos, bipolares y controles son equiparables en prácticamente todas sus características, salvo en el nivel educativo, mayor en el grupo control. En los análisis de varianza el grupo diagnóstico sólo tuvo un efecto relevante en el caso de Cho/Cr. Los análisis post-hoc muestran que las personas con esquizofrenia presentaban mayores niveles que los controles, y una tendencia a mayores niveles que los bipolares, que se situarían en un nivel intermedio, aunque sin diferencias estadísticamente significativas con los controles.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS SIGNIFICATIVOS

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. Primeramente, este aumento sería compatible con la destrucción de la membrana que, de ser neuronal, converge con las líneas de investigación en esquizofrenia que sugieren una interrupción de los circuitos sinápticos corticales. Otros autores interpretan el aumento de colina como la elevación del recambio de fosfolípidos de la membrana y consideran que estos resultados pueden respaldar la "hipótesis de la membrana", la cual postula que la causa subyacente de la esquizofrenia estaría en la alteración generalizada del metabolismo de los fosfolípidos.

Para que el aumento de Cho se origine a partir de la destrucción de la membrana neuronal, este incremento debe estar acompañado de descenso de NAA, que es aceptado como un marcador neuronal inespecífico también detectado en oligodendrocitos inmaduros y en las células progenitoras astrocitarias. En nuestro estudio no encontramos un descenso del NAA. Por tanto, postulamos que la degradación ha de tener un origen en la glía: produciéndose cambios en las células gliales obtendríamos el aumento de colina sin disminución del NAA en la misma región. Estudios previos han demostrado la disminución de células gliales sin cambios en las células neuronales en el cíngulo anterior de pacientes esquizofrénicos.

Imágenes en esta sección:

| | Control | Bipolar | Esquizofrenia | Test de igualdad | |
|-----------|--------------|--------------|---------------|-------------------------|-------|
| Casos: | 15 | 17 | 14 | Estadístico | p |
| Mujeres | 11 (73.3%) | 14 (82.4%) | 11 (78.6%) | Exacto | .90 |
| Hombres | 4 (26.7%) | 3 (17.6%) | 3 (11.4%) | | |
| Edad | 34.3 (7.9) | 37.1 (10.3) | 34.4 (8.8) | F _{2,43} =0.50 | .61 |
| Educación | 12.5 (2.8) | 9.1 (3.0) | 7.6 (2.4) | F _{2,43} =12.4 | <.001 |
| MGV | 14369 (3022) | 13730 (2409) | 15226 (2444) | F _{2,43} =1.24 | .29 |

Tbl. 5: Estadísticos descriptivos de variables demográficas y materia gris en vóxel y resultados de las comparaciones estadísticas globales.

| | Control | | Bipolar | | Esquizofrenia | | Todos | |
|-------|---------|------|---------|------|---------------|------|-------|------|
| | Media | DT | Media | DT | Media | DT | Media | DT |
| Varón | 1.73 | 0.14 | 1.59 | 0.09 | 1.68 | 0.20 | 1.67 | 0.14 |
| Mujer | 1.58 | 0.07 | 1.58 | 0.20 | 1.65 | 0.09 | 1.60 | 0.14 |
| Total | 1.62 | 0.11 | 1.58 | 0.19 | 1.65 | 0.11 | 1.62 | 0.14 |

Tbl. 6: Descriptivos para NAA/Cr

| | Control | | Bipolar | | Esquizofrenia | | Todos | |
|-------|---------|--------|---------|--------|---------------|--------|-------|--------|
| | Media | DT | Media | DT | Media | DT | Media | DT |
| Varón | 1.89 | (0.15) | 1.66 | (0.24) | 1.56 | (0.05) | 1.72 | (0.21) |
| Mujer | 1.78 | (0.28) | 1.75 | (0.37) | 1.66 | (0.26) | 1.73 | (0.31) |
| Total | 1.81 | (0.25) | 1.73 | (0.34) | 1.63 | (0.23) | 1.73 | (0.29) |

Tbl. 7: Descriptivos para NAA/Cho

| | Control | | Bipolar | | Esquizofrenia | | Todos | |
|-------|---------|--------|---------|--------|---------------|--------|-------|--------|
| | Media | DT | Media | DT | Media | DT | Media | DT |
| Varón | 0.92 | (0.09) | 0.97 | (0.10) | 1.08 | (0.10) | 0.98 | (0.11) |
| Mujer | 0.90 | (0.12) | 0.93 | (0.12) | 1.01 | (0.12) | 0.95 | (0.12) |
| Total | 0.91 | (0.11) | 0.94 | (0.11) | 1.02 | (0.11) | 0.95 | (0.12) |

Tbl. 8: Descriptivos para Cho/Cr.

