



# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



## EDITORIAL

### ¿Un cambio de paradigma en el diagnóstico psiquiátrico moderno? Anomalías en las redes neuronales como concepto fisiopatológico y nueva herramienta de diagnóstico

### A paradigm shift in modern psychiatric diagnosis? Neural network dysfunction as a pathophysiological concept and novel diagnostic tool

David Prvulovic y Harald Hampel\*

*Departamento de Psiquiatría, Medicina Psicosomática y Psicoterapia, Universidad Goethe, Frankfurt, Alemania*  
Disponibile en Internet el 20 de noviembre de 2010

Durante los tres últimos decenios, métodos de neuroimagen estructural, tales como la tomografía computarizada craneal (TCc) y la resonancia magnética (RM), se han convertido en importantes herramientas de apoyo al diagnóstico en una variedad de trastornos neuropsiquiátricos con relevancia clínica. Su uso primario para establecer un diagnóstico de exclusión, según la definición de los criterios tradicionales de diagnóstico operacionales y dilucidar la base etiológica en síndromes inespecíficos, se ha ampliado hasta abarcar el diagnóstico positivo, basado en los datos procedentes de los biomarcadores, y que complementan a la información clínica y neuropsicológica. Por consiguiente, el enfoque excluyente de los trastornos neuropsiquiátricos, que suponía una exploración primaria para detectar patologías vasculares, tales como infartos cerebrales, hemorragias, inflamación o tumores, ha dejado de ser el foco de atención en el diagnóstico psiquiátrico por neuroimagen. La neuroanatomía computacional moderna permite, mediante el uso de la TC y la RM, una evaluación precisa y temprana de muchos más cambios morfológicos neurodegenerativos en el cerebro, que son característicos de ciertas patologías. Los trastornos psiquiátricos graves se asocian de forma creciente con anomalías morfoestructurales. Por ejemplo, la esquizofrenia ha sido vinculada con una pérdida de volumen en los lóbulos temporales, ganglios basales y el tálamo, junto con anomalías en la sustancia blanca,

hipertrofia de los ventrículos y una asimetría estructural anormal<sup>1</sup>. Lamentablemente, a pesar de los grandes esfuerzos y el número exponencialmente cada vez mayor de estudios psiquiátricos experimentales realizados con neuroimagen, no es posible aún establecer o validar los cambios macroestructurales del cerebro como marcadores de diagnóstico clínicamente útiles para la mayoría de las enfermedades psiquiátricas, debido principalmente a la elevada variabilidad y a la moderada correlación entre los estados clínicos y los funcionales. Algunos trastornos neurodegenerativos y demencias parecen ser alentadoras excepciones en cuanto a estas limitaciones, ya que muestran patrones de atrofia morfológica característicos que, en efecto, pueden respaldar la detección y diagnóstico de la patología subyacente. Los índices de atrofia cerebral específicos permiten discriminar entre la enfermedad de Alzheimer (EA), el déficit cognitivo leve (DCL) y los sujetos de control sanos con una elevada sensibilidad y especificidad<sup>2</sup>.

Sin embargo, puesto que la estructura y la función no se correlacionan necesariamente entre sí, la evaluación aislada de los cambios macroestructurales desempeña un papel limitado. De hecho, en ciertas áreas cerebrales, la atrofia estructural puede incluso asociarse con una mayor activación funcional y un rendimiento funcional<sup>3</sup> relativamente intacto. Durante tareas cognitivas, los sujetos con riesgo genético de EA muestran una hiperactivación anormal en ciertas áreas cerebrales, a pesar de una morfología que no llama la atención y de un rendimiento cognitivo normal<sup>4</sup>. El análisis de un extenso número de estudios sobre el envejecimiento y la demencia realizados con neuroimágenes

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Harald.Hampel@med.uni-muenchen.de  
(H. Hampel).

ha revelado que las áreas cerebrales dañadas pueden mostrar una amplia gama de alteraciones en la activación funcional: desde la infractivación hasta la hiperactivación, pasando por la activación normal respecto a los grupos de control sanos. Además, estos cambios están probablemente determinados por la necesidad (modulada por la dificultad de la tarea) y por la capacidad para compensar una eficacia deficiente del procesamiento<sup>5</sup>. Dadas las grandes variaciones observadas, es posible que los cambios en la activación funcional del cerebro no sean el modo más útil de detectar deficiencia en la función cerebral o estados cerebrales anormales.

