

ALTERACIONES DE LA DEFAULT-MODE NETWORK EN EL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR: CONECTIVIDAD FUNCIONAL, BIOMARCADORES Y ENDOFENOTIPOS

ALTERATIONS OF THE DEFAULT-MODE NETWORK IN BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER: FUNCTIONAL CONNECTIVITY, BIOMARKERS AND ENDOPHENOTYPES

Renzo Lanfranco G.¹ y María Consuelo San Martín M.¹

RESUMEN

La Default-Mode Network es una red neuronal que, a diferencia de muchas otras, aumenta su actividad en momentos de descanso, cuando se realiza introspección, teoría de la mente, evocación de memoria episódica o, simplemente, tareas focalizadas internamente. Se compone de distintas regiones del cerebro que presentan fluctuaciones de baja frecuencia sincronizadas entre sí. Esta red ha sido de gran interés para la psicopatología, ya que numerosas alteraciones en su conectividad han sido asociadas a diversos trastornos y enfermedades, como depresión mayor, trastorno por déficit atencional con hiperactividad, autismo, esquizofrenia (EQZ), enfermedad de Alzheimer y epilepsia. Una nueva línea de investigación se ha enfocado en la relación entre esta red y el trastorno afectivo bipolar en fase maniaca, explorando alteraciones de su conectividad, fallas en su desactivación, características en común con la EQZ, su utilidad como biomarcador y endofenotipos. En este artículo se presenta el estado actual de esta nueva línea de investigación que pone en común la neurofisiología de la default-mode network con la fisiopatología del trastorno bipolar.

Palabras clave: default network, trastorno bipolar, manía, biomarcadores y endofenotipos.

ABSTRACT

The Default-Mode Network is a neural network that, unlike many others, increases its activity at a time of rest, when performing introspection, theory of mind, episodic memory recall, or just with internally focused tasks. Is composed of different brain regions which show synchronized low frequency fluctuations. This network has been of great interest for psychopathology, since numerous changes in connectivity have been associated with various disorders and diseases such as major depression, attention deficit hyperactivity disorder, autism, schizophrenia, Alzheimer's disease and epilepsy. A new line of research is focused on the relationship between this network and bipolar disorder in manic phase,

¹ Laboratorio de Neurociencias Cognitivas y Sociocognición. Facultad de Psicología. Universidad Diego Portales.

Recibido: 1 de abril de 2012.

Aceptado: 1 de mayo de 2012.

exploring changes in its connectivity, flaws in its deactivation, features in common with schizophrenia, its utility as biomarker and endophenotype. This article shows the current status of this new research line that puts together the neurophysiology of the Default-Mode Network with the pathophysiology of bipolar disorder.

Keywords: default network, bipolar disorder, mania, biomarkers, endophenotypes.

Introducción

El descubrimiento y estudio de las redes neuronales de estado en reposo (RSN o Resting State Networks) han aportado enormemente a la comprensión funcional de la neurofisiología de la cognición (1). Entre estas redes, la Default-Mode Network (DMN) ha recibido especial atención (2), ya que ha permitido desarrollar nuevas teorías acerca de cuadros neurológicos como la enfermedad de Alzheimer (3) y los trastornos del espectro autista (4), además de otros trastornos como la depresión mayor (5), EQZ (1) y trastorno por déficit atencional con hiperactividad (6). Recientemente han surgido investigaciones que asocian anomalías en la conectividad funcional de la DMN con el trastorno afectivo bipolar (TAB) y sus variantes. Algunas líneas de investigación se han centrado en el perfil de conectividad en pacientes en episodio maniaco, o con síntomas psicóticos en TAB tipo 1. En este contexto encontramos un intento más reciente que estudia la conectividad de la DMN en parientes de primer grado de estos pacientes, que no presentan problemas en eje I, con la intención de determinar endofenotipos.

En el presente artículo expondremos el estado actual de la investigación que asocia la conectividad de la DMN con el TAB tipo 1. Los estudios son muy recientes y escasos. Sin embargo, sugieren nuevas líneas de investigación para sentar las bases de nuevas maneras de comprender los trastornos de ánimo.

