

**PROYECTO DE TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO DE LOS CAMBIOS REGIONALES  
EN EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL  
MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN  
DE FOTÓN SIMPLE Y SU CORRELACIÓN  
NEUROPSICOLÓGICA EN EL  
TRASTORNO BIPOLAR**

DEPARTAMENT DE PSIQUIATRIA I PSICOBIOLOGIA CLÍNICA  
UNITAT DE PSIQUIATRIA I PSICOLOGIA MÈDICA.  
FACULTAT DE MEDICINA  
**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**DOCTORANDO**  
ANTONIO BENABARRE HERNÁNDEZ

**DIRECTORES DE TESIS**  
Dr. EDUARD VIETA I PASCUAL  
Prof. MANUEL VALDÉS MIYAR

**PROGRAMA DE DOCTORADO**

RECERCA I CLÍNICA DELS TRASTORNS MENTALS  
*BIENNI 1998-2000*

“Als meus pares, Francesc i Joana”

"Si la Psiquiatría estaba saturada de palabras y falta de comprobaciones experimentales y continua siendo así, ello ha obligado a buscar recursos en planteamientos teóricos allí donde han demostrado solvencia, en la Psicología, en la Biología o en otras áreas del conocimiento."

(Valdés, 1974; Valdés, 1988)

"La ciencia más útil es aquella cuyo fruto es más comunicable."

(Leonardo da Vinci 1452-1519)

# AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Eduard Vieta, coordinador de investigación del *Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia* del *Hospital Clínic de Barcelona* y codirector de esta Tesis, por su extraordinario talento, entusiasmo científico y maestrazgo. Por su contribución en mi formación como médico psiquiatra y por sus interesantes y valiosas sugerencias a lo largo de la dirección de esta Tesis Doctoral.

Al Profesor Manuel Valdés, director del *Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia* y también codirector de esta Tesis. Su interés y constante apoyo a la investigación en el ámbito de la Psiquiatría Biológica ha constituido un importante estímulo para muchos de nosotros.

A Esteve Cirera i Costa, ex – Jefe de la *Sots Divisió de Psiquiatria i Psicologia* del *Hospital Clínic de Barcelona*. Muchos le debemos un especial agradecimiento. Por su constante apoyo, confianza y buenas orientaciones.

Al Doctor Francisco Lomeña Caballero, consultor del *Servicio de Medicina Nuclear* del *Hospital Clínic de Barcelona*, por su inestimable colaboración en esta Tesis Doctoral. Su profundo conocimiento de la neuroimagen funcional y, en particular, del SPECT cerebral, ha hecho posible esta Tesis.

Al Doctor Miquel Bernardo, consultor y coordinador de hospitalización del *Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia* del *Hospital Clínic de Barcelona*, por sus orientaciones científicas al ser un psiquiatra de referencia en la neuroimagen en psiquiatría y uno de los progenitores del equipo de “Psiquiatría Nuclear” del *Hospital Clínic de Barcelona* conjuntamente con los Doctores Eduard Parellada, Ana María Catafau y Francisco Lomeña.

Al Profesor Cristobal Gastó, coordinador del *Centro de Salud Mental “Esquerra de l’Eixample”* y consultor del *Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia* del *Hospital*

*Clínic de Barcelona*, por haber permitido visitar e incluir en el estudio algunos de sus pacientes.

Al Doctor Joaquín Pujol, consultor senior del *Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia* del *Hospital Clínic de Barcelona*, en agradecimiento por la transmisión de sus conocimientos clínicos.

A Anabel Martínez-Aràn, becaria de la *Guia Clínica de Trastorns Bipolars* del *Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia*, por su inestimable ayuda en las evaluaciones neuropsicológicas de los pacientes.

A Francisco Martín, por su paciencia y apoyo desde el Servicio de Medicina Nuclear, del *Hospital Clínic de Barcelona*.

Al equipo de psicólogos, becarios de la *Guia Clínica de Trastorns Bipolars* del *Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia*: Francesc Colom, María Reinares y Carla Torrent, por su amistad, su apoyo científico y asistencial. También a Mercè Comes, enfermera de la *Guia Clínica de Trastorns Bipolars*.

A todos mis pacientes y voluntarios que participaron de forma desinteresada en nuestros estudios.

A todos los compañeros, médicos y psicólogos, residentes, administrativos y personal técnico del *Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia*, por su apoyo.

Al *Hospital Clínic de Barcelona*, por la concesión de la Beca de Investigación, Premio Fin de Residencia (2000) y por la confianza depositada en el proyecto presentado por el doctorando, que constituyó el embrión de la presente Tesis Doctoral.

A la *Universitat de Barcelona* y concretamente a la *Fundació Pere Pons*, por la concesión de una beca y por el estímulo que ello supone para la investigación.

*Al Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la concesión de una beca del Fondo de Investigación Sanitaria, que permitió la viabilidad económica de esta Tesis Doctoral (FIS N° 00/1069).*

A todos ellos y a muchos más que sin haber sido citados han hecho posible este modesto trabajo, mi gratitud y estima.

## **1. RESUMEN**

### **PROYECTO DE TESIS DOCTORAL**

DEPARTAMENT DE PSIQUIATRIA I PSICOBIOLOGIA CLÍNICA

UNITAT DE PSIQUIATRIA I PSICOLOGIA MÈDICA.

**FACULTAT DE MEDICINA**

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

### **PROGRAMA DE DOCTORADO**

RECERCA I CLÍNICA DELS TRASTORNS MENTALS

BIENNI 1998-2000

### **TÍTULO**

ESTUDIO DE LOS CAMBIOS REGIONALES EN EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL  
MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN SIMPLE Y SU CORRELACIÓN  
NEUROPSICOLÓGICA EN EL TRASTORNO BIPOLAR

### **DOCTORANDO**

ANTONIO BENABARRE HERNÁNDEZ

### **DIRECTORES DE TESIS**

Dr. EDUARD VIETA I PASCUAL

Prof. MANUEL VALDÉS MIYAR

## 2. ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	RESUMEN.....	7
2.	ÍNDICE DE CONTENIDOS .....	8
3.	LISTADO DE ABREVIATURAS.....	11
4.	INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA .....	14
4.1.	EL TRASTORNO BIPOLAR.....	14
4.1.1.	<i>Características generales de la enfermedad.....</i>	14
4.2.	LA NEUROIMAGEN .....	19
4.2.1.	<i>La neuroimagen estructural .....</i>	20
4.2.2.	<i>La neuroimagen funcional.....</i>	20
4.3.	LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL.....	21
4.3.1.	<i>Descripción de las técnicas de neuroimagen estructural .....</i>	21
4.3.2.	<i>Hallazgos a partir de las técnicas de neuroimagen estructural .....</i>	22
4.4.	LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL .....	37
4.4.1.	<i>Descripción de las técnicas de neuroimagen funcional.....</i>	37
4.4.2.	<i>Hallazgos a partir de las técnicas de neuroimagen funcional.....</i>	40
4.5.	LA NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN SUJETOS SANOS .....	43
4.5.1.	<i>El desarrollo ontogenético emocional del cerebro humano.....</i>	43
4.5.2.	<i>Emociones generadas interna o externamente .....</i>	44
4.5.3.	<i>Emociones positivas y negativas .....</i>	45
4.5.4.	<i>La neuroimagen de las expresiones faciales de tristeza e ira.....</i>	46
4.6.	LA NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN PACIENTES BIPOLARES.....	48
4.7.	LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA .....	64
4.8.	ESTUDIOS DE LA FUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN EL TRASTORNO BIPOLAR ...	64
4.8.1.	<i>Introducción .....</i>	64
4.8.2.	<i>Funciones cognitivas y trastorno bipolar.....</i>	67
5.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	71
5.1.	UTILIDAD DEL ESTUDIO DE CORRELACIONES ENTRE EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL Y LA FUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA .....	71
5.2.	APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRACTICA PREVISIBLE DE LOS RESULTADOS EN EL AREA DE SALUD.....	71
6.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	73
6.1.	HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....	73
6.2.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	74
6.2.1.	<i>Objetivo principal.....</i>	74
6.2.2.	<i>Objetivo secundario.....</i>	74
7.	METODOLOGÍA .....	75
7.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	75
7.2.	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	75
7.2.1.	<i>Cohorte de pacientes .....</i>	75
7.2.2.	<i>Cohorte de sujetos controles .....</i>	76
7.2.3.	<i>Tamaño muestral .....</i>	76
7.3.	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	76
7.3.1.	<i>Comité Ético de Investigación Clínica .....</i>	76
7.3.2.	<i>Solicitud del consentimiento informado por parte del paciente .....</i>	76
7.3.3.	<i>Valoración del riesgo para el paciente.....</i>	77
7.4.	DATOS DE REFERENCIA DE LA UNIDAD.....	78
7.5.	VARIABLES DEL ESTUDIO .....	78



7.5.1.	<i>Variables demográficas</i> .....	79
7.5.2.	<i>Variables de curso clínico</i> .....	79
7.5.3.	<i>Estudio de neuroimagen funcional</i> .....	79
7.5.4.	<i>Estudio neuropsicológico</i> .....	80
7.6.	RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS.....	81
7.6.1.	<i>Programación de la recogida de datos</i> .....	81
7.6.2.	<i>Análisis de resultados</i> .....	85
7.7.	DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	88
7.8.	ETAPAS DE DESARROLLO.....	89
7.8.1.	<i>Primer año</i> .....	89
7.8.2.	<i>Segundo año</i> .....	90
<b>8.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>91</b>
8.1.	DESVIACIONES DEL PROTOCOLO.....	91
8.2.	DESCRIPCIÓN DE LAS COHORTES DEL ESTUDIO.....	92
8.2.1.	<i>Descripción de la muestra de pacientes reclutados y evaluables</i> .....	92
8.2.2.	<i>Características sociodemográficas de la muestra</i> .....	93
8.3.	DESCRIPCIÓN DEL ESTADO CLÍNICO.....	95
8.3.1.	<i>Características clínicas de la muestra</i> .....	95
8.3.2.	<i>Evaluación del estado clínico mediante escalas de valoración clínica</i> .....	96
8.4.	DESCRIPCIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS.....	98
8.4.1.	<i>Descripción de las funciones cognitivas según episodio actual</i> .....	98
8.4.2.	<i>Descripción de las funciones cognitivas según diagnóstico</i> .....	107
8.5.	DESCRIPCIÓN DE LAS IMÁGENES OBTENIDAS.....	112
8.5.1.	<i>Descripción de las imágenes obtenidas según episodio actual</i> .....	112
8.5.2.	<i>Análisis ANCOVA de las imágenes obtenidas según episodio actual ajustando la edad y el tiempo de evolución</i> .....	126
8.5.3.	<i>Descripción de las imágenes obtenidas según diagnóstico</i> .....	129
8.5.4.	<i>Descripción de las imágenes obtenidas según sintomatología maniaca</i> .....	133
8.6.	CORRELACIONES ENTRE LAS IMÁGENES OBTENIDAS Y EL ESTADO CLÍNICO.....	142
8.7.	CORRELACIONES ENTRE LAS IMÁGENES OBTENIDAS Y LAS FUNCIONES COGNITIVAS.....	154
<b>9.</b>	<b>DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b> .....	<b>188</b>
9.1.	DESVIACIONES DEL PROTOCOLO.....	188
9.2.	DESCRIPCIÓN DEL ESTADO CLÍNICO.....	188
9.3.	DESCRIPCIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS.....	189
9.4.	DESCRIPCIÓN DE LAS IMÁGENES OBTENIDAS.....	192
9.5.	CORRELACIONES ENTRE LAS IMÁGENES OBTENIDAS Y EL ESTADO CLÍNICO.....	198
9.6.	CORRELACIONES ENTRE LAS IMÁGENES OBTENIDAS Y LAS FUNCIONES COGNITIVAS.....	199
<b>10.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>202</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>208</b>
<b>12.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>224</b>
12.1.	ANEXO I: ESCALAS DE EVALUACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA.....	224
12.1.1.	<i>Entrevista Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)</i> .....	225
12.1.2.	<i>Escala Global Assessment Functioning (GAF)</i> .....	226
12.1.3.	<i>Escala Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)</i> .....	227
12.1.4.	<i>Escala de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)</i> .....	228
12.1.5.	<i>Escala Young Mania Rating Scale (YMRS)</i> .....	229
12.1.6.	<i>Test Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS): subtests de vocabulario y de dígitos</i> .....	230
12.1.7.	<i>Test de fluencia verbal FAS de COWAT (Controlled Oral Word Association Test)</i> .....	231
12.1.8.	<i>Test Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i> .....	232
12.1.9.	<i>Test de Stroop</i> .....	233
12.1.10.	<i>Test de trazos (Trail Making Test) (TMT)</i> .....	234
12.1.11.	<i>Test de aprendizaje verbal de California (CVLT)</i> .....	235

12.1.12. *Escala de memoria de Wechsler (WMS): subtests de memoria lógica y reproducción visual*.....236

### 3. LISTADO DE ABREVIATURAS

ABS:	Area Básica de Salud, unidad territorial de administración sanitaria del <i>Institut Català de la Salut</i> .
ACTH:	Corticotropina ( <i>Adrenocorticotropic hormone</i> )
ANCOVA:	Análisis de la covarianza ( <i>Analyses of covariance</i> ).
ANOVA:	Análisis de la varianza ( <i>Analyses of variance</i> ).
APA:	Asociación Americana de Psiquiatría ( <i>American Psychiatric Association</i> ).
Asim.:	Asimetría.
CEIC:	Comité Ético de Investigación Clínica.
Cho:	Colina ( <i>Choline</i> ).
CIE:	Clasificación Internacional de Enfermedades, desarrollado por la OMS.
CPT:	Test para la evaluación de la atención continuada ( <i>Continuous Performance Test</i> )
Cr:	Creatina.
CRF:	Factor liberador de corticotropina ( <i>Corticotropin-Releasing Factor</i> )
CVLT:	Test de aprendizaje verbal de California ( <i>California Verbal Learning Test</i> ).
D:	Derecho.
DE:	Desviación estándar.
DSM:	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, desarrollado por la APA.
FAS:	Test de fluencia verbal F-A-S del test de COWAT ( <i>Controlled Oral Word Association Test</i> ).
FDG:	<sup>18</sup> [F]fluorodesoxiglucosa.
FSC (o FSCr):	Flujo sanguíneo cerebral regional.
GAF:	Escala de evaluación de la función global del paciente ( <i>Global Assessment Functioning</i> ).
HDRS:	Escala de evaluación los síntomas depresivos ( <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> ).
HK:	Hexokinasa.
HMPAO:	Hexametilpropilenaaminaoxima.