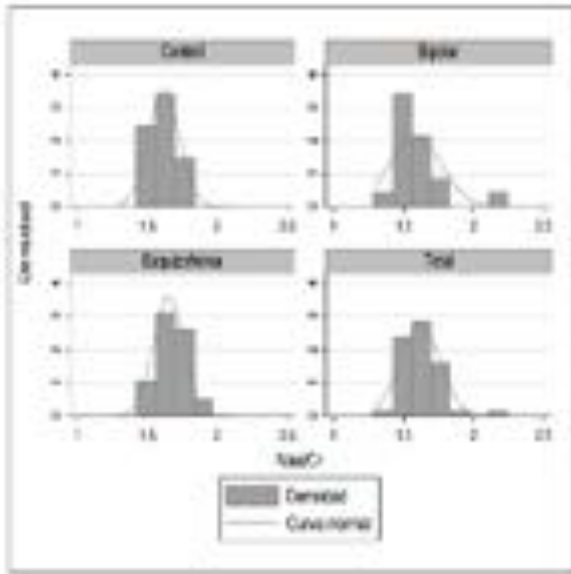


Fig. 9: Distribución del nivel de NAA/Cr por grupos diagnósticos

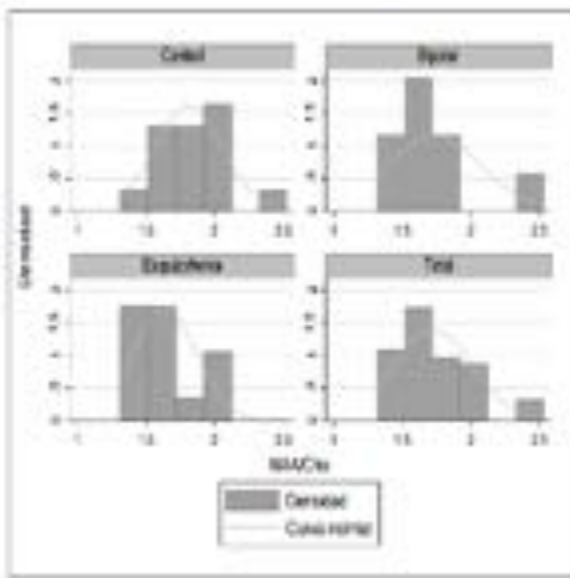


Fig. 10: Distribución del nivel de NAA/Cho por grupos diagnósticos

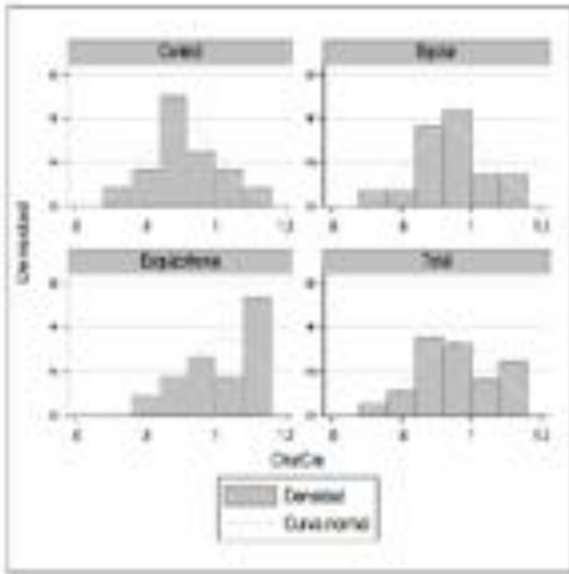


Fig. 11: Distribución del nivel de Cho/Cr por grupos diagnósticos

| | NAA/C | | NAA/Cho | | Cho/Cre | |
|-------------|------------|------|------------|------|------------|-------------|
| | r | | | | | |
| | $F_{2,43}$ | p | $F_{2,43}$ | p | $F_{2,45}$ | p |
| Diagnóstico | 0.92 | .408 | 1.38 | .263 | 4.35 | .019 |

Tbl. 12: ANOVAs con el diagnóstico como variable independiente para la ratio de los diferentes metabolitos.

| | Cho/Cre | | |
|---------------------------|-------------|-----------------|---------------------------|
| | Diferencias | p -Bonferroni | g de Hedges (95% IC) |
| Bipolar – Control | 0.03 | .789 | .36 (-1.09/.31) |
| Esquizofrénicos – Bipolar | 0.08 | .114 | .37 (-.02/1.44) |
| Esquizofrénicos – Control | 0.12 | .019 | .39 (.20/1.74)- |

Tbl. 13: Pruebas post-hoc para los niveles de Cho/Cr.