Anatomía y función de la default-mode network

Raichle y cols (2001) descubrieron que ciertas áreas del cerebro, ante tareas cognitivas que implicaban atención sostenida, tendían a disminuir su actividad o desactivarse. Éstas, además, tenderían a aumentar su actividad en estados de reposo o de actividad cognitiva mínima (2). Posteriormente, Greicius y cols (2003) demostraron mediante fMRI que algunas de estas áreas definidas por Raichle y cols, componían una red de conectividad funcional (o coherencia entre nodos), es decir, áreas cerebrales cuya actividad en estado de reposo se encuentra sincronizada en frecuencias bajas sin que necesariamente se definan las conexiones que las unen anatómicamente. Algunas de estas áreas

o nodos de la red son: corteza cingulada posterior (PCC), corteza cingulada anterior ventral (vACC) y regiones prefrontales (7). Posteriormente se descubrieron más regiones que cumplen estas características, incluyendo la sincronización entre corteza prefrontal medial (mPFC), corteza retrosplenial, lóbulo parietal inferior, corteza temporal lateral, formación hipocampal, entre otras (1). Estas regiones son consideradas nodos nucleares de la red. Entre ellos, PCC junto con el precuneo y la corteza prefrontal medial (mPFC) son considerados ejes centrales. En la **tabla 1** se enumeran los principales nodos de la DMN con sus abreviaturas. En la **figura 1** se presenta un modelo de grafo que las

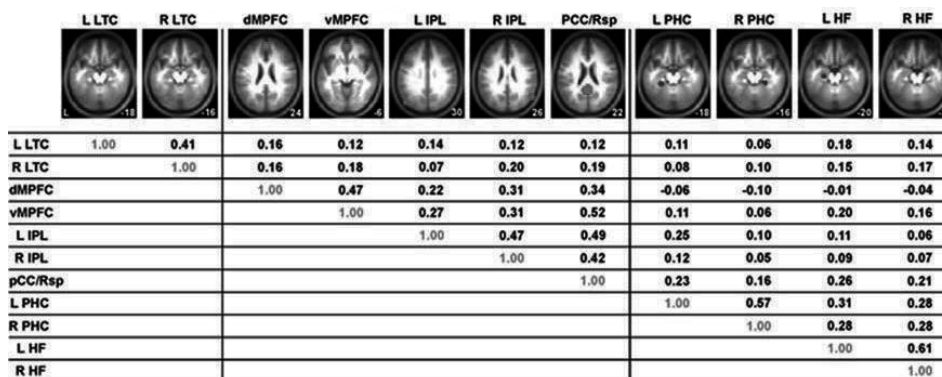
representa, con sus respectivos índices de correlación sincrónica.

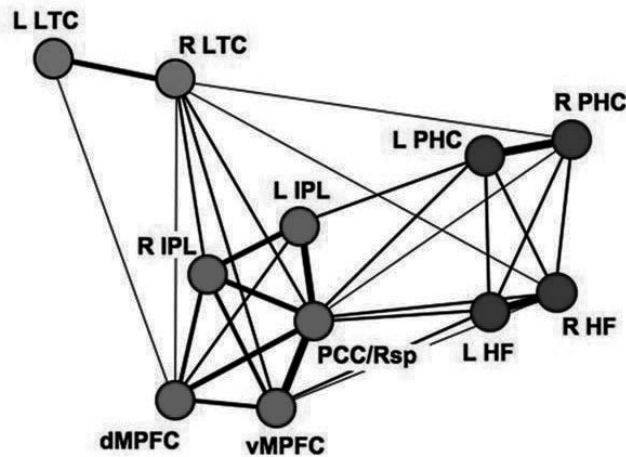
A lo largo de los últimos 10 años, la conectividad de la DMN se ha asociado a múltiples funciones, las cuales, en su mayoría, son de orden cognitivo. Por ejemplo, se han propuesto funciones como pensamientos autorreferenciales, introspección, narrativa interna, self autobiográfico, mentalización, autoproyección, evocación en memoria episódica y teoría de la mente (9). Fair y cols (2008) ya que se preguntaron si la conectividad de esta red mantenía algún orden evolutivo a lo largo de la maduración, ya que es sabido que funciones como teoría de la mente siguen un desarrollo más menos determinado según los estudios en psicología evolutiva. En

Tabla 1: Principales regiones cerebrales que componen la DMN, con sus respectivas abreviaturas en inglés.

Región	Abreviatura
Corteza prefrontal medial ventral	vMPFC
Corteza cingulada posterior/retrosplenial	PCC/Rsp
Lóbulo parietal inferior	IPL
Corteza temporal lateral	LTC
Corteza prefrontal dorsomedial	dMPFC
Formación hipocampal	HP

Figura 1: Correlaciones intrínsecas dentro de la Default Network.