I:	Izquierdo.
IA:	Índice de asimetría.
ICR:	Índice de captación regional.
Ino:	Inositol.
IPR:	Índice de perfusión relativa.
I-1-P:	Inositol-1-fosfato.
LCR:	Líquido cefalorraquídeo.
n:	Número de sujetos.
NAA:	N-Acetil Aspartato.
NART:	Test de inteligencia verbal para adultos ( <i>National Adult Reading Test</i> ).
n.s.:	Valor estadísticamente no significativo.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PANSS:	Escala de evaluación de los síntomas positivos y negativos ( <i>Positive And Negative Syndrome Scale</i> ).
PCr:	Fosfocreatina ( <i>Creatine Phosphate</i> ).
PD:	Puntuación directa.
Perf.:	Perfusión.
PET:	Tomografía por emisión de positrones ( <i>Positron Emission Tomography</i> ).
PME:	Fosfomonoésteres.
PT:	Puntuación transformada.
RDC:	Criterios para el diagnóstico psiquiátrico, desarrollados por la APA ( <i>Research Diagnostic Criteria</i> ).
Reconocim.:	Reconocimiento.
RM:	Resonancia magnética.
RME:	Resonancia magnética espectroscópica.
RMF:	Resonancia magnética funcional.
ROI:	Región de interés ( <i>Region of interest</i> ).
SADS:	Entrevista estandarizada para establecer el diagnóstico psiquiátrico acorde con los criterios RDC ( <i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia</i> ).
Sig.:	Significación.
SNC:	Sistema nervioso central.

SPECT:	Tomografía por emisión de fotón único ( <i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i> ).
TB:	Trastorno Bipolar.
TC:	Tomografía computerizada.
TEC:	Terapia electroconvulsiva.
TMT:	Test de trazos ( <i>Trail Making Test</i> ).
TSH:	Hormona estimuladora de la glándula tiroidea ( <i>Thyroid-stimulating hormone</i> )
WAIS:	Test de inteligencia para adultos de Wechsler ( <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> ).
WCST:	Test de Wisconsin para la evaluación de las funciones ejecutivas ( <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> ).
WMS:	Escala de memoria de Wechsler ( <i>Wechsler Memory Scale</i> ).
YMRS:	Escala de Young para la evaluación de la manía ( <i>Young Mania Rating Scale</i> ).

## 4. INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### 4.1. EL TRASTORNO BIPOLAR

#### 4.1.1. Características generales de la enfermedad

##### **Definición y diagnóstico**

El Trastorno Bipolar (TB), antiguamente denominado psicosis maníaco-depresiva, consiste en una alteración cíclica del estado de ánimo por la que el paciente sufre fases maníacas y depresivas.

De los distintos sistemas para la clasificación nosológica de las enfermedades mentales destacan, por su gran utilización en la literatura científica, los sistemas propuestos por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) y por la *American Psychiatric Association* (APA).

El diccionario de clasificación nosológica elaborado por la APA, denominado “*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales - DSM*”, ha sido periódicamente actualizado hasta la versión actual (DSM-IV). Versiones anteriores como la DSM-III o la DSM-III-R siguen apareciendo todavía en las publicaciones científicas realizadas durante los últimos años. Debe destacarse además que las últimas actualizaciones de las versiones DSM-III, DSM-III-R y DSM-IV han sido elaboradas a partir de los sistemas de clasificación nosológica de la OMS, la “*Clasificación Internacional de Enfermedades - CIE*” (versiones CIE-9 para DSM-III y DSM-III-R, así como CIE-9 y CIE-10 para la actual), detallando las especificaciones diagnósticas consideradas más importantes. El tratamiento del TB realizado en ambos sistemas de clasificación contempla dos tipos diferenciados: el trastorno bipolar tipo I y el trastorno bipolar tipo II.

El trastorno bipolar tipo I se caracteriza por la presencia de uno o más episodios maníacos o mixtos, habitualmente acompañados por episodios depresivos mayores. En cambio, el trastorno bipolar tipo II se caracteriza por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaníaco. Aquellos trastornos con alteración del estado de ánimo debidos al consumo de

sustancias (tratamiento farmacológico o consumo de tóxicos), o como consecuencia de otra enfermedad médica, son considerados trastornos distintos al TB.

### **Aspectos históricos**

La historia de la enfermedad maníaco-depresiva puede dividirse fácilmente en dos partes: la anterior y la gran síntesis de los conceptos de manía y depresión, vinculándolos a un solo proceso mórbido, y la posterior (Gastó 1997). Se trata en realidad de dos períodos claramente asimétricos: el primero va de la Grecia clásica a bien entrado el siglo XIX; el segundo apenas tiene algo más de cien años de historia, pero incluye la división de los trastornos afectivos y el advenimiento de tratamientos eficaces que han modificado extraordinariamente la expresión clínica y el pronóstico de la enfermedad. El tercer período puede ser, en un futuro no muy lejano, el de la comprensión etiopatogénica de la enfermedad desde todas las vertientes (biológica, psicológica y social).

#### Era prekraepeliniana

Las primeras descripciones detalladas de cuadros de manía y de melancolía corresponden a Arateo de Capadocia, en el siglo II a.C. (Roccatagliata 1986). Durante siglos, la denominación “manía” se utilizó de forma laxa para los cuadros de agitación de cualquier origen- La liberalización de la disección de cadáveres y el advenimiento del método anatomoclínico despertó el deseo de vincular la manía a noxas orgánicas objetivables, como abscesos cerebrales o tumores (Lieutaud 1777). Pero no fue hasta el siglo XIX cuando se vincularon conceptual y clínicamente los conceptos de manía y depresión, a través de las primeras descripciones detalladas de la “*folie circulaire*” de Falret (Falret 1854) y la “*folie à double forme*” de Baillarger (Baillarger 1854), cuadros caracterizados ambos por la sucesión de episodios de excitación, de tristeza y de un intervalo lúcido de duración variable. Ritti (Ritti 1883) sintetizaría posteriormente los postulados de la escuela francesa. En España, anticipándose a la propia escuela francesa, aunque de forma mucho más anecdótica, Piquer Arrufat, médico aragonés del siglo XVIII, describía la enfermedad de Fernando VI como una manía-melancólica (Ledesma et al 1994, Barcia 1996). Pero quien delimitó claramente las fronteras de la enfermedad, introduciendo el estudio longitudinal como complemento necesario del

examen transversal de los síntomas, cuestión clave en el diagnóstico de esta enfermedad, fue Emil Kraepelin.

#### Era poskraepeliniana

Sin duda, si hay un antes y un después en aspectos nosológicos del trastorno bipolar, éste es la publicación de *La Locura maniáco-depresiva y la paranoia*. En dicha obra, Kraepelin (Kraepelin 1921) dibujó las fronteras de la psicosis maniáco-depresiva con la esquizofrenia, describió el curso episódico de la enfermedad, formuló su heredabilidad y caracterizó sus principales formas clínicas (tabla 1). La psiquiatría europea desarrolló la nosología kraepeliniana, pero no así la norteamericana, influida por las ideas de Adolf Meyer y de los psicoanalistas huidos de Europa durante la eclosión del nazismo.

	<i>Humor</i>	<i>Cognición</i>	<i>Conducta</i>
Manía pura	M	M	M
Manía depresiva o ansiosa	D	M	M
Depresión agitada	D	D	M
Manía con pensamiento empobrecido	M	D	M
Depresión clásica	D	D	D
Estupor maniáco	M	D	D
Depresión con fuga de ideas	D	M	D
Manía inhibida	M	M	D

D: depresión; M: manía.

*Tabla 1. Formas clínicas de la enfermedad maniáco-depresiva (Kraepelin 1905) y su expresión psicopatológica.*

La noción kraepeliniana de psicosis maniáco-depresiva englobaba lo que hoy denominaríamos depresiones unipolares endógenas junto con la enfermedad maniáco-depresiva. Fue Leonhard (Leonhard 1957) quien postuló la separación entre formas bipolares y unipolares de trastorno afectivo, basándose en diferencias clínicas, evolutivas y familiares. Posteriormente, la validez de esta división fue confirmándose a medida que los estudios iban encontrando diferencias en aspectos demográficos, de personalidad, de curso y de tratamiento. Sin embargo, muchas de las diferencias son consecuencia de la heterogeneidad creciente de las muestras de depresivos unipolares,



que con la introducción del amplio concepto de depresión mayor recogido en el DSM-III-R (American Psychiatry Association 1980), acabaron englobando pacientes depresivos endógenos, psicóticos, reactivos y neuróticos, desdibujando completamente el concepto original de psicosis afectiva.

La historia del trastorno bipolar está trufada de felices coincidencias: entre ellas, destacan la publicación en el mismo año de las monografías de Falret y de Baillarger (1854), con la consiguiente polémica de paternidad (Pichot 1995, Berrios 1995), y la de los libros de Angst (Angst 1966) y Perris (Perris 1966), que trabajando independientemente, validaron en 1966 la división postulada por Leonhard entre trastornos bipolares y unipolares. También en el año 1966 publica Lambert su monografía sobre el uso de la valpromida en la psicosis maníaco-depresiva (Lambert et al 1966). Estos trabajos, juntos con los del grupo norteamericano liderado por George Winokur (Winokur et al 1969), fueron el fundamento científico-clínico de las primeras clasificaciones basadas en la aplicación de criterios estandarizados en lo que concierne a los trastornos afectivos.

Paralelamente a la evolución de los conceptos nosológicos, la historia del trastorno bipolar está marcada por el hito del descubrimiento de las sales de litio. El litio fue ensayado por primera vez en humanos en 1949, cuando un científico australiano, John Cade, describió sus propiedades tranquilizantes (Cade 1949). Posteriormente, fue un grupo de psiquiatras nórdicos, entre los que destaca la figura de Mogens Schou, quien realizó los primeros ensayos clínicos y demostró su actividad antimaniaca (Schou 1997). Por su simplicidad molecular y su especificidad terapéutica, el litio sigue siendo un fármaco fascinante hoy en día, y su actividad profiláctica no ha sido, por ahora, superada.

La aparición de criterios diagnósticos estandarizados ha marcado un hito en la evolución de la psiquiatría. Aunque la validez de las modernas clasificaciones descriptivas sea discutible, no hay duda que se ha ganado mucho en fiabilidad diagnóstica, y ello se ha traducido en una auténtica explosión investigadora que se ha beneficiado de la aplicación de modelos estadísticos ya probados en otras áreas de la medicina. Sin embargo, tanto el DSM-III como el DSM-III-R (American Psychiatry Association 1980) reforzaron, con su énfasis en la clínica más que en el curso, dos de los principales sesgos que se producen en la práctica clínica: la infravaloración del carácter recurrente de los trastornos afectivos y el infradiagnóstico de la bipolaridad (Goodwin & Jamison

1990). No ha sido hasta la aparición del DSM-IV (American Psychiatric Association 1994), que se han empezado a subsanar estos errores, mediante la separación específica de los pacientes que sólo presentan formas atenuadas de manía (bipolares II) y la especificación de formas diversas de curso evolutivo (p.ej., ciclación rápida). El caso del trastorno bipolar de tipo II es especialmente significativo, puesto que ya las primeras clasificaciones estandarizadas (Spitzer et al 1978b) lo contemplaban como una forma clínica específica y, sin embargo, todavía no está reconocido como tal en la 10ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (Organización Mundial de la Salud 1992). En cambio, respecto a las fronteras nosológicas entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia, la aplicación de criterios estandarizados ha ensanchado el concepto de enfermedad maníaco-depresiva y ha estrechado el de esquizofrenia, al comprobarse el superior valor pronóstico de los síntomas afectivos respecto a los psicóticos (Vieta et al 1993, Andreasen 1994). A pesar de todo no ha habido más remedio que aceptar una categoría residual, los trastornos esquizoafectivos, para encuadrar a aquellos pacientes que no eran incluibles en un formato dicotómico. Curiosamente, la clasificación americana sí introduce variables de curso en el diagnóstico de este trastorno, exigiendo síntomas psicóticos aislados además de un episodio de trastorno de humor psicótico. La clasificación de la OMS, en cambio, mantiene unos criterios transversales en los que sigue dando mayor importancia a las características de la sintomatología psicótica, con un espíritu claramente schneideriano. Por consiguiente, aunque el proceso de la historia ha sido el de acercar las distintas concepciones de la enfermedad, soslayando las diferencias culturales como epifenómenos, todavía existen aspectos conceptuales y políticos que impiden que el lenguaje de la ciencia se exprese con una sola voz, que debería ser la de todos. Sin duda, ello se debe al desconocimiento que todavía tenemos de gran parte de los procesos psicobiológicos subyacentes a la enfermedad.

Afortunadamente, el carácter unificador de las clasificaciones oficiales no ha impedido que algunos clínicos expresen en voz alta sus discrepancias e introduzcan nuevos conceptos (que muchas veces son reformulaciones de conceptos clásicos), de forma que la nosología se sigue enriqueciendo y sería injusto no mencionar también en este apartado a autores como David Dunner, Frederick Goodwin, Jonathan Himmelhoch, Martin Keller, Kay Jamison, Robert Post o Hagop Akiskal, y algunos más cuya contribución al conocimiento sobre la enfermedad ha sido especialmente relevante.