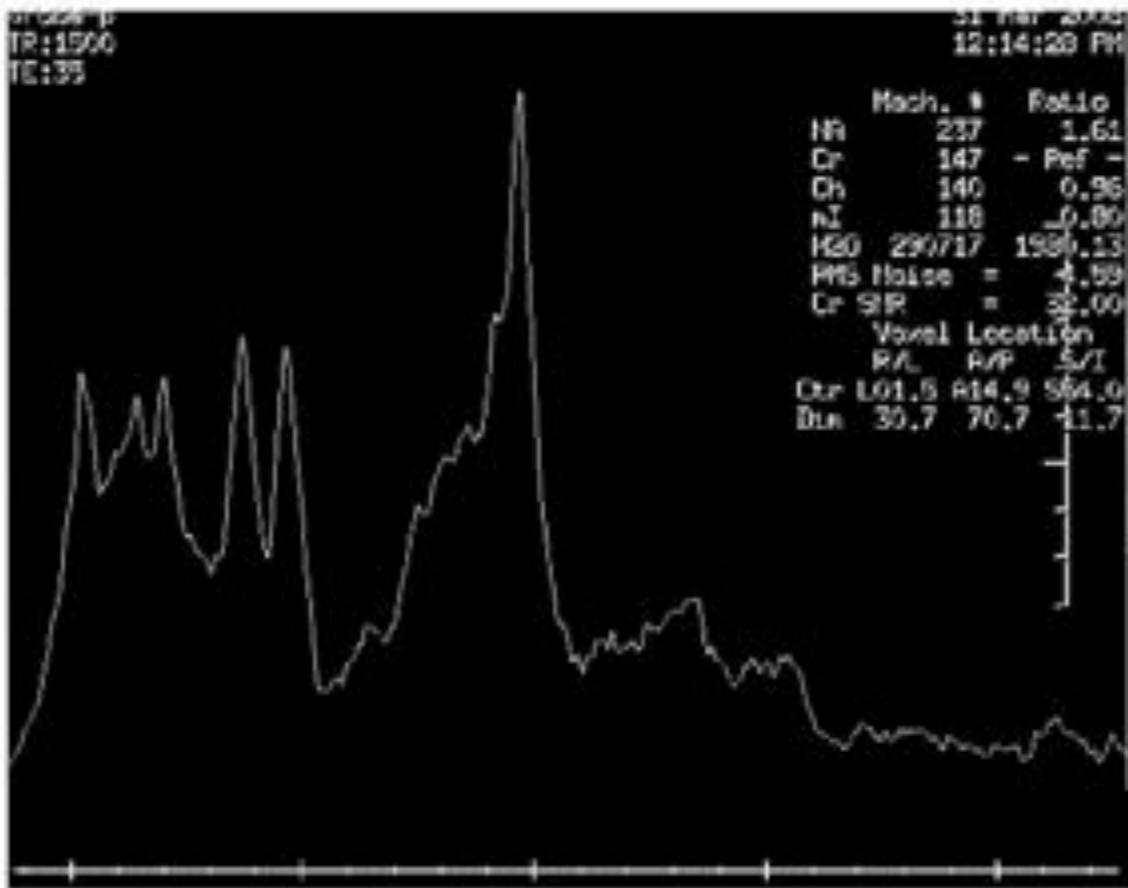


Fig. 14: Imagen de espectroscopia de uno de los pacientes del estudio.

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. Encontramos niveles de Cho, medido como ratio Cho/Cr, elevados en pacientes esquizofrénicos y no en pacientes bipolares y controles sanos. Se atribuye que el origen de este incremento de Cho/Cr proviene de los componentes de la membrana.
3. Los hallazgos descritos no se acompañan de disminución de niveles de NAA en pacientes esquizofrénicos, por lo que postulamos que el aumento de la Cho ha de ser de origen glial y no neuronal.
4. Parece razonable concluir que los cambios bioquímicos cerebrales en la esquizofrenia crónica en la región del cíngulo, son más pronunciados que los observados en el trastorno bipolar.
5. A pesar de las limitaciones, los hallazgos de un aumento de los niveles de Cho en el cíngulo anterior

de pacientes con esquizofrenia proporcionan un sustrato neuroanatómico para el desarrollo de modelos fisiopatológicos de la enfermedad.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Consideramos como limitación principal del estudio el pequeño tamaño de la muestra.
2. Otra limitación importante consiste en que éste aporta una información exclusivamente transversal sobre la enfermedad.
3. En futuros estudios, habría que considerar el posible efecto que el tratamiento crónico puede causar sobre los metabolitos evaluados.
4. 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 / Referencias

1. Arango López, C., Crespo Facorro, B., Bernardo Arroyo, M. (2003). Neuroimagen en psiquiatría Ars Médica (Eds). Barcelona
2. Fenton, W.S., Hibbeln, J. Knable, M. (1999). Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* , 47, 8–21 .
3. Lewis, D.A, Lieberman, J.A. (2000). Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron.* , 28, 325–334.
4. Stark, A. K., Uylings, H. B., Sanz-Arigita, E., Pakkenberg, B. (2004). Glial cell loss in the anterior cingulate cortex, a subregion of the prefrontal cortex, in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161(5), 882-8.