(Arriba) Se enumera la fuerza de las correlaciones funcionales de múltiples regiones que componen la default network. Cada región es mostrada arriba con la fuerza de las correlaciones región-a-región indicadas abajo [valores r fueron computados usando procedimientos idénticos a los de Vicent y cols., 2006 (8)]. Las regiones fueron trazadas sobre el promedio anatómico del grupo participante (Atlas MNI/ICBM152 con coordenadas Z trazadas). (Abajo) Las regiones de la default network se muestran gráficamente descritas con líneas que representan sus fuerzas de correlación. La posición de los nodos se basa en un algoritmo Spring-Embedding que posiciona los nodos correlacionados cerca de otros. La estructura de la default network posee un núcleo set de regiones (gris intermedio: R IPL, L IPL, PCC/Rsp, dMPFC, vMPFC), los cuales se hallan correlacionados entre sí. LTC se encuentra distante porque su correlación con otras estructuras es más débil. El subsistema del lóbulo temporal medial (negro) incluye tanto la formación hipocampal (HF) como la corteza parahipocampal (PHC). Este subsistema se halla correlacionado con ejes clave de la default network, incluyendo PCC/Rsp, vMPFC y IPL. dMPFC se encuentra negativamente correlacionado con el subsistema del lóbulo temporal medial, sugiriendo disociación funcional. Esta visualización gráfico-analítica fue facilitada por Alexander Cohen y Steven Petersen (1). Esta figura fue reproducida con permiso de John Wiley & Sons, Inc.

efecto, entre otros hallazgos encontraron que la conectividad funcional entre PCC, mPFC y regiones parietales laterales se halla presente en adultos, pero ausente en niños de entre 7 y 9 años (9).

Fox y cols (2005) además descubrieron que en personas sanas, cuando la DMN aumentaba su actividad, otras redes vinculadas a procesos atencionales tendían a la desactivación y viceversa. Este hallazgo dio fundamento para estudiar procesos atencionales y determinar redes vinculadas a la saliencia de estímulos (10). Actualmente, por ejemplo, se ha vinculado el trastorno por déficit atencional a una desincronización entre la DMN y las redes vinculadas a procesos atencionales. Posteriormente, Glahn y cols (2010) determinaron que los genes que definen la densidad de la materia gris y la conectividad funcional de estos nodos son distintos (11), desvin-

culando la genética de la conectividad funcional de la DMN de la genética que determina su histología. La importancia de dicho estudio radica en que permite fundamentar la conectividad funcional como medida para encontrar nuevos endofenotipos para afecciones neurológicas y psiquiátricas, ya que la genética de los nodos es distinta a la genética de su interconectividad.

Alteraciones de la dmn en el trastorno afectivo bipolar: conectividad, manía, biomarcadores y endofenotipos

El interés en investigar la DMN asociada a trastornos del ánimo, en primer lugar, surgió del descubrimiento de su rol en la modulación atencional de la saliencia emocional y los pensamientos autorreferentes. Si bien la investigación en conectividad funcional de la DMN vinculada a depresión

unipolar se ha centrado principalmente en su asociación con el surgimiento y mantenimiento de las rumiaciones (5), los estudios en TAB se han focalizado principalmente en anomalías en la red, tanto en estado de reposo (activación) como frente a desempeño de tareas (desactivación), comparando la conectividad de la red entre pacientes esquizofrénicos y bipolares en episodio maniaco, incluyendo familiares de primer grado que no poseen diagnóstico en eje I. En este último caso, además de detectar anomalías asociadas al trastorno, se busca descubrir endofenotipos de conectividad funcional (12), interés que también ha surgido en estudios de DMN asociado a enfermedad de Alzheimer (12). Sin embargo, la naturaleza dual del trastorno (depresión-manía) presenta una constante dificultad para esta joven línea de investigación en trastornos del ánimo y neurociencia.

Conectividad de DMN en TAB y manía

Öngür y cols (2010) estudiaron las características espacio-temporales de la DMN en pacientes agudos (TAB y EQZ), haciendo uso de ICA (i.e. análisis de componentes independientes) en fMRI, para así detectar señales y determinar sus fuentes independientes. El paradigma experimental consistió en solicitar a los participantes que “se mantuvieran despiertos y no pensarán particularmente en nada” mientras se encontraran dentro del fMRI. A través de ICA produjeron mapas espaciales de componentes entre los voxels que contribuían con mayor fuerza, con similar curso temporal en la señal BOLD (i.e. señal dependiente de niveles de oxígeno en sangre). Identificaron mPFC como una región de la DMN con anomalías tanto en TAB como en EQZ. Además, sus hallazgos convergieron con la evidencia anterior respecto a DMN: las oscilaciones espontáneas en circuitos neuronales a gran escala mantienen un funcionamiento anormal en condiciones psiquiátricas (14). En el caso específico del TAB, se vio coherencia reducida entre numerosos nodos de la DMN, incluyendo hipocampo, giro fusiforme y

puente, además de reclutamiento anormal de la región pontina, parietal lateral y porción occipital. Por otro lado, estos pacientes presentaron una alta coherencia en la actividad de la corteza visual primaria (V1).