## **Epidemiología**

Se trata de una enfermedad relativamente frecuente, con una incidencia anual entre 9 y 15 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año en los hombres, y entre 7 y 30 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en las mujeres, siendo la probabilidad de presentarla a lo largo de la vida algo superior al 1% (Goodwin & Jamison 1990). Asimismo, la prevalencia del trastorno bipolar se sitúa entre el 0,4% y el 1,7% (Robins & Reiger 1991, Kessler et al 1994).

## **Importancia socio-sanitaria de la enfermedad**

El trastorno bipolar se asocia, por su curso crónico y recidivante, a graves secuelas sociales, familiares y laborales, y constituye una de las principales causas de suicidio (Vieta et al 1992). La subdivisión de los pacientes bipolares en tipo I y tipo II ha demostrado que los primeros presentan mayor gravedad sintomática, mayor incidencia de síntomas psicóticos y más hospitalizaciones (Vieta et al 1997). Por ello, tanto el paciente como su entorno familiar requieren un gran esfuerzo en recursos sanitarios y de asistencia social.

## **4.2. LA NEUROIMAGEN**

Tradicionalmente los modelos biomédicos de explicación de las enfermedades se han basado en el conocimiento de su fisiopatología. El estudio de algunos factores biológicos como la genética, la bioquímica, las exploraciones neurofisiológicas e incluso el tratamiento, han permitido conocer algunos aspectos fisiopatológicos de los trastornos mentales graves, entre ellos el trastorno bipolar.

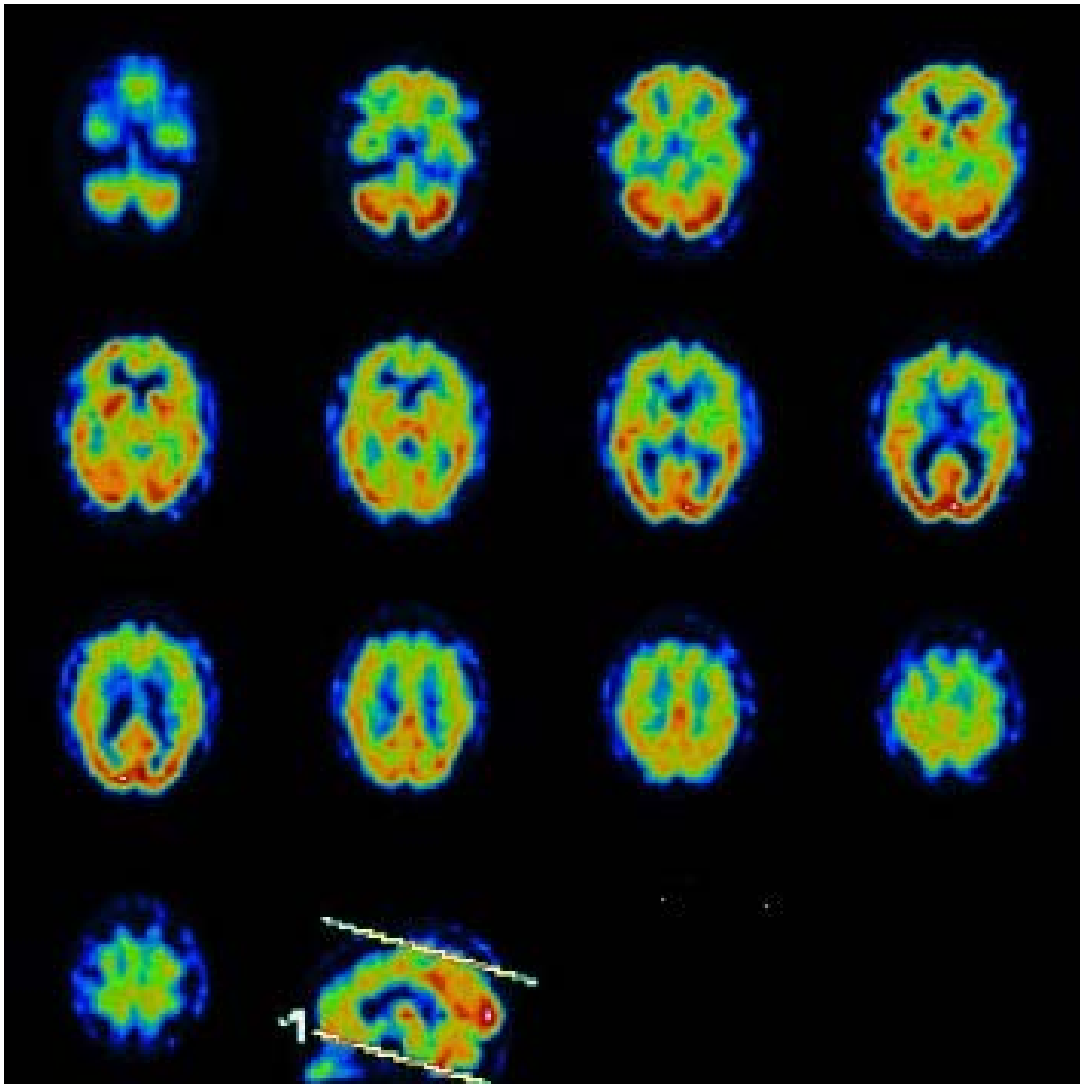
El rápido desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de neuroimagen experimentados en las dos últimas décadas, particularmente en la denominada “década del cerebro”, han permitido llevar a cabo estudios de la estructura y función cerebral en la mayoría de trastornos psiquiátricos. Las técnicas de neuroimagen se dividen clásicamente en estructurales y funcionales.

#### 4.2.1. La neuroimagen estructural

Las técnicas de neuroimagen estructural son, como su propio nombre indica, aquellas que permiten caracterizar las diferentes estructuras anatómicas del cerebro, tanto en sujetos sanos como en enfermos. Los estudios de neuroimagen estructural mediante tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM) están aportando datos sobre alteraciones neuroestructurales que acompañan a los trastornos afectivos en general y al trastorno bipolar en particular (Benabarre et al 2002a).

#### 4.2.2. La neuroimagen funcional

Las técnicas de neuroimagen funcional como la tomografía por emisión de fotón único (*Single-Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) la tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*, PET), permiten examinar el funcionamiento cerebral in vivo y de forma incruenta, en determinados estados de enfermedad mental, y facilitar la identificación de trastornos psiquiátricos graves, incluso en ausencia de anomalías en las técnicas de imagen estructural. La PET obtiene imágenes tomográficas representativas de la perfusión o el flujo sanguíneo cerebral regional (FSC), del consumo de oxígeno, del metabolismo de la glucosa y de los neuroreceptores. El SPECT, permite estudiar también el FSC y la distribución de los neuroreceptores (Lomeña & Catafau 1992). Aunque en el momento actual la PET y el SPECT cerebral en los trastornos afectivos son principalmente técnicas de investigación, se trabaja para definir su utilidad clínica práctica (Catafau et al 1994a, Benabarre et al 2001a). Las denominadas resonancia magnética funcional (RMF) y espectroscópica (RME), incorporadas recientemente en la investigación de los trastornos psiquiátricos, aportan también información sobre la actividad funcional y sobre procesos bioquímicos cerebrales. La resonancia magnética funcional todavía se encuentra en desarrollo y puede llegar a ser según apuntan distintos autores, un muy buen instrumento para la obtención de imágenes funcionales cerebrales (Strakowski et al 2000).



*Figura 1. Ejemplo de imágenes tomográficas transversales del cerebro obtenidas mediante SPECT*

### ***4.3. LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL***

#### **4.3.1. Descripción de las técnicas de neuroimagen estructural**

##### **Tomografía Computerizada (TC)**

La tomografía computerizada fue el primer método empleado en la obtención de imágenes para estudiar la anatomía del cerebro, aunque raramente se utiliza en la actualidad debido a la mayor resolución espacial que ofrece la resonancia magnética.

## **Resonancia Magnética (RM)**

La resonancia magnética obtiene las imágenes cerebrales a partir de las propiedades magnéticas del hidrógeno. Mediante las técnicas de RM, a partir de las distintas concentraciones de agua (principal determinante de la concentración de protones) en cada una de las regiones y estructuras del cerebro, se pueden obtener imágenes bidimensionales o tridimensionales del encéfalo. Se obtienen sometiendo el tejido u órgano en estudio a un campo magnético intenso, por el cual, los protones que contiene se alinean con respecto al campo magnético aplicado. Si en este momento se produce una excitación por medio de ondas de radiofrecuencia, esta alineación inicial se pierde, desplazando a los núcleos a niveles energéticos superiores. Cuando el pulso de radiofrecuencia cesa, los núcleos vuelven a su estado energético anterior y lo hacen con unos tiempos de relajación característicos, T1 y T2. La mayoría de equipos de RM están dotados en la actualidad de complejos sistemas informáticos para el procesado de las imágenes, lo que permite la realización de mediciones volumétricas de regiones cerebrales de interés. Los últimos avances en la reconstrucción de imágenes de resonancia magnética permiten alcanzar una resolución espacial inferior al milímetro pudiéndose visualizar estructuras neuronales de muy reducido tamaño. La obtención de imágenes tridimensionales permite reconstruir imágenes tomográficas en cualquier plano del cerebro. Aunque la resolución de la RM es buena, los márgenes de aquellas estructuras que no sean exactamente perpendiculares al plano estudiado pueden aparecer borrosos en la imagen obtenida. En consecuencia, para determinar las dimensiones de aquellas estructuras neuronales que no estén claramente delimitadas, el juicio arbitrario del clínico será determinante, lo cual disminuye la reproductibilidad de la técnica inter-centro (Strakowski et al 2000).

### 4.3.2. Hallazgos a partir de las técnicas de neuroimagen estructural

#### **Estudios de neuroimagen estructural**

En los últimos años se ha extendido el uso de las técnicas de neuroimagen en el estudio de los trastornos del estado de ánimo. En concreto, se han ido acumulando evidencias de la participación de las estructuras temporo-límbicas en la etiopatogenia de esta

enfermedad, gracias a los hallazgos obtenidos en estudios de neuroimagen estructural, en los que se han encontrado algunas modificaciones inespecíficas, como la dilatación de los ventrículos laterales, la atrofia cortical, la atrofia de vermis cerebeloso, la hipoplasia del lóbulo temporal e hiperintensidades en la sustancia blanca (Norris et al 1997). En un estudio recientemente publicado empleando RM tridimensional o en tres dimensiones se encontraron diferencias volumétricas en el lóbulo prefrontal, el tálamo, el hipocampo, la amígdala, el pálido y el estriado, al comparar los pacientes bipolares con controles, siendo lo más notorio el agrandamiento de la amígdala en el grupo de pacientes (Strakowski et al 1999).

Aunque el trastorno bipolar es una patología psiquiátrica frecuente, que causa considerable morbilidad y mortalidad, su neuropatogenésis es poco conocida. Considerando la disregulación del estado de ánimo como el síntoma definitorio del trastorno bipolar, el substrato neuroanatómico de la enfermedad probablemente incluye vías nerviosas que modulan la función de las emociones. Además, se han reportado numerosos casos de trastornos afectivos como consecuencia de lesiones cerebrales focales. En concreto, lesiones en las regiones prefrontal cortical o de ganglios basales del hemisferio izquierdo se han asociado a depresión secundaria, mientras que los trastornos de manía secundaria son más comúnmente asociados a lesiones de las regiones orbitofrontal y basotemporal, la cabeza del caudado y el tálamo. Otras regiones cerebrales, tales como el complejo de la amígdala y el hipocampo, se han reconocido también como regiones implicadas en el control de las emociones inducidas. Escasos estudios de resonancia magnética en pacientes con trastorno bipolar han examinado específicamente estas áreas del cerebro implicadas en la regulación del estado del ánimo.

### **Dilatación de los ventrículos laterales**

Algunos estudios con TC han demostrado que los pacientes afectivos presentan un tamaño de los ventrículos laterales incrementado al compararlos con los controles (Pearlson & Veroff 1981, Nasrallah et al 1982, Luchins & Meltzer 1983, Scott et al 1983). Sin embargo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes esquizofrénicos y afectivos (Rossi 1989). La dilatación ventricular es mucho menos frecuente en pacientes con depresión mayor recurrente que en el trastorno bipolar (Scott et al 1983, Shima et al 1984, Schlegel & Kretzschmar 1987). Es

importante destacar que los pacientes afectados de depresión mayor recurrente con síntomas psicóticos tienden también a presentar con mayor frecuencia dilatación ventricular (Jacoby & Levy 1980, Targum et al 1983, Luchins et al 1984). En un metaanálisis de Jeste *et al.* (Jeste et al 1988) se determinó que la media del volumen de los ventrículos laterales era 1:1 respecto a los esquizofrénicos, 1,5:1 respecto a los controles y que existía un incremento del tamaño ventricular de entre el 11 y el 29 % en el grupo de pacientes unipolares y bipolares.

Los estudios más recientes que han utilizado RM aportan resultados contradictorios en cuanto al incremento de los ventrículos laterales. Swayze *et al.* (Swayze et al 1990) no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes bipolares, esquizofrénicos y controles normales, al calcular volúmenes ventriculares basados en siete cortes coronales. Strakowski *et al.* (Strakowski et al 1993) estudiaron un grupo de 17 pacientes con un primer episodio maníaco, controlando variables como: evolución de la enfermedad, efecto previo de los tratamientos y comorbilidad con abuso de sustancias. Compararon los pacientes con un grupo de sujetos control haciendo cortes de eje coronal cada 6 mm. Los resultados mostraron un incremento del volumen de los ventrículos laterales en el grupo de los pacientes. Finalmente, cabe mencionar el metaanálisis de Elkis *et al.* (Elkis et al 1995), basado en un total de 61 referencias. Las conclusiones finales fueron que los pacientes afectivos tenían un pequeño-moderado incremento del volumen de los ventrículos laterales de +0.437 ( $p < 0.001$ ) en comparación con la población normal, que los pacientes esquizofrénicos tenían un mayor grado de dilatación ventricular en comparación con los afectivos y que tanto en el caso de la esquizofrenia como en el de los trastornos afectivos estos hallazgos son muy inespecíficos (también se han encontrado estas alteraciones en enfermedades como la anorexia, la bulimia, el trastorno obsesivo-compulsivo, el alcoholismo, la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Huntington, entre otras). Algunos autores (Botteron et al 1997) han publicado correlaciones clínico-biológicas con el incremento del volumen de los ventrículos laterales.