Puesto que ni la activación cerebral ni la estructura cerebral pueden explicar enteramente o reflejar de forma sistemática las anomalías funcionales que ocurren en diversos trastornos psiquiátricos, es crucial encontrar parámetros alternativos o adicionales que puedan evaluarse mediante neuroimagen y que sirvan para mejorar los métodos de diagnóstico actuales.

En condiciones ideales, un marcador o un conjunto de marcadores de neuroimagen deben cumplir uno o más de los siguientes criterios: 1) detección temprana de la enfermedad, incluso en la etapa preclínica; 2) predicción precisa del curso de la enfermedad; 3) discriminación entre diferentes enfermedades; 4) predicción de la respuesta terapéutica con fármacos o tratamientos específicos, y 5) monitorización precisa y sensible de los efectos terapéuticos (del fármaco).

Actualmente, uno de los candidatos más prometedores a marcadores de neuroimagen son las medidas que reflejan la coordinación neuronal (CN). La CN representa el trabajo coordinado de neuronas, conjuntos neuronales o zonas cerebrales completas, especialmente, redes de interconectividad a gran escala (la base del procesamiento cognitivo complejo), y se mide por el grado de coherencia temporal de las señales neuronales espacialmente diferenciadas («conectividad funcional»). Además, se están aplicando complejos métodos de análisis estadístico a los datos neurofisiológicos y a aquellos procedentes de imaginología estructural y funcional. De esta manera, se tiene en cuenta la complejidad de las redes neuronales y sus cambios en las enfermedades cerebrales (Bullmore y Sporns, 2009)<sup>6</sup>. Por el momento, la CN se está investigando ampliamente en diversos e importantes trastornos psiquiátricos mediante distintos métodos de imaginología cerebral funcional, entre ellos, la resonancia magnética funcional (RMf), la electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG). Los resultados obtenidos hasta ahora, despiertan esperanzas sobre el elevado potencial diagnóstico de CN y la posibilidad de que, además, complemente de forma importante a los marcadores de neuroimagen estructurales y funcionales.

Bokde et al demostraron con resonancia magnética funcional (RMf) que los sujetos con un DCL presentaban una conectividad funcional anormalmente deteriorada en las redes visuales durante tareas de equivalencia visual de rostros, aunque la activación funcional se mantenía<sup>7</sup>. Este fue uno de los primeros estudios que señaló que una CN anormal podía revelar información más sensible (y específica) acerca de la patología cerebral relacionada con las enfermedades que la activación funcional<sup>8</sup>.

Los sujetos ancianos sanos y cognitivamente intactos, pero con un mayor depósito de A $\beta$  fibrilar en el cerebro, podrían presentar un estadio muy temprano, preclínico y

presintomático de AD, que ocurre mucho antes de la aparición de los primeros síntomas de DCL, y probablemente muchos años antes de que se inicie el síndrome de demencia. Tales pacientes con AD presintomática presentan en la red neuronal por defecto (RND) un deterioro significativo de la conectividad funcional<sup>9</sup> (una medida de la coordinación neuronal). La RND es una gran red neuronal que comprende áreas frontales mediales así como zonas corticales parietales laterales y mediales, y que se caracteriza por niveles elevados de actividad en estado de reposo y la desactivación inducida por tareas. Además, existe una estrecha asociación estructural y funcional entre la RND y las redes neuronales de memoria episódica, incluido el hipocampo. En consecuencia, en los pacientes con AD que muestran un deterioro característico de la memoria episódica, podría detectarse una desconexión de las redes funcionales entre el hipocampo y otras partes de la RND, entre ellas, la corteza cingulada posterior (CCP)<sup>10</sup>. Un estudio reciente reveló que hasta los portadores jóvenes y sanos del alelo ApoE4, que presentan mayor riesgo de padecer AD tardía, presentan una conectividad funcional anómala en la RND<sup>11</sup>, un hallazgo que puede detectarse varias décadas antes del característico inicio de la demencia clínica.