De los pacientes con TAB, quienes habían sido hospitalizados por manía aguda presentaron anomalías en nodos clave del sistema límbico (mPFC e hipocampo). También se observó reducción en la coherencia de regiones límbicas y aumento en la coherencia de otras regiones corticales, lo cual se ha asociado a un desregulamiento en el procesamiento emocional y a un aumento en las actividades dirigidas a metas. Respecto a los hallazgos mencionados anteriormente, se han asociado las anomalías de regiones parietales de la DMN a la aparición de episodios maníacos por daños de la misma región cortical (15). En el mismo sentido, la alta coherencia en V1 para pacientes con TAB en manía aguda podría relacionarse con hallazgos previos que indican anomalías en el procesamiento visual en TAB (16).

Öngür y cols (2010) también realizaron un análisis exploratorio del curso temporal de la señal BOLD asociada a oscilaciones espontáneas en DMN. Estas oscilaciones configuran una característica principal de las redes neuronales, respaldando la representación y consolidación de la información (17). Los pacientes con TAB presentaron oscilaciones de baja frecuencia desreguladas, sugiriendo anomalías significativas en la circuitería neuronal subyacente, además de aumento en el ruido de la red. Un hallazgo particularmente importante consiste en que estos pacientes presentaron disminución de poder en oscilaciones de baja frecuencia (< 0,1 Hz) y aumento en oscilaciones de alta frecuencia (> 0,1 Hz) (14).

Fallas en desactivación de DMN en episodios maníacos

Pomarol-Clotet y cols (2011) estudiaron la conectividad de la DMN asociada al TAB desde un enfoque distinto, ya que

se centraron en las desactivaciones de la red. Como se mencionó anteriormente, la principal característica neurofisiológica de la DMN consiste en ser un conjunto de regiones cerebrales (cuyos ejes son PCC y mPFC) que aumentan su actividad cuando el sujeto se encuentra en descanso o realizando ciertas actividades cognitivas de carga leve no dirigidas externamente, y que disminuyen su actividad cuando el sujeto lleva a cabo ciertos tipos de tareas cognitivas dirigidas externamente (1). En dicha investigación se sometió a pacientes en episodio maniaco a una tarea de memoria de trabajo (n-back test), en la cual debían indicar el número de repeticiones de un estímulo visual específico, el que era presentado en una pantalla entre otros estímulos visuales distractores. Para análisis posteriores, se aplicó también el Young Mania Rating Scale (YMRS). El análisis mediante fMRI se hizo midiendo señal BOLD en regiones de interés (ROI) determinadas a priori (18).

Como era de esperarse, los pacientes en episodio maniaco, a diferencia de las personas que no presentan trastorno mental, rindieron significativamente peor en la tarea de memoria de trabajo. En las mediciones de regiones de la DMN mediante fMRI, áreas como mPFC y PCC tendieron a desactivarse ante la tarea cognitiva mencionada. Por el contrario, este patrón de desactivación fue mucho más débil en el grupo de pacientes maníacos. El grupo de personas sanas, por contraparte, también mostró una tendencia a la desactivación en polos temporales bilaterales, amígdala (que no es parte de la DMN), hipocampo y región parahipocampal. El grupo experimental no presentó esta desactivación. En términos generales, los pacientes maníacos presentaron disfunciones en la desactivación de la DMN frente a la tarea de memoria de trabajo (18). No hubo correlación entre puntuación en YMRS, dosis farmacológica y registros en clústers en fMRI.

Los hallazgos de Pomarol-Clotet y cols localizan el nodo anterior a la línea media de la DMN como disfuncional y con fallas

en el patrón de desactivación que normalmente debería verse al realizar una tarea cognitiva, como de memoria de trabajo. Dicho descubrimiento se suma a los hallazgos más antiguos referentes a la activación prefrontal reducida durante tareas cognitivas (19). Cabe destacar que la falla recién mencionada puede generalizarse a gran parte de la corteza prefrontal dorso-lateral (DLPFC). Si bien este estudio no descubrió alteraciones directas en la conectividad funcional de la DMN, sí mostró disfunciones en porciones de la misma red frente a una tarea cognitiva que normalmente debería haber mostrado desactivación.

Los hallazgos de Pomarol-Clotet y cols permiten comenzar a entender la falla en la supresión de la actividad de la amígdala cuando el paciente maniaco debe cambiar su foco atencional hacia tareas dirigidas externamente.

Biomarcadores en TAB: Redes neuronales intrínsecas, mapas espaciales y conectomas

Una de las primeras experiencias en la búsqueda de biomarcadores mediante DMN fue llevada a cabo por Calhoun y cols (2008), quienes extrajeron mapas del lóbulo temporal y la DMN mediante fMRI durante el desempeño de una tarea de oddball auditivo, distinguiendo tres grupos: TAB I, EQZ y controles sanos. Mediante ICA separaron espacialmente las redes con sus marcas temporales; calcularon espacialmente los modos cerebrales independientes y seleccionaron el lóbulo temporal y la DMN de cada participante.