### **Tamaño del tercer ventrículo**

Todos los estudios que han medido el III ventrículo con TC en los trastornos afectivos han objetivado un incremento del mismo (Schelegel et al 1987, Iacono et al 1988, Dewan et al 1988).



Existen dos trabajos con RM que demuestran un incremento del tamaño del III ventrículo en pacientes depresivos de edad avanzada y en primeros episodios maníacos (Strakowski et al 1993). Asimismo, se han encontrado correlaciones entre el volumen del III ventrículo y la existencia de síntomas psicóticos, edad avanzada, inicio tardío de la enfermedad, sexo masculino, unipolaridad y test de supresión de la dexametasona positivo.

### **Atrofia cortical**

La mayoría de los estudios con TC controlados que determinan la presencia e intensidad de la atrofia cortical no han hallado diferencias significativas entre los trastornos afectivos en general y los controles (Schlegel & Kretzschmar 1987, Reider et al 1983, Iacono et al 1988). Un estudio mediante RM tampoco encontró diferencias (Zubenko et al 1990). Algunos trabajos que sí encontraron diferencias en cuanto a atrofia, presentaron diferencias regionales o topográficas: atrofia de los lóbulos temporales, occipitales, áreas parietales inferiores, lóbulos frontales y cisuras interhemisféricas en pacientes afectos de depresión mayor y trastorno bipolar (Schlegel & Kretzschmar 1987, Tanaka et al 1982, Benes et al 1983, Rothschild et al 1989). En el trastorno bipolar se han descrito algunas alteraciones comunes a la esquizofrenia: disminución del volumen cerebral total y del lóbulo frontal (Nasrallah et al 1990, Coffey et al 1993); anomalías en el lóbulo temporal: presencia de asimetrías (predominantemente en varones) con un lóbulo derecho significativamente más largo que el izquierdo (Swayze et al 1992) y reducción del volumen del lóbulo temporal, más acusado en el hemisferio izquierdo que en el derecho (Hauser et al 1989, Altshuler et al 1991). Young *et al.*, (Young et al 1999) correlacionaron positivamente la atrofia cortical y el tamaño ventricular con la edad de inicio del trastorno bipolar y la edad del primer episodio maníaco.

En el futuro, las reconstrucciones volumétricas con RM podrán ayudar a definir mejor algunos patrones regionales de atrofia en los pacientes bipolares.

### **El cerebelo y el cuerpo caloso**

Al menos diez estudios han examinado con TC el cerebelo en los trastornos afectivos. La mayoría de ellos se ha basado en la determinación de la atrofia cerebelosa vermiana, comparando pacientes bipolares con esquizofrénicos y controles. Los resultados

apuntaron a que existían diferencias claramente significativas entre los pacientes y los controles (Weinberger et al 1982, Health et al 1982, Lippman et al 1982). Por otro lado no se encontraron diferencias entre esquizofrénicos y bipolares (Weinberger et al 1982, Reider et al 1983, Nasrallah et al 1981). La RM ofrece ventajas en el estudio de estructuras de la fosa posterior por su alta resolución, la ausencia de artefacto óseo y la posibilidad de visualizar estructuras de forma multiplanar. Shah *et al* (Shah 1992) fueron el primer grupo que estudiaron con RM las estructuras cerebelosas en sujetos afectos de trastorno depresivo mayor. Observaron que el tamaño ventricular vermiano era significativamente menor en el grupo de pacientes deprimidos si se comparaba con los controles, y determinaron que el vermis posterior disminuía de tamaño con la edad de forma más marcada en los pacientes deprimidos que en el grupo control. Los datos neuromorfométricos referentes al cerebelo son de elevado interés, puesto que podrían correlacionarse con ciertas disfunciones vegetativas, emocionales y práxicas en los trastornos afectivos. Loeber *et al.* (Loeber et al 1999) observaron que la relación entre el vermis cerebeloso y el resto del parénquima era un 24% menor entre los esquizofrénicos que entre el grupo control y solamente un 19% menor entre los bipolares que entre el grupo control -sin diferencias estadísticamente significativas-. En investigaciones recientes se ha relacionado la atrofia del vermis cerebeloso con efectos neurodegenerativos de pacientes bipolares con antecedentes de múltiples episodios (DelBello et al 1999).

El desarrollo de la RM ha permitido visualizar el cuerpo calloso con una alta resolución. Existen tres estudios que han examinado las dimensiones del cuerpo calloso en los trastornos afectivos. Hauser *et al.* (Hauser et al 1989) llevaron a cabo RM a un total de 24 pacientes esquizofrénicos, 22 pacientes bipolares y 25 controles normales. No encontraron diferencias significativas entre los tres grupos. Husain *et al.* (Husain et al 1991) estudiaron cortes sagitales medios de RM en 20 pacientes deprimidos y 20 sujetos control. Tampoco encontraron diferencias entre los grupos. Coffman *et al.*, (Coffman et al 1990) estudiaron las potenciales correlaciones neuropsicológicas con la morfometría del cuerpo calloso en 25 pacientes bipolares y 29 controles. Observaron una menor área de cuerpo calloso en los pacientes bipolares, que se correlacionaba con mayores disfunciones neuropsicológicas globales en este grupo de pacientes. Wu *et al.*, (Wu et al 1993) estudiaron a 20 adultos jóvenes afectos de trastorno depresivo mayor y los compararon con 16 controles. Los cortes sagitales medios se analizaron utilizando un

sistema semi-automático con el que era posible dividir el cuerpo calloso en cuadrantes. Se observó que el cuerpo calloso era más largo en los cuadrantes anteriores y posteriores en el grupo de los pacientes depresivos. La neuromorfometría de estructuras como el cuerpo calloso, en un futuro nos podría ayudar a entender el papel fisiopatológico de algunas estructuras cerebrales, que hasta el momento no se habían relacionado con los trastornos afectivos.

### **Hallazgos en la sustancia blanca subcortical**

Más de cinco grupos independientes de investigadores han publicado la elevada incidencia de las hiperintensidades subcorticales de la sustancia blanca en pacientes bipolares, comparados con sujetos controles estratificados por edad. Dupont *et al.*, (Dupont et al 1990) observaron hiperintensidades subcorticales en nueve de un total de 19 pacientes bipolares, que no se observaron en 10 controles de las mismas edades. Al cabo de un año a siete de los nueve pacientes con hiperintensidades se les repitió la RM y se pudo observar la persistencia de las imágenes. Figiel *et al* (Figiel et al 1991) observaron las hiperintensidades en un 44 % de bipolares, comparado con solo el 6 % de los controles. En los pacientes bipolares las hiperintensidades subcorticales se observan predominantemente en los lóbulos frontales y parietales. El 50% de las hiperintensidades de los pacientes del estudio de Figiel *et al* fueron extensas –de 5 a 16 mm de diámetro-. Swayze *et al* (Swayze et al 1990) encontraron hiperintensidades en un 15% de los pacientes bipolares comparado con solo en un 4% de los controles y en un 9% de los esquizofrénicos. Contrastando con estos estudios, Brown *et al.*, (Brown 1992) no hallaron diferencias significativas entre pacientes bipolares y controles, con únicamente un 5 % de pacientes bipolares que mostraban hiperintensidades.

En la literatura se ha descrito poca correlación entre la presencia de las hiperintensidades y el alargamiento de los ventrículos laterales en los pacientes bipolares.

Dupont *et al.*, (Dupont et al 1995) utilizaron un sistema automatizado de análisis para determinar el volumen de las hiperintensidades de la sustancia blanca en una muestra de 36 pacientes bipolares, 30 pacientes afectos de trastorno depresivo mayor y 26 sujetos control, estratificados por edad y sexo. La media de edad de los sujetos estaba alrededor de los 35 años. El método para la cuantificación volumétrica de las hiperintensidades se basó en una segmentación de píxeles asistida por ordenador de las imágenes

procedentes de sustancia gris, sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo y las hiperintensidades de la sustancia blanca. Utilizando esta metodología pudieron observar que los pacientes bipolares tenían un incremento significativo del volumen de las hiperintensidades, mientras que los jóvenes depresivos mayores no diferían con respecto a los sujetos control. En este estudio se objetivó una mayor incidencia de hiperintensidades en el lóbulo frontal de los bipolares y una correlación positiva entre las hiperintensidades en la sustancia blanca y el alargamiento de los ventrículos laterales.

En general, todos los estudios de investigación parecen apuntar claramente a que las hiperintensidades en la sustancia blanca subcortical aparecen frecuentemente en individuos jóvenes diagnosticados de trastorno bipolar. En cualquier caso, todavía no está claro si estas hiperintensidades ya estaban presentes en los momentos más incipientes de la enfermedad, si se asocian con algunos factores relacionados con alguna de las fases del curso de la enfermedad, si se relacionan con algún tratamiento o si obedecen a alguna entidad comórbida. Existen dos trabajos dirigidos a examinar las hiperintensidades en primeros episodios de pacientes bipolares muy jóvenes. Strakowski *et al.*, (Strakowski et al 1993) estudiaron primeros episodios de trastorno bipolar y determinaron un 22 % de sujetos con hiperintensidades; en cualquier caso en su muestra no existieron diferencias significativas con los controles –las presentaban en un 13 % de las ocasiones-. Botteron *et al.*, (Botteron et al 1995) estudiaron una muestra pequeña de niños y adolescentes con trastorno bipolar y encontraron que dos de ocho pacientes presentaban hiperintensidades en comparación con ninguno de los cinco controles estudiados. Estas investigaciones piloto aportan datos sobre las hiperintensidades similares a lo publicado previamente, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas con los controles por el pequeño tamaño muestral. Es necesaria más investigación basada en la evolución de las hiperintensidades y de la clínica de la enfermedad, en función de la frecuencia de fases y gravedad de las mismas. En general, en los pacientes bipolares no parece que las hiperintensidades se relacionen con factores de riesgo vascular, con la previa exposición al litio, los neurolépticos o la terapia electroconvulsiva (Figiel et al 1991, Swayze et al 1990, Aylward et al 1994, Dupont et al 1990, Strakowski et al 1993). A partir de los estudios de Krabbendam *et al.*, (Krabbendam et al 2000) se postula que las lesiones en la sustancia blanca tampoco se relacionan con déficits cognitivos.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Muestra</b>	<b>Hallazgos y comentarios</b>
Dupont <i>et al.</i>	1990	19 Bipolares 10 Controles	Bipolares > normal (Volumen de hiperintensidad) <i>Es uno de los primeros estudios de hiperintensidades subcorticales en el trastorno bipolar, aunque contó con una muestra reducida.</i>
Figiel <i>et al.</i>	1991	18 Bipolares 18 Controles	Bipolares > normal <i>Este estudio describe por primera vez la morfología de las hiperintensidades.</i>
Swayze <i>et al.</i>	1990	48 Bipolares 47 Controles 54 Esquizofrénicos	Bipolares > normal <i>Este estudio compara por primera vez las hiperintensidades en pacientes bipolares, esquizofrénicos y sujetos control.</i>
Brown <i>et al.</i>	1992	22 Bipolares 154 Controles 114 Esquizofrénicos	Sin diferencias <i>En este estudio, los pacientes bipolares con hiperintensidad fueron un 5%, aunque no significativo. La muestra de bipolares fue relativamente inferior en comparación con las muestras de pacientes esquizofrénicos y controles.</i>
Dupont <i>et al.</i>	1995	36 Bipolares 26 Controles 30 Depresivos	Bipolares > normal <i>Este estudio compara pacientes bipolares con pacientes unipolares y sujetos control. Se observó una mayor incidencia en el lóbulo frontal de pacientes bipolares.</i>
Strakowski <i>et al.</i>	1993	18 Bipolares 15 Controles	Sin diferencias <i>Éste es el primer estudio realizado en pacientes con primer episodio de un trastorno bipolar.</i>
Botteron <i>et al.</i>	1995	8 Bipolares 5 Controles	Sin diferencias <i>Éste es el único estudio realizado en pacientes bipolares pediátricos.</i>

*Tabla 2. Estudios de hiperintensidades en la sustancia blanca subcortical visualizadas por RM en el trastorno bipolar*

En la edad avanzada las hiperintensidades subcorticales son dependientes de la edad y están asociadas a factores de riesgo vascular, suelen relacionarse con cambios anatomopatológicos evidentes (edema, dilatación de los espacios perivasculares, infartos lacunares, entre otros) y suelen ser resultado de isquemia de regiones cerebrales subcorticales (Fazekas et al 1991, Awad et al 1986). Las hiperintensidades son más prevalentes en regiones que corresponden a áreas de distribución de arteriolas penetrantes del lenticuloestriado, tálamo-perforantes y medulares. Estas pequeñas arteriolas son vulnerables al compromiso arteriosclerótico. En cualquier caso, las lesiones observadas en los jóvenes bipolares probablemente no tengan una base fisiopatológica similar a las de la edad avanzada. La edad parece tener una relación significativa con la gravedad de las lesiones en la sustancia blanca en sujetos normales y

depresivos. Se ha hipotetizado que el fumar cigarrillos podría relacionarse con las hiperintensidades en los pacientes depresivos, pero no se ha hallado lo mismo entre los pacientes bipolares (Figiel et al 1991, Swayze et al 1990, Dupont et al 1995, Dupont et al 1990). Por otro lado, la evidencia de un porcentaje similar de lesiones en la sustancia blanca en una pequeña población de niños y adolescentes bipolares no fumadores argumenta en contra de la relación con el fumar o el consumo de otras sustancias de abuso (Botteron et al 1995). A parte de la enfermedad isquémica, otros procesos patológicos pueden inducir signos característicos similares a las hiperintensidades en pacientes psiquiátricos: lesiones posttraumáticas, anóxicas, infecciosas, perinatales y desmielinizantes, entre otras.