Nuevos conceptos fisiopatológicos sobre los trastornos neurodegenerativos proponen que la coordinación neuronal anómala podría ser, además de un indicador sensible de fisiopatología temprana, un factor desencadenante esencial de los procesos fisiopatológicos moleculares, por ejemplo, de una producción mayor de péptidos A $\beta$  neurotóxicos<sup>12</sup> (Palop y Mucke, 2010).

Pero es muy probable que la CN no solo sea útil para detectar trastornos neurodegenerativos en los estadios presintomáticos, sino que también sirva para diagnosticar otros trastornos neuropsiquiátricos. Por ejemplo, las alucinaciones auditivas en los pacientes con esquizofrenia se han vinculado a una hiperconectividad estructural y funcional, que probablemente refleje la retropropagación anormal de imágenes auditivas inconscientes hacia la corteza auditiva primaria<sup>13</sup>. En la depresión, se ha observado mayor conectividad entre la RND, la red de control cognitivo y la red afectiva. Estas tres grandes redes bien diferenciadas se encuentran funcionalmente conectadas de forma anormal en los pacientes con depresión, lo que probablemente contribuya a los síntomas característicos de estos pacientes: dificultad para centrarse en tareas cognitivas, mayor tendencia a centrar su atención en sí mismos y un sistema de regulación emocional defectuoso<sup>14</sup>.

En resumen, los parámetros no lineales de adaptación progresiva sobre la integridad de la red neuronal funcional resultan muy prometedores como biomarcadores dinámicos de la función en neuroimagen, e incluso podrían ser candidatos a convertirse en marcadores indirectos, en particular, en etapas funcionales presintomáticas de la enfermedad y potencialmente reversibles.

Los marcadores biológicos actualmente validados se reflejan principalmente en una diana molecular, un mecanismo o un aspecto de la fisiopatología relacionado con la enfermedad. Estas importantes características hacen que estos marcadores biológicos sean muy útiles para el diagnóstico. Como ejemplo, ciertos biomarcadores claves para la EA en el líquido ceforraquídeo (LCR), A $\beta$ <sub>1-42</sub>, t-tau

y p-tau, han demostrado distinguir con elevada sensibilidad y especificidad (80–90%) entre sujetos sanos y pacientes con AD. Pueden incluso respaldar la predicción de la transformación de un DCL en EA, y por lo tanto, señalan la etapa prodrómica de la EA<sup>15</sup>. Sin embargo, no son capaces de reflejar con sensibilidad cambios complejos en la funcionalidad cerebral y no basta su uso para predecir posible efectos cognitivos adversos de los compuestos contra la EA en los ensayos clínicos. Como ejemplo reciente, dos ensayos en fase III con semagacestat, un inhibidor de la gamma-secretasa, que había demostrado (mediante el uso de biomarcadores) reducir la producción de A $\beta$  y las concentraciones de A $\beta$  en el LCR y el plasma, han fracasado recientemente y se han interrumpido<sup>16</sup>. Una de las razones por las que se interrumpió el ensayo fue la aceleración inesperada del declive cognitivo en pacientes tratados con EA, respecto a los controles. Este ejemplo muestra de forma impresionante la necesidad de los denominados marcadores indirectos -marcadores biológicos que se correlacionan con el desenlace clínico y que podrían predecir con exactitud el desenlace no solo fisiopatológico, sino funcional y cognitivo. Debido a la gran complejidad y dinamismo de las redes cerebrales funcionales que subyacen en las funciones cognitivas, es improbable que se pueda utilizar un único marcador biológico molecular como criterio de valoración indirecto. Los sistemas de la red funcional cerebral muestran grados elevados de modularidad, redundancia y plasticidad. Estas propiedades permiten la reorganización adaptativa en diversos niveles. Por esta razón, los síntomas cognitivos en la EA aparecen relativamente al final del curso de la enfermedad, aunque los procesos fisiopatológicos subyacentes comiencen varias décadas antes del inicio de la demencia clínica. Un marcador indirecto debe ser capaz de indicar anomalías dinámicas en las redes cerebrales funcionales que sean cognitivamente pertinentes. Una ventaja importante de dichos biomarcadores indirectos sería la capacidad para indicar cambios funcionales sutiles (ventajosos o perjudiciales) independientemente de los procesos de neuroplasticidad interpuestos y adaptativos. Mediante el uso de tales marcadores, los efectos sobre la cognición podrían ser previstos aun después de un período relativamente corto de administración de fármacos activos y antes de iniciar los ensayos clínicos de fase III, que son costosos e implican muchos recursos.