Las interrogantes acerca de si existen alteraciones en la DMN que pudiesen servir de biomarcadores para el TAB surgieron de hallazgos previos que mostraron anomalías en vPFC, estriado ventral (núcleo accumbens) y regiones límbicas en TAB (20), además de evidencia de disminución de amplitud en P300 durante una tarea de oddball auditivo (21), reducción de volumen en lóbulo temporal (22) y, en

general, áreas parietales y regiones cinguladas (23). Los investigadores no descubrieron diferencias conductuales en la tarea de oddball entre EQZ y TAB. Sin embargo, los controles sanos respondieron levemente más rápido ante la presencia del estímulo auditivo que los dos grupos de estudio. Respecto a mapas de DMN, mientras los controles mostraron disminución en áreas frontales laterales y parietales, el grupo con TAB no presentó estos cambios. Por otro lado, mientras EQZ y TAB exhibieron un aumento moderado en PCC y lóbulo parietal bilateral, los sujetos controles mostraron cambios máximos en estas regiones. Acerca del lóbulo temporal, su actividad aumentó en respuesta al estímulo auditivo de la tarea; el grupo control mostró la mayor respuesta, seguido por el grupo con TAB y finalmente el grupo con EQZ. En el caso de la DMN, los componentes medidos mostraron disminución frente a la tarea ejecutada, la cual fue más marcada por el grupo de controles sanos. En tanto, TAB y EQZ mostraron reducciones similares pero atenuadas (24).

Calhoun y cols (2008) también determinaron mapas espaciales para el lóbulo temporal y la DMN con el objetivo de que éstos pudiesen discriminar entre los tres grupos. Su algoritmo de clasificación computó la distancia euclidiana de los mapas de lóbulo temporal y DMN, comparando con un mapa de representación del grupo control. Los resultados mostraron alta sensibilidad (90%) y especificidad (95%). Los controles fueron clasificados correctamente el 95% de las veces; EQZ, 92%, y TAB, 83%, lo cual sugiere el uso de mapas espaciales para lóbulo temporal y DMN como biomarcadores útiles en comparación a otros propuestos anteriormente (24). Cualitativamente, el uso de DMN mostró ser levemente más útil para distinguir TAB, mientras que el lóbulo temporal mostró ser más útil para distinguir EQZ. Ello adquiere sentido al considerar la evidencia previa que asocia el TAB con regiones cingulares afectadas, mientras que en EQZ el giro temporal superior ha mostrado mayor afección (24).

Calhoun y cols (2012), sustentándose en el conocimiento de que el 60% de los pacientes con TAB tipo 1 tiene características psicóticas (25) y que tanto EQZ como TAB presentan déficits neurocognitivos (26), junto con genes de riesgo similares (27) y co-ocurrencia entre parientes (28), plantearon un estudio más amplio que los anteriores: investigar cinco redes neuronales intrínsecas: DMN, red atencional frontoparietal, red de control ejecutivo (o red de saliencia), lóbulo temporal bilateral y cortezas motoras. A través de fMRI compararon pacientes con EQZ y TAB, además de sanos, utilizando ICA para determinar estructuras espacio-temporales. Luego de determinar las redes neuronales intrínsecas, evaluaron parámetros como mapas espaciales, espectros y conectividad funcional. Los registros fueron hechos mientras los sujetos eran sometidos a una tarea de oddball auditivo, en la cual se les presentaba un estímulo frente al que debían presionar rápidamente un botón; mientras que cuando se les presentaba dos, no debían responder (29). Conductualmente, el grupo control reaccionó más rápido, seguido por los pacientes bipolares y, finalmente, por los pacientes esquizofrénicos. Los análisis determinaron tres grupos de redes neuronales: modo por defecto, que se destacó por ser modulado significativamente y negativamente por el estímulo (DMN, corteza cingulada posterior, red parietal izquierda), frontal (dos redes en lóbulo frontal y DLPFC) y de componentes temporales (lóbulo temporal bilateral, giro temporal superior, ínsula y ACC).