### **Disfunción neuroendocrina y tamaño pituitario en los trastornos depresivos**

El predictor biológico más documentado en los trastornos bipolares es la no supresión de la secreción de cortisol tras la administración de dexametasona. Un metaanálisis realizado con todos los estudios que examinaban el valor pronóstico de este marcador demostró que la no supresión persistente se asociaba a recaída a corto plazo (Ribeiro et al 1993), aunque en este trabajo se incluían también pacientes unipolares. Otros predictores descritos, también presumiblemente inespecíficos, serían una cortisolemia elevada (Cosgriff et al 1990), una alta concentración del factor liberador de corticotropina (CRF) en LCR (Banki et al 1992) y una respuesta aplanada de la hormona estimuladora de la glándula tiroidea (TSH) a la estimulación con hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH) (Hatterer et al 1989). Alteraciones en la respuesta de la corticotropina (ACTH) a la administración de CRF podrían tener valor pronóstico a corto y medio plazo en pacientes bipolares en remisión; las respuestas aplanadas comportarían un mayor riesgo de recaída en fase depresiva (Vieta et al 1997), mientras que una respuesta exacerbada indicaría una mayor probabilidad de presentar manía o hipomanía (Vieta et al 1999a). Este fenómeno se produciría como consecuencia de cambios en la sensibilidad de la respuesta de ACTH al estímulo continuado de CRF endógeno en la depresión (Vieta et al 1999a).

Las funciones del hipotálamo y de la hipófisis se han relacionado con la modulación de síntomas neurovegetativos como el sueño, el apetito y la conducta sexual. Krishnan *et al.*, (1991b) compararon áreas y volúmenes de la hipófisis mediante RM, en un total de 19 pacientes depresivos mayores y 39 controles normales. Al analizar los resultados

observaron que los pacientes depresivos tenían un área, volumen y longitud de la hipófisis mayor comparados con los controles, al estratificarse por edad y sexo. Este fue el primer hallazgo que sugirió que algunos pacientes depresivos quizás no solo tienen alteraciones funcionales, sino que también presentan anomalías estructurales en el eje neuroendocrino. Posteriormente, los mismos autores (Krishnan et al 1992) encontraron una correlación significativa entre los niveles de cortisol posteriores a la administración de dexametasona y el aumento de tamaño de la hipófisis en pacientes depresivos. En cualquier caso, todavía se desconoce la reversibilidad o irreversibilidad del mencionado incremento de tamaño.

## **Neuromorfometría de las estructuras del circuito frontal límbico**

### **El lóbulo temporal**

El examen in vivo de estructuras del lóbulo temporal se ha llevado a cabo mediante RM. Brown *et al.*, (1986) describieron un menor grosor parahipocámpico cortical en esquizofrénicos y bipolares. En estudios post-mortem, Bowen *et al.*, (1989) demostraron que el lóbulo temporal de los sujetos que habían sufrido episodios depresivos pesaba menos y que el decremento del peso se producía a expensas del giro parahipocámpico, hecho que se correlacionaba con una pérdida de proteínas y con una menor unión de la serotonina en estas áreas. Finalmente, concluyeron que los hallazgos post-mortem eran consistentes con una pérdida de neuronas corticales y de interneuronas en las estructuras parahipocámpicas.

El único estudio con TC lo llevaron a cabo Dewan *et al.*, (1988). Hallaron que existía un significativo incremento de la densidad –medido en unidades Hounsfield- a favor del lóbulo temporal izquierdo respecto al derecho, en 26 pacientes bipolares comparados con un grupo control de 22 sujetos afectados de cefalea.

Johnstone *et al.* (1989) estudiaron a 21 pacientes esquizofrénicos, 20 bipolares y 21 sujetos control mediante cortes coronales de RM. Calcularon el área del lóbulo temporal y observaron que los pacientes esquizofrénicos presentaban significativamente una menor área temporal. No se evidenciaron diferencias entre los bipolares y los controles. No obstante, los pacientes bipolares presentaban una asimetría de lóbulos temporales – siendo mayor el lóbulo temporal derecho que el izquierdo-. Quizás estos hallazgos se pudieran relacionar con la disminución de la fluencia verbal objetivada en pacientes bipolares de larga evolución. Altschuler *et al.*, (1992) fueron los primeros en publicar

un decremento bilateral del volumen de los lóbulos temporales en 10 pacientes bipolares, comparados con 10 sujetos control. Metodológicamente el volumen se determinó a partir de cortes coronales de RM de 10 mm de grosor. Posteriormente, Swayze *et al.* (1992) no encontraron diferencias significativas de volumen entre los pacientes bipolares y los sujetos control, pero sí un fenómeno de lateralización cerebral: los sujetos normales no zurdos tenían un lóbulo temporal derecho mayor que el izquierdo. Los bipolares varones tenían una asimetría temporal a favor del lóbulo derecho, mientras que las mujeres no presentaban este hallazgo.

### **La amígdala y el hipocampo**

La medida de estructuras más específicas del lóbulo temporal es más complicada desde un punto de vista metodológico. Es difícil establecer diferencias volumétricas entre estructuras difícilmente identificables anatómicamente. Existen pocos trabajos referentes a “subregiones” del lóbulo temporal y trastornos afectivos. Krishnan *et al.* (1991b) determinaron que los pacientes depresivos tenían el tiempo de relajación T1 de RM en la zona del hipocampo más corto que los sujetos control. Los autores correlacionaron estos hallazgos con un decremento en el contenido de agua en estas áreas, que se podría relacionar con la atrofia de las mencionadas estructuras. Posteriormente, el mismo grupo de trabajo estudió los mismos volúmenes utilizando otra metodología basada en la obtención sistemática de imágenes coronales de RM cada 5 mm y no hallaron diferencias significativas entre el grupo de deprimidos y el control (Axelson *et al.* 1993). Por otra parte Swayze *et al.* (1992) estimaron el volumen hipocámpico de 48 pacientes bipolares y objetivaron una disminución del volumen derecho al compararlo con los controles. No publicaron diferencias referentes al volumen de la amígdala. Coffey *et al.*, (1993) calcularon el volumen de la amígdala y el hipocampo mediante cortes coronales de RM de 5 mm en una muestra de 48 sujetos depresivos y 76 controles. No encontraron diferencias significativas, aunque los pacientes deprimidos tenían una reducción de volumen del 10% en la región en estudio. Las estructuras temporales mediales juegan un papel importante en la conducta y la expresión de las emociones. Altshuler *et al.*, (2000) calcularon el volumen hipocámpico y de la amígdala de 24 pacientes bipolares; 20 esquizofrénicos y 18 controles. Observaron que los volúmenes hipocámpicos eran significativamente menores en el grupo de esquizofrénicos y que los volúmenes de la amígdala eran significativamente



mayores en los bipolares. Strakowski *et al.* (1999) también describieron el mismo fenómeno de alargamiento de la amígdala en los pacientes bipolares. De estas diferencias neuroanatómicas específicas podrían derivarse diferentes hipótesis sobre las fisiopatologías que inducen a la presentación de las dos enfermedades. Ali *et al.* (2000) relacionaron un incremento del volumen del hipocampo derecho de los pacientes bipolares con peores rendimientos neuropsicológicos en tareas de memoria, capacidad de abstracción, funciones motoras, atención e inteligencia.

### **Núcleos de los ganglios basales**

Clásicamente se había descrito la elevada incidencia de cambios estructurales en el núcleo caudado de los pacientes deprimidos de edad avanzada. Krishnan *et al.* (1991a) estudiaron los volúmenes de los núcleos caudados utilizando cortes seriados de RM en un total de 50 pacientes depresivos y 50 sujetos control. Observaron que el volumen era menor en el grupo de los depresivos que en el control. Husain *et al.* (1991) publicaron la reducción bilateral de tamaño del núcleo putamen en pacientes depresivos comparados con los controles. Aylward *et al.* (1994) determinaron el volumen del caudado, el putamen y el globo pálido en un total de 33 sujetos bipolares y 32 controles. Hallaron un volumen de caudado significativamente mayor entre los pacientes bipolares masculinos. No encontraron asimetrías entre las estructuras de los ganglios basales de los enfermos bipolares. Dupont *et al.*, (1995) no encontraron diferencias significativas de los volúmenes del caudado y el núcleo lenticular entre los pacientes bipolares (n=30), depresivos (n=30) y sujetos control (n=30). Curiosamente observaron que el tálamo de los pacientes bipolares era mayor que el de los controles y el de los depresivos era menor que el de los controles. Swayze *et al.*, (1992) no encontraron diferencias en cuanto al volumen del caudado y el putamen entre 48 bipolares y 47 controles. Se ha descrito que el tálamo de adolescentes esquizofrénicos y bipolares es menor que el de los controles (Dasari et al 1999).

En definitiva, existen controversias en lo referente a los estudios de las estructuras de los ganglios basales. Algunos trabajos han demostrado una disminución de los volúmenes en individuos con depresión mayor, mientras que en el trastorno bipolar parece que existe un mayor volumen o en cualquier caso no hay diferencias significativas. Curiosamente en el trastorno bipolar se ha descrito un incremento del tamaño del núcleo caudado al igual que en la esquizofrenia. Últimamente se han

atribuido estas alteraciones a un efecto secundario de los neurolépticos. Esto se ha corroborado en estudios con primeros episodios de psicosis esquizofrénica en pacientes que no habían recibido medicación previamente. En este grupo de sujetos no se objetivó el incremento volumétrico del caudado. Después de unos cuantos meses recibiendo tratamiento, el volumen se hizo significativamente mayor que el de los controles. La mayoría de pacientes bipolares reciben tratamiento con neurolépticos. No existen demasiados estudios referentes al volumen del caudado de los pacientes bipolares en su primer episodio y antes de recibir ninguna medicación. Strakowski *et al.* (1993) determinaron el volumen del caudado de sujetos maníacos en su primer episodio y no encontraron diferencias significativas con respecto a los controles. Algunos estudios con PET y con resonancia magnética funcional (RMF) demuestran que los ganglios de la base juegan un papel muy importante en la fisiopatología del trastorno bipolar. Se precisan más estudios para replicar los hallazgos publicados hasta el momento y para establecer correlatos con los trastornos afectivos.

### **El lóbulo frontal**

Algunos estudios neurofisiológicos y de PET han relacionado las regiones del lóbulo prefrontal con la fisiopatología de los trastornos afectivos (Drevets et al 1992). Coffey *et al.* (1993) estudiaron sujetos afectados de depresión mayor recurrente y los compararon con controles normales, observando una disminución del volumen de los lóbulos frontales (de un 7%) en el grupo de los pacientes. Strakowski *et al.*, (1993), en su muestra de 17 primeros episodios de manía, no encontraron diferencias de volumen del lóbulo frontal (definiéndolo como anterior a la rodilla del cuerpo calloso). Botteron *et al.*, (1995) no observaron asimetrías frontales entre los pacientes bipolares, mientras que sí las encontraron en un grupo de depresivos prepuberales: el lóbulo frontal derecho era mayor que el izquierdo. Estos hallazgos apoyan las hipótesis fisiopatológicas del neurodesarrollo en los trastornos afectivos, por encontrarse alteraciones neuroestructurales precoces cuanto más precozmente se expresa la enfermedad.

### **La glándula pineal**

Sandyck *et al.*, (Sandyck et al 1990) describieron que un 25 % de los pacientes bipolares institucionalizados presentaban calcificaciones pineales de tamaño grande (superiores a 1 cm). Aunque en el estudio no se incluían controles normales, el fenómeno aparecía 25 veces más de lo esperado en la población general. Los autores relacionaron el hallazgo con la discinesia tardía y la escasa efectividad de la terapia electroconvulsiva. Se trata de un hallazgo pendiente de replicación.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Muestra</b>	<b>Estructura</b>	<b>Hallazgos y comentarios</b>
Johnstone <i>et al.</i>	1989	20 Bipolares 21 Controles 21 Esquizofrénicos	Lóbulo temporal	Esquizofrénicos < normal. Bipolares vs esquizofrénicos, sin diferencias. <i>Los pacientes bipolares presentaron asimetría en los lóbulos temporales, siendo el lóbulo derecho mayor que el izquierdo.</i>
Altschuler <i>et al.</i>	1990	10 Bipolares 10 Controles	Lóbulo temporal	Bipolares < normal <i>Es el primer estudio que reportó una reducción bilateral del volumen de los lóbulos temporales en pacientes bipolares. El tamaño muestral fue reducido.</i>
Swayze <i>et al.</i>	1992	48 Bipolares 55 Esquizofrénicos 47 Controles	Lóbulo temporal	Esquizofrénicos < normal. Mujeres bipolares sin la asimetría normal. <i>Este estudio, de mayor tamaño muestral, mostró que los pacientes bipolares hombres presentaban asimetría temporal a favor del lóbulo derecho, no hallándose esta diferencia en pacientes mujeres.</i>
Swayze <i>et al.</i>	1992	48 Bipolares 47 Controles	Volumen hipocámpico	Los pacientes bipolares presentaron una reducción del volumen derecho en comparación con los controles. <i>Éste es el primer estudio entorno al volumen hipocámpico en pacientes bipolares.</i>
Ali <i>et al.</i>	2000	26 Bipolares	Volumen hipocámpico	Se asoció un mayor volumen hipocámpico derecho con un peor rendimiento neuropsicológico. <i>En este estudio se correlaciona por primera vez el incremento del volumen hipocámpico derecho con una peor función memorística.</i>