En resumen, la investigación existente indica que la CN puede ser un excelente marcador indirecto gracias a su capacidad para reflejar directamente los estados tempranos de integridad adaptativa y funcional de redes neuronales de gran escala con relevancia cognitiva. Un cúmulo creciente de pruebas indica que enfermedades neurodegenerativas como la EA muestran un patrón de progresión característico que comienza con anomalías puramente funcionales en los primeros estadios presintomáticos, y más adelante, se transforman en un deterioro medible de la integridad funcional tal y como indica la conectividad funcional reducida. Estos cambios pueden ir seguidos de deterioro neurodegenerativo microestructural (medido mediante técnicas de imagen de tensor de difusión, DTI) y el deterioro macroestructural (medido, por ejemplo, mediante RM volumétrica).

Esta secuencia específica de cambios anormales permite aplicar una batería multimodal de diversos métodos de

imagen funcionales y estructurales que podrían mejorar de forma extraordinaria la exactitud y la sensibilidad del diagnóstico temprano y diferencial de los trastornos neurodegenerativos y la demencia.

Puesto que las anomalías en la CN parecen ser distintas en los diversos trastornos psiquiátricos, la CN constituye un posible candidato a biomarcador indirecto, no solo en enfermedades neurodegenerativas, sino en un amplio espectro de otros trastornos psiquiátricos<sup>17</sup>.

Por el momento, se están realizando grandes esfuerzos con estudios multicéntricos nacionales e internacionales, en los que colaboran socios académicos y de la industria, para validar la CN como marcador indirecto. El desarrollo y la validación de la CN como marcador indirecto funcional representarían un verdadero cambio de paradigma conceptual en el diagnóstico neuropsiquiátrico moderno y en el desarrollo de tratamientos<sup>18</sup>.

## Financiación

Este trabajo estuvo en parte subvencionado por LOEWE-programa de coordinación neuronal (para David Prvulovic y Harald Hampel).

## Bibliografía

1. Jaaro-Peled H, Ayhan Y, Pletnikov MV, Sawa A. Review of pathological hallmarks of schizophrenia: comparison of genetic models with patients and nongenetic models. *Schizophr Bull.* 2010;36:301–13.
2. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology.* 2009;73:287–93.
3. Dierks T, Linden DE, Hertel A, Günther T, Lanfermann H, Niesen A, et al. Multimodal imaging of residual function and compensatory resource allocation in cortical atrophy: a case study of parietal lobe function in a patient with Huntington's disease. *Psychiatry Res.* 1999;22:90:67–75.
4. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2000;17:343:450–456.
5. Prvulovic D, Van de Ven V, Sack AT, Maurer K, Linden DE. Functional activation imaging in aging and dementia. *Psychiatry Res.* 2005;30:140:97–113.
6. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:186–98.
7. Bokde AL, López-Bayo P, Meindl T, Pechler S, Born C, Faltraco F, et al. Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. *Brain.* 2006;129:1113–24.
8. Bokde AL, Ewers M, Hampel H. Assessing neuronal networks: understanding Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 2009;89:125–33.
9. Hedden T, Van Dijk KR, Becker JA, Mehta A, Sperling RA, Johnson KA, et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci.* 2009;7:29:12686–94.
10. Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Läger L, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:18760–5.

11. Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:7209–14.
12. Palop JJ, Mucke L. Synaptic depression and aberrant excitatory network activity in Alzheimer's disease: two faces of the same coin? *Neuromolecular Med*. 2010;12:48–55.
13. Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*. 2006;52:155–68.
14. Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:11020–5.
15. Hampel H, Frank R, Broich K, Teipel SJ, Katz RG, Hardy J, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:560–74.
16. Disponible en: <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=499794>.
17. Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci*. 2010;17:4–19.
18. Hampel H, Wilcock G, Andrieu S, Aisen P, Blennow K, Broich K, et al. Biomarkers for Alzheimer's Disease Therapeutic Trials Progress in Neurobiology. In press.