Posteriormente, Calhoun y cols (2012) hallaron anomalías estructurales y funcionales en el giro temporal superior, lo cual es consistente con investigaciones anteriores. Esta anomalía ha demostrado correlacionar con la severidad de los síntomas psicóticos en EQZ, específicamente con alucinaciones auditivas y alteraciones en el pensamiento, lo cual también es aplicable al TAB, pero en menor medida. Respecto a subcomponentes de la DMN, se vio diferencias entre EQZ

y TAB, con variaciones en la activación en estado de reposo como en sus patrones de conectividad. En redes frontales se halló déficits en la activación de DLPFC, región que juega un rol importante en la integración de información sensorial y mnemónica, función ejecutiva, planificación y regulación de función cognitiva y acción (29). Los investigadores hipotetizan que esta región podría relacionarse con factores de riesgo y mecanismos compartidos para ambos trastornos. Y en lo que respecta a conectividad funcional de la DMN, los pacientes bipolares, en comparación al grupo control, presentaron alteraciones en la conectividad entre la porción posterior de la DMN y la red intrínseca visual derecha, al mismo tiempo que entre la porción anterior de la DMN y la red intrínseca parietal derecha. El grupo de pacientes con TAB también mostró cambios prominentes en regiones de prefrontales y ventromediales de la DMN (29).

Estos hallazgos, más los mencionados anteriormente, sugieren que en el TAB la modulación prefrontal de regiones subcorticales y estructuras temporales mediales (en red límbica anterior, como amígdala, estriado anterior y tálamo), se encuentra disminuida, resultando en una desregulación del ánimo (29, 30). El hecho de que numerosas alteraciones de la DMN se hayan visto tanto para EQZ como para TAB, apoya la hipótesis de que la DMN asume el rol de centinela, monitoreando el ambiente externo, además de sustentar los procesos cognitivos enfocados internamente que surgen de sistemas mnemónicos. Las diferencias entre alteraciones espectrales de DMN entre EQZ y TAB no fueron significativas. Finalmente, los autores proponen estos hallazgos como sugerencias a futuro para desarrollar biomarcadores para el diagnóstico (29).

Endofenotipos en conectividad de DMN en TAB

Glahn y cols (2010) demostraron que los genes asociados al volumen de sustancia gris de las regiones de la DMN no

determinaban la conectividad funcional entre estas regiones; existen otros genes que determinan esta propiedad (11). Ello plantea una pregunta en lo que respecta a la relación entre la conectividad de la DMN y la fisiopatología de ciertos trastornos mentales: si existen factores genéticos asociados al TAB, podríamos anticipar el deterioro específico del trastorno y la función cerebral aberrante a través de biomarcadores, además de determinar endofenotipos estudiando la coherencia de la DMN en parientes sanos de primer grado de pacientes con TAB, entendiendo endofenotipo como medidas operacionalizadas, heredables y asociadas a rasgos biológicos de una enfermedad, cosegregadas en la familia y sobrerrepresentadas en familiares sanos del paciente, comparado con la población general (31). Como los genes de riesgo se hallan necesariamente presentes en los familiares no afectados, uno espera que también exhiban alguna de las disfunciones neurofisiológicas del trastorno.

Meda y cols (2012) propusieron un diseño experimental con el objetivo de determinar perfiles comunes de conectividad funcional en EQZ y TAB, además de determinar qué anormalidades ocurren en sus familiares cercanos. Para ello investigaron mediante ICA distintas redes de estado en descanso (RSN). Extrajeron 16 circuitos neuronales sustentados en fluctuaciones hemodinámicas espontáneas de baja frecuencia, las cuales corresponden a RSN. Entre las funciones específicas están: percepción visual y procesamiento visual de alto orden, teoría de la mente y cognición social, evocación en memoria episódica, procesamiento interoceptivo, control cognitivo y motor, etc (12). Debido al riesgo genético común que tienen la EQZ y el TAB, los investigadores hipotetizaron conexiones afectadas en común, siendo la principal: entre red fronto-occipital y DMN anterior/red prefrontal. Ello sugiere que esta red juega un rol común en psicosis, compartiendo una similar vulnerabilidad genética. Esta conectividad reducida fue mayor en EQZ que en TAB (12). A modo general, las redes afectadas suelen ser

asociadas con procesamientos autorreferenciales, atención ejecutiva, orientación y procesamiento Top-Down dirigido a metas, funciones que suelen estar comprometidas tanto en EQZ como en TAB.

Otro hallazgo interesante y único para TAB, en el orden de la conectividad funcional, fue el incremento de coherencia de regiones límbicas y paralímbicas con otras regiones que regulan el ánimo (cingulado subgenual, corteza prefrontal ventrolateral, corteza orbitofrontal e ínsula). Esta red se asocia a regulación y expresión emocional, además de memoria. Las redes meso/paralímbica y frontotemporal/paralímbica, en el caso del grupo con TAB, mostró que se correlacionan significativamente con los puntajes negativos del Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), mientras que las redes fronto/occipital y DMN anterior/Prefrontal, con puntajes positivos y generales en EQZ.

La búsqueda de endofenotipos de conectividad de las RSN halló alteraciones (reducciones) significativas en la conectividad funcional de las redes fronto/occipital y DMN anterior/prefrontal (12), lo cual puede ser esperable si se considera que las regiones de la DMN se hallan ricamente conectadas con otras áreas corticales prefrontales vinculadas a la regulación emocional, cognición social y retroalimentación vinculada a recompensa (32). También la red meso/paralímbica con sensoriomotora presentó alteraciones.