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Muestra</b>	<b>Estructura</b>	<b>Hallazgos y comentarios</b>
Altschuler <i>et al.</i>	2000	24 Bipolares 20 Esquizofrénicos 18 Controles	Hipocampo y amígdala	Volumen hipocámpico en bipolares < esquizofrénicos; Amígdala > en bipolares. <i>Este estudio reporta por primera vez el volumen significativamente superior de la amígdala en pacientes bipolares.</i>
Coffey <i>et al.</i>	1993	48 Trastorno depresivo mayor 76 Controles	Amígdala y hipocampo	Bipolares < control <i>Este estudio muestra que los pacientes depresivos no presentan diferencias significativas en el volumen de la amígdala y del hipocampo.</i>
Strakowski <i>et al.</i>	1999	24 Bipolares maníacos 22 Controles	Amígdala	Amígdala > en pacientes bipolares. <i>Este estudio reportó el fenómeno de alargamiento de la amígdala en pacientes bipolares.</i>
Aylward <i>et al.</i>	1994	33 Bipolares 32 Controles	Caudado Putamen Globo pálido	Se observó un mayor volumen del caudado en pacientes bipolares varones. <i>Éste es el primer estudio de estructuras del ganglio basal en pacientes bipolares.</i>
Dupont <i>et al.</i>	1995	36 Bipolares 30 Trastorno depresivo mayor 26 Controles	Caudado Núcleo lenticular Tálamo	Volumen talámico: Bipolares > controles > Trastorno depresivo mayor. <i>Este es el primer estudio que compara el tálamo en pacientes bipolares, depresivos y sujetos control.</i>
Swayze <i>et al.</i>	1992	48 Bipolares 47 Controles 54 Esquizofrénicos	Caudado Putamen Tálamo	Caudado y putamen sin diferencias. El tálamo de Bipolares y Esquizofrénicos < controles. <i>Este estudio reportó que el tálamo en esquizofrénicos y bipolares es menor durante los primeros episodios, dado que la muestra estaba constituida por adolescentes.</i>
Strakowski <i>et al.</i>	1999	24 Bipolares, maníacos 22 Controles	Caudado Lóbulo frontal	Sin diferencias. <i>Este estudio describe por primera vez los posibles cambios durante el primer episodio de manía.</i>
Botteron <i>et al.</i>	1995	10 Bipolares maníacos jóvenes 5 Controles	Lóbulo frontal	Sin asimetría frontal en bipolares en comparación con un grupo de depresivos prepuberales. <i>Este estudio apoya la hipótesis psicopatológica de neurodesarrollo en trastornos afectivos.</i>

Autor	Año	Muestra	Estructura	Hallazgos y comentarios
Sandyck <i>et al.</i>	1990	77 Bipolares y Esquizofrénicos	Glándula pineal	Calcificaciones en un 25 % de los bipolares institucionalizados. <i>Este estudio reportó un resultado controvertido en pacientes bipolares institucionalizados que presentaban calcificaciones en la glándula pineal.</i>

Tabla 3. Neuromorfometría de las estructuras del circuito de la región límbico frontal en trastornos bipolares.

#### 4.4. LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

##### 4.4.1. Descripción de las técnicas de neuroimagen funcional

##### **Tomografía por emisión de positrones (PET)**

La tomografía por emisión de positrones utiliza distintos trazadores radioactivos, emisiones de positrones permitiendo la visualización de distintas funciones neuronales encefálicas.

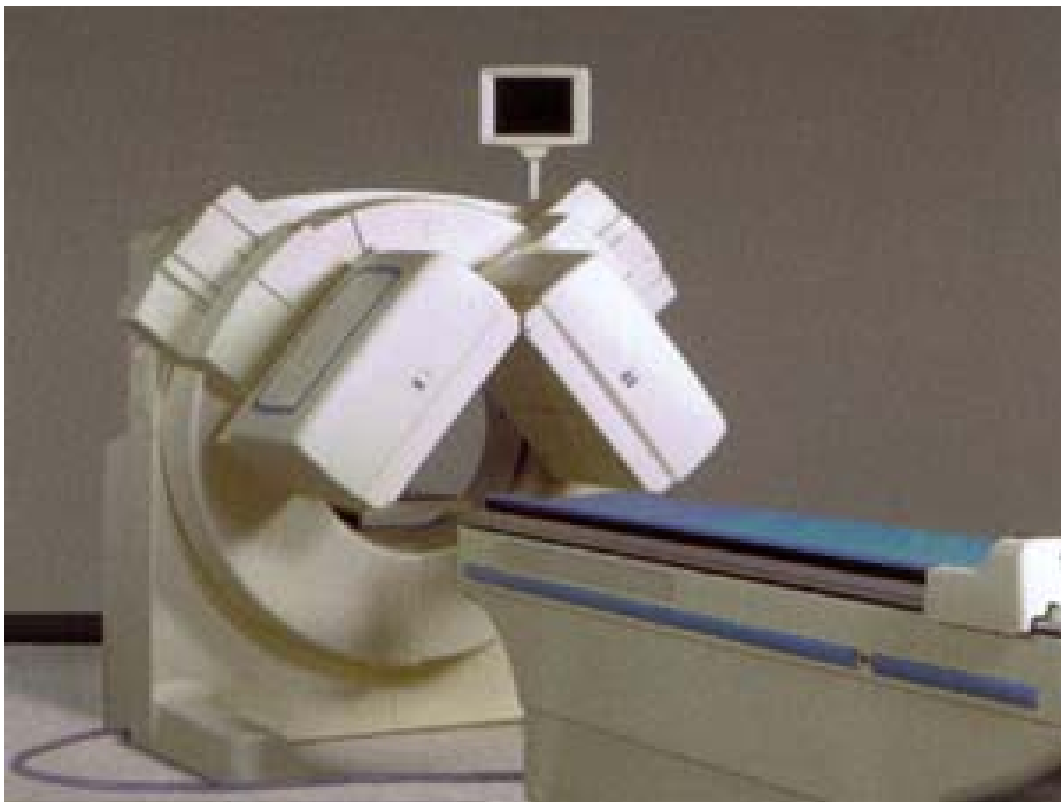
El metabolismo de la glucosa se valora mediante  $^{18}\text{F}$ fluorodesoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa que entra en las células mediante los mismos transportadores que utiliza la glucosa. Una vez dentro de la célula, la FDG es fosforilada por la hexokinasa (HK) produciéndose el metabolito FDG-6-P, que no sigue la ruta catabólica de la glucosa, por lo que se acumula en el espacio intracelular. La retención de FDG en tejido cerebral es proporcional al metabolismo o consumo cerebral de glucosa. Actualmente se acepta que la forma más exacta de medir in vivo el metabolismo cerebral es la PET con FDG. La resolución espacial de las imágenes PETs aproximadamente de 4-6 mm.

Para medir el flujo sanguíneo cerebral con PET se utilizan distintos trazadores radioactivos, siendo el más utilizado  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  (inyectable). En este caso, la difusión en sangre y tejidos cerebrales se produce rápidamente, lo que facilita los estudios tras neuroactivación o intervención farmacológica.

La tomografía por emisión de positrones permite también observar la densidad y distribución de neuro-receptores mediante radioligandos específicos.

### **Tomografía por emisión de fotón único (SPECT)**

En la técnica SPECT se utilizan trazadores radioactivos emisores gamma como por ejemplo la [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-hexametilpropilenaaminaoxima (HMPAO). Al igual que la FDG, el HMPAO es acumulado por la célula, lo que permite la posterior obtención de imágenes. La captación celular de HMPAO es rápida y proporcional al flujo sanguíneo cerebral. Permite obtener las imágenes después de la administración del radiofármaco. La resolución espacial de la SPECT se sitúa entre 8-14 mm.



*Figura 2. Gammacámara de 2 cabezas detectoras que permiten la obtención de imágenes SPECT.*

### **Resonancia Magnética Funcional (RMF)**

Más recientemente han sido desarrolladas las técnicas de RMF como una nueva modalidad avance en los estudios de imagen funcional. Las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética funcional se basan en las distintas propiedades

magnéticas de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina, empleando lo que se llama técnica BOLD (*Blood - Oxygen Level - Dependent*). La activación de la transmisión sináptica comporta un aumento del consumo de oxígeno de la célula neuronal, por lo que se produce un aumento del flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos de la región activada. El aumento de flujo comporta un mayor aporte en términos absolutos de oxihemoglobina, reduciendo al mismo tiempo la concentración de desoxihemoglobina. La determinación cuantitativa del descenso relativo de la concentración de desoxihemoglobina con respecto a la concentración de oxihemoglobina permite obtener imágenes de perfusión cerebral mediante resonancia magnética funcional. Las principales limitaciones de esta técnica se deben a la influencia que tienen los movimientos del paciente durante la obtención de la imagen, así como la distorsión producida por los espacios aéreos del cerebro. A pesar de ello, su elevada resolución espacial y temporal, sitúan a la RMF como una interesante opción para los estudios de neuroimagen funcional (Strakowski et al 2000).

### **Espectroscopía por resonancia magnética (RME)**

La espectroscopía por resonancia magnética es una técnica no invasiva que permite el estudio bioquímico del tejido cerebral in vivo. Los principales elementos que se encuentran en el cuerpo humano son el hidrógeno (H), el fósforo (P), el carbono (C), el oxígeno (O), el sodio (Na) y el potasio (K). Los isótopos naturales del hidrógeno y el fósforo son el protón ( $^1\text{H}$ ), con una abundancia del 99.98 %, y el  $^{31}\text{P}$  con una abundancia del 100 %, respectivamente. El isótopo natural del C es el  $^{12}\text{C}$  (con una abundancia natural del 98.9%) y el del oxígeno es el  $^{16}\text{O}$  (con una abundancia natural del 99.8%). Para obtener resultados de elevada sensibilidad es necesario introducir  $^{13}\text{C}$  (de una abundancia natural del 1.1%) o  $^{17}\text{O}$  (de una abundancia natural del 0.038%). El problema principal de estos isótopos es su elevado precio. El Na y el K son isótopos muy abundantes en el cuerpo y ofrecen una baja sensibilidad a la RMF. Por todo lo expuesto, los isótopos más comúnmente utilizados son el  $^{31}\text{P}$  y el  $^1\text{H}$ .

Existen dos isótopos naturales que no se encuentran en el cuerpo humano pero que pueden ser visibles en RMF y útiles sobre todo en el estudio de los trastornos afectivos, que son el  $^7\text{Li}$  y el  $^{19}\text{F}$ . Las sales de litio son de uso común en el paciente bipolar y los

inhibidores de la recaptación de la serotonina fluorados, como la fluoxetina, son de reconocida utilidad en el tratamiento de la depresión.

#### 4.4.2. Hallazgos a partir de las técnicas de neuroimagen funcional

Con el desarrollo de las técnicas de neuroimagen funcional, se han ido incrementando el número de estudios aplicados a pacientes afectados de distintos trastornos psiquiátricos. Así, por ejemplo, numerosas investigaciones han sido realizadas para estudiar el nivel de activación funcional del cerebro en pacientes con diversas patologías psiquiátricas y neurológicas como esquizofrenia, depresión y demencia (Camargo 2001). De estas investigaciones, además de los hallazgos relativos a neuroimagen en el trastorno bipolar relacionados con el presente trabajo de tesis, los más interesantes han sido los obtenidos en el estudio de la esquizofrenia.

#### **Neuroimagen funcional (PET y SPECT) y esquizofrenia**

El hallazgo funcional más replicado mediante PET y SPECT en los estudios con pacientes esquizofrénicos es el conocido patrón de "hipofrontalidad" (disminución relativa del metabolismo y/o del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) del córtex prefrontal, especialmente del córtex prefrontal dorsolateral). Este patrón de hipofrontalidad ha sido principalmente descrito en la esquizofrenia crónica, en tratamientos prolongados y neurolépticos en pacientes con predominio de síntomas negativos (Volkow et al 1987, Tamminga et al 1992, Wolkin et al 1992). No se ha descrito en pacientes jóvenes en su primer episodio psicótico agudo (Sheppard et al 1983). En estos casos, algunas investigaciones han puesto incluso de manifiesto un patrón de hiperfrontalidad (Ebmeier et al 1993, Parellada et al 1994). En la esquizofrenia, el patrón de hipofrontalidad es más evidente durante la realización de tareas cognitivas que requieren de la activación prefrontal, como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), el Continuous Performance Test (CPT) y la Torre de Londres (Nelson 1976, Heaton et al 1994, Buchsbaum et al 1990, Andreasen et al 1992). Cuando un sujeto sano realiza estos tests neuropsicológicos, diseñados para evaluar la función frontal, incrementa significativamente el flujo del córtex prefrontal (Fig. 5), y también el de otras regiones corticales y del cerebelo (Marengo et al 1993, Nagahama et al 1996,



Catafau et al 1998). Numerosas investigaciones han demostrado que los pacientes esquizofrénicos presentan una incapacidad específica para activar el lóbulo frontal ante el WCST (Weinberger et al 1986, 1988, Berman et al 1986, 1988, 1992, Rubin et al 1991, Parellada et al 1994, 1998), el CPT (Buchsbaum et al 1990, 1992) y la Torre de Londres (Andreasen et al 1992). Es lo que se conoce como hipofrontalidad cognitivo-dependiente.

La discrepancia de resultados en los estudios de flujo y metabolismo cerebral sobre la hipofrontalidad, puede deberse a diferencias metodológicas entre las distintas técnicas empleadas y, sobre todo, a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas con distintas variables clínicas, edad y sexo. Así por ejemplo, mientras que la edad se asocia a una disminución del FSCr, particularmente de la región frontal, las mujeres parecen presentar un mayor FSCr y metabolismo de la glucosa que los varones (Andreasen 1994). Otros factores de discrepancia son la duración de la enfermedad (aguda vs crónica), el tipo de sintomatología clínica predominante (síntomas positivos, negativos, mixtos), la medicación (pacientes nunca medicados -drug-naïve- vs anteriormente tratados con neuroléptico -washout- o con medicación crónica), así como las condiciones cognitivas durante la medición de la perfusión cerebral (situación de reposo vs pruebas de neuroactivación).