Discusión

Distintas regiones de la DMN han sido asociadas a funciones psicológicas muy vinculadas al self, pensamientos autorreferenciales, teoría de la mente, evocación mnésica, regulación emocional, entre muchas otras (1). Su descubrimiento ha suscitado incontables preguntas y hallazgos acerca de la relación entre las alteraciones en su conectividad, entre otras variables, y la fisiopatología de trastornos mentales y enfermedades neurológicas. En algunas afecciones como la enfermedad de Alzhei-

mer, la DMN cuenta con un rol protagónico (13). En otros cuadros, como el trastorno por déficit atencional con hiperactividad, los hallazgos en DMN han permitido bosquejar nuevas hipótesis para la comprensión neurocognitiva del trastorno. Sin embargo, en trastornos del ánimo la investigación es aún escasa, centrándose ésta fundamentalmente en los episodios depresivos y rumiaciones (5). En TAB además existen otras dificultades, como la naturaleza dual del cuadro (depresión-manía) y complicaciones de carácter técnico, como por ejemplo la no viabilidad de hacer registros en fMRI en pacientes maniacos muy severos (14). Otras dificultades surgen en la interpretación de los datos al considerar que la farmacoterapia suele ser distinta en cada paciente participante.

Si bien los estudios en neurofisiología de la DMN asociada a TAB son escasos, éstos se presentan como una línea de investigación emergente. Como se expuso en este artículo, los hallazgos muestran potencia para poder entender alteraciones en el control emocional, surgimiento de síntomas psicóticos en común para EQZ y TAB, alteraciones en procesamiento visual, además de la propuesta de biomarcadores y endofenotipos. También, anomalías en la frecuencia de las oscilaciones espontáneas y presencia excesiva de ruido pueden reflejar disrupciones en la DMN, la cual también regula el cambio de foco atencional interno-externo (33). Ello podría dar luces para nuevas investigaciones respecto al surgimiento de ideas paranoides en episodios maniacos.

Estudios como el llevado a cabo por Öngür y cols aportan al conocimiento de la DMN frontal al hallar reclutamiento anormal de la corteza parietal (característica que correlaciona directamente con la severidad del episodio maniaco), anomalías en mPFC ventral y oscilaciones de alta frecuencia en la señal BOLD en el circuito global, ambas características asociadas a pacientes con TAB. Sin embargo, no logran discriminar satisfactoriamente la asociación entre estas anomalías y

la sintomatología del TAB. Por otro lado, el paradigma experimental efectuado por Pomarol-Clotet permite responder dicha interrogante al centrarse en un aspecto más específico de la DMN: la tendencia a la desactivación de ésta frente a tareas cognitivas. Anomalías en los procesos de desactivación de la DMN frente a estímulos salientes pueden sugerir, nuevamente, fallas en el cambio de foco atencional, interrupción de procesos cognitivos y control de impulsos. Pomarol-Clotet y cols hallaron, además de una activación prefrontal reducida, fallas en estos procesos de desactivación sugiriendo dificultades en los pacientes para hacer un cambio atencional de una focalización interna a externa, lo cual podría encontrarse asociado a fallas en la modulación contextual de la expresión emocional.

En el caso de la búsqueda de biomarcadores, Calhoun y cols (2008) determinaron mapas espacio-temporales en lóbulo temporal y DMN, mediante los cuales lograron discriminar con alta sensibilidad y especificidad a pacientes con TAB de pacientes con EQZ y controles sanos, demostrando que el uso de redes neuronales hemodinámicas puede tener un futuro prometedor a la hora de determinar biomarcadores.

Posteriormente, Calhoun y cols (2012) hallaron cambios prominentes en regiones de la DMN prefrontales y ventromediales, además de diferencias en anticorrelaciones entre áreas parietales izquierdas y DLPFC entre TAB y EQZ, hallándose una diferencia mucho mayor entre TAB y personas sanas. También hubo diferencias específicas en conectividad de DMN, coincidentes con la evidencia de otras investigaciones. Este trabajo fue mayor al anterior, pues incluyó cinco RSN.

Respecto a la búsqueda de endofenotipos, Meda y cols (2012) examinaron la conectividad funcional de pacientes con TAB, EQZ, parientes de primer grado de ambos grupos, y controles sanos. Alteraciones en la conectividad funcional de redes fronto/occipital con DMN anterior/prefrontal

y meso/paralímbica con sensoriomotora fueron distintivas y únicas para el grupo de parientes de primer grado de pacientes con TAB.