Los estudios de primeros episodios psicóticos en pacientes esquizofrénicos nunca medicados (Rubin et al 1991, Andreasen et al 1992, Buchsbaum et al 1992, Parellada et al 1994, Catafau et al 1994a) también han demostrado una hipofrontalidad cognitivo-dependiente. Estos estudios permiten inferir que la hipofrontalidad no es secundaria ni a la medicación ni a la cronicidad de la enfermedad y que ya aparece en etapas precoces del curso de la enfermedad. En definitiva, la hipofunción prefrontal durante la activación cognitiva parece ser un hallazgo sólido en pacientes con esquizofrenia, puesto que ha sido descrita en cerca del 90% de los estudios publicados al respecto (Weinberger 1996), mientras que la hipofrontalidad es un hallazgo inconsistente en estudios de pacientes esquizofrénicos evaluados en situación basal o de reposo. Por último, cabe señalar que diversos investigadores han alertado sobre las limitaciones del clásico concepto de hipofrontalidad y han tratado de reactualizarlo (Andreasen 1997). Se trataría de sustituir el término demasiado general de hipofrontalidad, por otros que contemplen la complejidad anatómica y funcional del córtex prefrontal, en el que se han identificado, por lo menos, tres regiones prefrontales distintas (dorsolateral, orbital y

medial), con características diferenciales en relación a su citoarquitectura, funciones y conexiones cortico-límbico-estriatales. De acuerdo con estos autores, se trata pues de una enfermedad mucho más compleja que lo que permite el simple término de hipofrontalidad. Las citadas líneas de investigación parecen indicar que en la esquizofrenia, además de una clara disfunción del córtex prefrontal, existiría un grave desajuste de amplios circuitos cerebrales, incluyendo tanto múltiples regiones corticales como subcorticales (tálamo) y del cerebelo (circuito córtico-talámico-cerebelo-cortical-CCTCC-) (Andreasen et al 1998, 1999). Como expone Andreasen (Andreasen et al 1999), la disfunción de este circuito, que tendría su origen en una alteración del neurodesarrollo, implicaría a su vez una desconexión en varios aspectos de la actividad mental (“dismetría cognitiva”).

<b>Hallazgo</b>	
1	Similitud de los síntomas defectuales de la esquizofrenia con el conocido síndrome del lóbulo frontal post-lesional.
2	Estudios neuropsicológicos que muestran déficits cognitivos en funciones “frontales” (atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas).
3	Movimientos de seguimiento ocular anormales.
4	Alteraciones anatomopatológicas de la citoarquitectura del córtex prefrontal.
5	Alteraciones estructurales (TC, RM): dilatación de las astas frontales de los ventrículos laterales, atrofia del córtex prefrontal,...
6	Alteraciones funcionales (PET, SPECT): patrón de hipofrontalidad cognitivo-dependiente (hipometabolismo y/o hipoperfusión prefrontal ante tareas de activación cognitiva frontales).

TC: tomografía computarizada

RM: resonancia magnética

PET: tomografía por emisión de positrones

SPECT: tomografía por emisión de fotones

*Tabla 4. Evidencias de disfunción frontal en la esquizofrenia*

#### **4.5. LA NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN SUJETOS SANOS**

El trastorno bipolar, como enfermedad cuyas bases biológicas podrían relacionarse con alteraciones funcionales del sistema límbico, constituye un trastorno afectivo en el que predominan las alteraciones de las emociones (Vieta et al 1999a). Para el conocimiento de la fisiopatología de las emociones que aparecen en estado de enfermedad, es lógico describir previamente las bases anatomo-funcionales que fundamentan las emociones en estado de normalidad. Su comprensión introduce elementos importantes para el debate nosológico entre modelos dimensionales y categoriales.

##### **4.5.1. El desarrollo ontogenético emocional del cerebro humano**

El estudio del patrón de metabolismo de la glucosa del recién nacido mediante PET permite observar que durante el primer mes de vida la mayor actividad cerebral se centra en el córtex sensitivo y motor primario, el tálamo y el vermis cerebeloso (Klunnert et al 1987, Mineka & Cook 1993). Otras áreas con metabolismo aumentado, comparadas con el resto del cerebro, son el córtex cingulado, la amígdala, el hipocampo y ocasionalmente los ganglios de la base (Eisenberg et al 1989). La relativa poca actividad del resto de estructuras cerebrales podría estar relacionada con el limitado repertorio conductual propio de los primeros días de vida. En esta época la selección natural y la adaptación de las especies, han hecho que se aseguren la presencia de sistemas intrínsecos reflejos.

La maduración se basa en la integración visuomotora. A los dos o tres meses de vida, se observa un incremento del metabolismo de la glucosa en áreas parietales, temporales, en el córtex visual primario, los ganglios de la base y los hemisferios cerebelosos. Estos cambios metabólicos coinciden con la adquisición de funciones viso-espaciales y con la integración viso-senso-motora, desapareciendo o reorganizándose el sistema reflejo neonatal y evidenciándose cambios electrofisiológicos en el electroencefalograma (Broks et al 1998).

El córtex frontal es la última área que experimenta un incremento del metabolismo de la glucosa. Las regiones laterales e inferiores incrementan el metabolismo alrededor de los seis u ocho meses, mientras que las regiones dorsales y mediales lo hacen a los ocho –

doce meses. Los cambios en el metabolismo del lóbulo frontal coinciden con la adquisición de aspectos cognitivos que generan emociones, como por ejemplo la ansiedad ante el extraño. Neurobiológicamente en esta etapa tiene lugar la expansión de las dendritas y un incremento de la densidad de capilares en el lóbulo frontal (Whalen et al 1998, Gray et al 1997). Alrededor del año de vida el patrón metabólico es muy similar al del adulto normal. Estos hallazgos le dan una relevancia destacable al lóbulo frontal en lo que a la ontogenia de las emociones se refiere.

Partiendo de estas observaciones, parece que la evolución del metabolismo de la glucosa en el primer año de vida sigue un orden filogenético, con una maduración funcional de las estructuras más antiguas primero, y la maduración funcional de las más nuevas filogenéticamente después (Klennert et al 1987, Mineka & Cook 1993).

#### 4.5.2. Emociones generadas interna o externamente

Unos de los primeros estudios de neuroimagen de las emociones normales fueron los de Reiman *et al.*, en 1997 (Reiman et al 1997a) y Lane *et al.*, en el mismo año (Lane et al 1997a). Se estudiaron veinte mujeres sanas física y mentalmente, mientras se alternaba la exposición a un estímulo externo emocionalmente activo con un estímulo externo neutro. Por otro lado, también se estudiaron las reacciones de dichas mujeres a estímulos emocionales internos a través de escritos autobiográficos (evocación de emociones). Fueron tres las emociones evaluadas: la alegría, la tristeza y el disgusto. Durante la obtención de cada una de las imágenes con PET, se determinaron diferentes medidas fisiológicas, utilizando: electroencefalografía, electromiografía, actividad muscular facial, registro electrooculográfico, electrocardiograma y actividad electrodérmica. Se utilizó una cámara de vídeo para grabar la expresión facial de las emociones. Inmediatamente después de cada imagen obtenida, el sujeto valoraba la emoción que había experimentado de acuerdo a unas escalas analógicas visuales. Al evaluar los resultados se objetivaron diferencias respecto a las emociones que generaban los estímulos activos versus los neutros. Los estímulos emocionales externos mediante una película, generaban un incremento simétrico del flujo sanguíneo cerebral regional a nivel del córtex occipitotemporal y temporal anterior, la amígdala, el córtex prefrontal medial, el tálamo, el hipotálamo y regiones laterales del cerebelo. En el caso de las emociones generadas internamente a través de un proceso cognitivo, las diferencias con

los estímulos neutros fueron las siguientes: en el caso de las emociones cognitivas de experiencias recientes existían incrementos del FSCr en el córtex prefrontal medial y el tálamo, así como en una región que incluye el córtex insular anterior, el claustró y el putamen lateral. Se objetivó que el recuerdo de emociones tristes se relacionaba con un incremento del FSC en la región insular anterior, hecho que no se observó durante la evocación de emociones alegres.

Las áreas de asociación visual en el córtex occipitotemporal podrían estar relacionadas con el proceso de evaluación de los estímulos visuales complejos con significado emocional. Aunque el córtex temporal, el hipocampo y la amígdala se han relacionado con la generación de las emociones, los hallazgos de los autores sugirieron que estas áreas de asociación sensorial se relacionan sobre todo con la evaluación de procesos que impliquen el sensorio exteroceptivo con significado emocional. Un dato concluyente fue que la región insular anterior estaba preferentemente relacionada con el grupo de las emociones negativas, que generan distrés al sujeto (Blair et al 1997). A la hora de determinar qué áreas del cerebro se relacionan con cada emoción, se observó lo siguiente: la provocación de emociones de tristeza y alegría, con película o evocadas cognitivamente, se asociaron con un significativo incremento del FSC a nivel del córtex occipitotemporal y temporal anterior, sugiriendo que estas regiones participan en aspectos externos de estas emociones independientemente del tipo de emoción (Sprengelmeyer et al 1996). La tristeza y el disgusto fueron dos emociones negativas que correlacionaron con un incremento del FSC en el cerebro medio y el vermis cerebeloso.

#### 4.5.3. Emociones positivas y negativas

En otro estudio de Lane *et al.* (Lane et al 1997b) se midió el FSC utilizando PET en doce mujeres sin patología neurológica ni psiquiátrica, mientras se les pasaban unas diapositivas con contenido emocional -el International Affective Picture System (Lang et al 1995), con el objetivo de determinar qué regiones del cerebro se relacionaban con las emociones placenteras y las no placenteras. Al igual que en los trabajos previamente expuestos, durante cada obtención de imagen cerebral se registró el electromiograma, la actividad muscular y la actividad electrodérmica. Inmediatamente después de cada

imagen obtenida, los sujetos valoraban la emoción experimentada mediante unas escalas. Las imágenes que generaban emoción positiva, se distinguieron de las que generaban emoción neutra por el incremento del FSC en regiones como el tálamo, el hipotálamo y el córtex prefrontal medial (Lane et al 1997b). Las imágenes que generaban emociones negativas se distinguieron de las que generaban emociones positivas o neutras por el incremento del FSC en el córtex occipitotemporal, regiones laterales del cerebelo y una región que comprende la amígdala izquierda, la formación hipocampal y el giro parahipocámpico. Los autores postularon que las áreas de asociación sensorial relevante, atienden, evalúan y preparan la respuesta al estímulo emocionalmente desagradable y potencialmente peligroso.

#### 4.5.4. La neuroimagen de las expresiones faciales de tristeza e ira

Las expresiones faciales constituyen una comunicación no verbal de mucha importancia. Algunos autores han hecho la observación que los bebés primates y los seres humanos presentan miedo ante los objetos con los que sus madres han expresado caras de miedo o disgusto (Anderson & Phelps 1997, Hornak et al 1996). La tristeza y la ira son expresiones emocionales que regulan las interacciones sociales: la manifestación de expresiones de tristeza induce a la inhibición de la agresión por parte del observador (Dias et al 1996). La ira condiciona la conducta de los otros en situaciones en las que se han roto los roles sociales o las expectativas. Por todo ello es muy importante determinar las correlaciones anatómicas involucradas en el procesado de las expresiones de tristeza e ira.

La amígdala se ha implicado en el procesamiento de expresiones de miedo en estudios neuropsicológicos y de neuroimagen funcional. Los pacientes con lesiones en el lóbulo temporal, que incluyen la amígdala, tienen dificultades para reconocer expresiones de miedo (Rolls 1996). Los estudios de neuroimagen son consistentes con el incremento de la activación de la amígdala izquierda durante la expresión del miedo (Adolphs et al 1995).

En el caso de las expresiones de disgusto, las regiones de mayor interés han sido los ganglios de la base y la ínsula (Calder et al 1996, Blair et al 1999). Los pacientes con enfermedad de Huntington, cuya alteración biológica reside en los ganglios de la base – el núcleo caudado-, muestran dificultades para el reconocimiento de la expresión de

disgusto (Chugani et al 1987). Sin embargo los últimos estudios llevados a cabo con RMF no han podido relacionar la activación de los ganglios basales con las expresiones de disgusto y en cambio sí han corroborado la activación de la región insular anterior (Blair et al 1999).

Se conoce poco respecto a la correlación anatómica de las emociones de tristeza. Algunos estudios han observado una reducción de la respuesta autonómica en las expresiones de tristeza en pacientes afectos de trastorno antisocial de la personalidad comparados con controles (Chugani et al 1987). Se ha llegado a relacionar el trastorno antisocial de la personalidad con una disfunción de la amígdala (Chugani 1996, Parmelee & Sigman 1979). La implicación de la amígdala en el proceso de expresión de la tristeza ha recibido el apoyo de dos estudios recientes. Se ha observado que pacientes con lesión de la amígdala derecha presentan dificultad para la expresión de emociones de tristeza, miedo o disgusto. Por otro lado, un paciente afecto de lesiones amigdalares bilaterales –gliosis amigdalares izquierda y lobectomía temporal derecha- presentó dificultad selectiva para la expresión de tristeza, miedo y disgusto (Schade & van Groenigen 1961, Diemer 1968).

Las regiones cerebrales más relacionadas con la emoción de la ira son el córtex orbitofrontal y la amígdala. Hornak *et al.* (Hornak et al 1996), implicaron el córtex orbitofrontal en el reconocimiento de expresiones emocionales y algunos estudios de lesiones con animales lo han implicado con la extinción de conducta y alteraciones del aprendizaje (Lane et al 1997a, Reiman 1997b). Del mismo modo pacientes con lesiones amigdalares han mostrado dificultad para el reconocimiento de expresiones de ira (Lane et al 1997b, Lang et al 1995). Blair *et al.*, utilizaron la neuroimagen funcional mediante PET para determinar si la amígdala se relacionaba con la respuesta emocional facial de tristeza y/o ira y para determinar si el córtex orbitofrontal se relacionaba con la expresión emocional facial de ira. Para llevar a cabo el trabajo, se estudiaron trece sujetos voluntarios sanos a los que se les sometió al estímulo de unas fotografías que inducían las mencionadas emociones. El radiofármaco utilizado fue el  $H_2^{15}O$  y la duración del estudio de 90 segundos. Se observó que a medida que se hacía más intensa la expresión facial de tristeza existía mayor actividad en la amígdala izquierda y el lóbulo temporal derecho. La progresiva expresión facial de ira se asoció a un

incremento también progresivo de la actividad orbitofrontal y del córtex cingulado anterior. No se hallaron indicios de correlación entre la emoción de la ira con la amígdala. El estudio permitió observar la evidencia de diferentes estructuras responsables de emociones negativas, que podrían estar interconectadas funcionalmente (Reiman 1996).