En conclusión, la investigación en conectividad de la DMN presenta una nueva oportunidad para conocer los fundamentos neurobiológicos de numerosos síntomas asociados al TAB, incluyendo su gran intersección con EQZ. Respuestas neurofisiológicas alteradas en la DMN, como las fallas en desactivaciones ante tareas cognitivas, pueden aportar a este mismo objetivo. También, el estudio de esta red junto con otras RSN han demostrado gran utilidad a la hora de determinar biomarcadores y endofenotipos asociados al TAB. Sin embargo, esta línea de investigación es relativamente nueva, pues gran parte de sus publicaciones asociadas se han originado entre el año 2011 y el presente.

Bibliografía

1. Buckner R, Andrews-Hanna J, Schacter D. The brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1124: 1-38.
2. Raichle M, MacLeod AM, Snyder A, Powers W, Gusnard D, Shulman G. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 676-682.
3. Hafkemeijer A, van der Grond J, Rombouts S, et al. Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1822: 431-41.
4. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode subnetworks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage* 2010; 53: 247-56.
5. Lanfranco R. Alteraciones de la conectividad funcional de la Default-Mode Network en la depresión mayor: una breve mirada a la actividad intrínseca del cerebro. *Trastornos del Ánimo* 2011; 7: 138-47.
6. Bush G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 278-300.

7. Greicius M, Krasnow B, Reiss A, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad U S A* 2003; 100: 253-8.
8. Vincent JL, Snyder AZ, Fox MD, Shannon BJ, Andrews JR, et al. Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J Neurophysiol* 2006; 96: 3517-31.
9. Fair D, Cohen A, Dosenbach N, Church J, Miezin F, Barch D, et al. The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad U S A* 2008; 105: 4028-32.
10. Fox M, Snyder A, Vincent J, Corbetta M, Van Essen D, Raichle M. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 9673-8.
11. Glahn DC, Winkler AM, Kochunov P, Almasy L, Duggirala R, Carless MA, et al. Genetic control over the resting brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1223-8.
12. Meda SA, Gill A, Stevens MC, Lorenzoni RP, Glahn DC, Calhoun VD, et al. Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 881-9.
13. Lanfranco R, Manríquez P, Avello L, Canales-Johnson A. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Rev Med Chil* 2012 [In Press].
14. Öngür D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 183: 59-68.
15. Fenn D, George K. Post-stroke mania late in life involving the left hemisphere. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 598-600.
16. Chen Y, Levy DL, Sheremata S, Holzman PS. Bipolar and schizophrenic patients differ in patterns of visual motion discrimination. *Schizophr Res* 2006; 88: 208-16.
17. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004; 304: 1926-9.
18. Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, et al. Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry* 2011; doi: 10.3109/15622975.2011.573808
19. Mazzola-Pomietto P, Kaladajian A, Azorin JM, Anton JL, Jeanningros R. Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 432-41.
20. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatr* 2003; 60: 601-9.
21. O'Donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2004; 53: 44-55.
22. Strakowski SM, Del Bello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatr* 1999; 56: 254-60.
23. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatr* 2006; 60: 93-105.
24. Calhoun VD, Maciejewski PK, Pearlson GD, Kiehl KA. Temporal lobe and "Default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 1265-75.
25. Goes ES, Zandi PP, Miao K, McMahon FJ, Steele J, Willour VL, et al. Mood-incongruent psychotic features in bipolar disorder: familial aggregation and suggestive linkage to 2p11q14 and 13q21-23. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 236-47.
26. Glahn DC, Robinson JL, Tordesillas-Gutiérrez D, Monkul ES, Holmes MK, Green MJ, et al. Fronto-temporal dysregulation in asymptomatic bipolar 1 patients: a paired associate functional MRI study. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1041-51.
27. Bahn S. Gene expression in bipolar disorder and schizophrenia: new approaches to old problems. *Bipolar Disord* 2002; 4: 70-2.

28. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373: 234-9.
29. Calhoun VD, Sui J, Kiehl K, Turner J, Allen E, Pearlson G. Exploring the psychosis functional connectome: aberrant intrinsic networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Front Psychiatry* 2012; doi: 10.3389/fpsy.2011.00075.
30. Strakowski SM, Del Bello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 105-16.
31. Pearlson GD, Folley BS. Endophenotypes, dimensions, risks: Is psychosis analogous to common inherited medical illnesses? *Clin EEG Neurosci* 2008; 39: 73-7.
32. Adler CM, Del Bello MP, Strakowski SM. Brain network dysfunction in bipolar disorder. *CNS Spectr* 2006; 11: 312-20.
33. Raichle M. Two views of brain function. *Trends in Cogn Sci* 2010; 14: 180-90.

Correspondencia:
renzo.lanfranco@ug.uchile.cl