#### **4.6. LA NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN PACIENTES BIPOLARES**

La mayoría de los estudios con PET y SPECT han descrito patrones anormales del flujo sanguíneo cerebral o del metabolismo de la glucosa en los pacientes bipolares y unipolares. Algunos investigadores han revisado los hallazgos repetitivos en la neuroimagen funcional de los trastornos afectivos para proponer modelos neuroanatómicos de fisiopatología.

La disminución del FSC en el córtex pre-frontal es el hallazgo más frecuente, tanto para la depresión unipolar como la bipolar. En el caso de la depresión bipolar se han descrito anomalías en el FSC del lóbulo temporal que no aparecen tan claramente en la unipolar. Existen controversias referentes a regiones como el sistema límbico, pero en cualquier caso la fisiopatología de los trastornos afectivos parece relacionarse con el lóbulo frontal, estructuras subcorticales y el sistema límbico (Soares & Mann 1997).

Por otro lado, algunos autores han analizado la relación entre los patrones de FSC y la psicopatología, observando en pacientes con depresión mayor una correlación inversa entre la hipoperfusión del córtex prefrontal dorsolateral y la inhibición psicomotora y el humor depresivo, de modo análogo a la correlación inversa entre el FSC prefrontal dorsolateral y la puntuación de la escala de Hamilton para la depresión (Bench et al 1993).

En general, las investigaciones mediante SPECT confirman los hallazgos obtenidos por PET (Devous 1989, Robbins et al 1992, Sackeim et al 1990, George et al 1993). Un hecho que dificulta la generalización de los resultados es que mientras algunos estudios se limitan a la depresión unipolar, otros incluyen muestras mixtas con unipolares y bipolares. En un estudio llevado a cabo por Gyulai *et al.* (Gyulai et al 1997) con 12



pacientes bipolares cicladores rápidos -4 de ellos sin medicación y 8 recibiendo carbonato de litio-, a los que se les estudió el FSC mediante SPECT con I-123 yodoanfetamina, se demostró que la distribución del radiofármaco en la parte anterior de los lóbulos temporales era asimétrica tanto en las fases depresivas/disfóricas como en las maníacas/hipomaníacas, siendo la distribución simétrica en las fases eutímicas, de manera que por primera vez se sugiere la presencia de una “disfunción temporal” estado-dependiente en el trastorno bipolar. La máxima limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra. Estudios focalizados en la fase maníaca (Migliorelli et al 1993) han descrito una asimetría izquierda-derecha a favor del córtex temporal basal derecho y una asimetría dorso-ventral, con menor perfusión en el cortex temporal basal que en el dorsal. En otro estudio (O’Connell et al 1995) en el que se comparó el FSC, medido por el SPECT con 123-isopropilyodoanfetamina entre pacientes bipolares maníacos (11), esquizofrénicos agudizados (21) y controles (15), se objetivó que la hipofrontalidad era más manifiesta en los grupos de esquizofrénicos y maníacos que en los controles y se detectó un incremento en la captación de radiofármaco en los lóbulos temporales de los dos grupos patológicos, aunque más prominentemente entre los maníacos. En el caso de las fases depresivas, y aunque se trata de una cuestión todavía por resolver, la hipoperfusión descrita en regiones cerebrales anteriores, parece normalizarse tras el tratamiento farmacológico o electroconvulsivo, si bien algunos autores indican que el aumento del FSC que se produce en la remisión clínica se limita sólo a los ganglios de la base y al córtex cingular anterior, mientras que no se modifica en el neocórtex. Cabe destacar que la mayoría de trabajos evalúan la perfusión cerebral durante el estado depresivo y que no existen prácticamente estudios longitudinales de pacientes afectivos bipolares (Benabarre et al 2002b). Además, los hallazgos no coinciden totalmente en la depresión unipolar y en la bipolar (Parellada & Lomeña 1997).

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Técnica</b>	<b>Muestra</b>	<b>Hallazgos</b>	<b>Limitaciones</b>
Tutus <i>et al.</i>	1998	SPECT	10 pacientes con depresión bipolar; 7 con depresión bipolar; 9 controles	Los pacientes con depresión unipolar presentaron un incremento del FSC en el lóbulo frontal derecho durante el episodio depresivo.	Estudio no longitudinal. Muestra pequeña.
Delvene <i>et al.</i>	1990	SPECT	38 pacientes con depresión mayor; 16 controles	Se halló un descenso del FSC en el hemisferio izquierdo en pacientes con depresión bipolar.	Estudio no longitudinal.
Gyulai <i>et al.</i>	1997	SPECT	12 pacientes bipolares cicladores rápidos.	Se halló una distribución asimétrica del marcador en la parte anterior del lóbulo temporal tanto en fase depresiva/disfórica como en maníaca/hipomaníaca.	Muestra pequeña.

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Técnica</b>	<b>Muestra</b>	<b>Hallazgos</b>	<b>Limitaciones</b>
Migliorelli <i>et al.</i>	1993	SPECT	5 pacientes maniáticos; 7 controles	Mayor perfusión en el córtex temporal basal derecho y asimetría dorso-ventral con menor perfusión en el córtex temporal basal que en los pacientes maniáticos.	Muestra pequeña.
O'Connell <i>et al.</i>	1995	SPECT	11 pacientes maniáticos; 21 esquizofrénicos; 15 controles	Hipofrontalidad más manifiesta en pacientes esquizofrénicos y maniáticos. Niveles de marcador en los lóbulos temporales superiores en pacientes maniáticos.	Muestra pequeña.
Goodwin <i>et al.</i>	1997	SPECT	14 pacientes bipolares eutímicos	La interrupción del tratamiento con litio se correlacionó con una importante redistribución de la perfusión cerebral basada en un incremento en las regiones inferior y posterior y un descenso en las regiones límbicas, particularmente en el córtex cingular anterior.	Muestra pequeña.
Anand <i>et al.</i> ,	2000	SPECT	13 pacientes bipolares eutímicos (7 sin medicación); 13 controles	Los pacientes bipolares no se diferenciaron de los sujetos sanos en el estado de ánimo ni en el nivel de ocupación de los receptores D <sub>2</sub> de la región estriada. Las diferencias más importantes se hallaron en la activación dopaminérgica post-sináptica.	Muestra pequeña.
Baxter <i>et al.</i>	1985	PET	11 pacientes con depresión unipolar; 5 con depresión bipolar; 3 pacientes bipolares mixtos; 9 controles	Los pacientes bipolares en fase depresiva o mixta presentaron una reducción global en el metabolismo cerebral de glucosa en comparación con los pacientes en fase maníaca.	Estudio no longitudinal. Muestra pequeña.
Al-Mousawi <i>et al.</i>	1996	PET	17 esquizofrénicos; 15 pacientes maniáticos; 10 pacientes depresivos; 10 controles	Se observaron disfunciones metabólicas en las regiones límbicas del cerebro en los pacientes maniáticos.	Estudio no longitudinal.

*Tabla 5. Estudios de neuroimagen mediante SPECT y PET en el trastorno bipolar.*

### Neuroanatomía funcional de los trastornos afectivos

La mayoría de los investigadores han concluido que existe un sistema coordinado de centros de regulación del humor, tanto en situación fisiológica como en situación de enfermedad. Las interconexiones son extremadamente complejas: el sistema límbico, el córtex y las vías monoaminérgicas, así como sus proyecciones a las regiones subcorticales. El foco más importante de estudio de la anatomía de las emociones es el sistema límbico, descrito primeramente por Papez en 1937 (Papez 1937). Consiste en un círculo en la región medial interhemisférica que abarca la amígdala, la ínsula, el cortex orbitofrontal y las regiones anteriores de los lóbulos temporales. De la convexidad frontal parten vías directamente hacia el cortex del giro cingulado. El córtex prefrontal

dorsolateral también establece interconexiones con el cíngulo, el hipocampo y la región septo-hipotalámica, relacionándose con las vías neuroendocrinas. El córtex prefrontal dispone de aferencias directas desde la amígdala e indirectas desde el hipotálamo y los cuerpos mamilares a través del tálamo anterior. Además, algunas regiones límbicas se relacionan con el córtex prefrontal a través del tálamo dorso-medial (McLean 1990).

Nauta (Nauta 1971) sugirió que existían tres componentes básicos en el sistema límbico: a) El sistema cortical límbico: consistente en el cíngulo, el giro parahipocampal, el hipocampo y la amígdala; b) El sistema subcortical límbico: incluye el límbico medial, con continuum septo-hipotálamo-mesencefálico, que recibe aferencias de la amígdala, el hipocampo, la médula espinal, el tálamo, el sistema motor visceral y el complejo hipofisario; c) Las vías límbicas víscero-endocrinas: consisten en vías víscero-sensoriales que ascienden desde la médula espinal oblongata. El lóbulo frontal tiene la mayor variedad de conexiones con los tres subsistemas límbicos. Finalmente Livingstone (Livingstone 1977) propuso dos circuitos límbicos: el medial y el basolateral. El sistema límbico medial estaba compuesto por el giro hipocampal, el fórnix, el giro cíngulo, el núcleo anterior talámico, el núcleo septal y los cuerpos mamilares. El sistema basolateral, por el córtex órbito-frontal, el núcleo talámico dorso-medial, la amígdala y el córtex anterior temporal. Este autor hipotetizó que el lóbulo frontal jugaba un importante papel, modulando la actividad de los dos circuitos y que la conducta normal era consecuencia del adecuado balance de actividades inter-circuitos. Las funciones del sistema límbico son: a) recibir información sensorial compleja; b) procesar información a partir de experiencias previas; c) dar un sentido afectivo a las experiencias y d) responder con el comportamiento adecuado.

Tanto los estudios neuropsicológicos, como los de neuroimagen, los de neuroestimulación y algunas lesiones del SNC relacionan la disregulación del sistema límbico con los trastornos afectivos. Por este motivo, las estructuras de mayor interés para el estudio funcional de los trastornos de las emociones son: el córtex prefrontal dorso-lateral; el córtex prefrontal medial, el córtex orbital frontal, el córtex orbital mesial y el córtex temporal lateral (Benabarre et al 2000).

## SPECT de perfusión y trastornos afectivos

En general, las investigaciones mediante SPECT confirman los hallazgos obtenidos por PET (Devous 1989, Robbins et al 1992, Sackeim et al 1990, George et al 1993). La interpretación de los hallazgos con SPECT es difícil, por la variabilidad en los tomógrafos y en la metodología de adquisición de los estudios, los diferentes análisis de las imágenes empleadas y la heterogeneidad clínica de los trastornos afectivos estudiados (unipolares/bipolares; con síntomas psicóticos/sin síntomas psicóticos; con patrón estacional/sin patrón estacional; antecedentes familiares/sin antecedentes familiares; con comorbilidad/sin comorbilidad; con síntomas típicos/con atipicidad). Se ha descrito que la depresión se asocia a un descenso del metabolismo cerebral y del flujo sanguíneo cerebral en el córtex prefrontal anterolateral izquierdo (Mathew et al 1980, Rush et al 1982, Uytendhoef et al 1983, Gur et al 1984, Delvenne et al 1990). Austin *et al.*, (Austin et al 1992) llevaron a cabo un estudio mediante SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en 40 pacientes depresivos monopolares –10 de ellos con síntomas psicóticos- y 20 controles. Al analizar los resultados se objetivó que los pacientes con depresión presentaban una disminución del flujo cerebral regional en el cortex temporal, frontal inferior y parietal así como en los ganglios de la base y en el tálamo. Curiosamente, aquellos pacientes con criterios clínicos de endogenicidad presentaban mayor flujo cerebral regional en el cíngulo y en el cortex frontal que los que no los presentaban. Mediante estudios de estimulación con tareas de fluencia verbal, se ha visto que la disminución del FSC es reversible (Philpot et al 1993). Thomas *et al.*, (Thomas et al 1993) estudiaron un total de 42 pacientes depresivos (21 con criterios de depresión mayor y 21 de distimia). Objetivaron que los afectos de depresión mayor tenían mucho menor FSC que los distímicos, pero este hecho no se podía correlacionar con la gravedad de la enfermedad. Sarikaya *et al.*, (Sarikaya et al 1999) determinaron diferencias significativas de perfusión en SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en un total de 36 pacientes distímicos frente a 16 sujetos control: las diferencias se objetivaron en las regiones frontal bilateral inferior, parietal bilateral, frontal derecha superior y temporal superior izquierda. Los hallazgos apoyaron las hipótesis referentes a que las bases biológicas de la distimia y la depresión son similares.

Bench *et al.*, (Bench et al 1993) relacionaron el enlentecimiento psicomotor con el descenso o disminución del FSC en el córtex prefrontal anterolateral izquierdo. El deterioro cognitivo asociado a la depresión se relacionó con un descenso de la actividad en la región medial prefrontal izquierda. La sintomatología ansiosa en la depresión se asoció a un incremento de actividad del cíngulo posterior derecho y regiones parietales inferiores bilaterales. Tutus *et al.*, (Tutus et al 1998) publicaron un trabajo en el que se comparaba el FSC de pacientes con depresión unipolar frente a depresión bipolar. El grupo de estudio consistió en 10 pacientes depresivos unipolares y siete pacientes depresivos bipolares que cumplieran criterios diagnósticos DSM-III-R para trastorno depresivo mayor. El grupo control lo constituyeron nueve voluntarios sanos. Las imágenes de SPECT se obtuvieron en dos tiempos diferentes: a) durante el episodio depresivo mayor y antes de recibir medicación; y b) durante el inicio de la remisión de los síntomas, mientras los pacientes estaban recibiendo medicación antidepresiva. Durante el episodio depresivo, los pacientes depresivos unipolares no medicados mostraron un incremento relativo del FSC frontal izquierdo comparado con el grupo control y los depresivos bipolares. No se encontraron diferencias de FSC entre los depresivos bipolares y el grupo control. Estos datos sugirieron a los autores que los depresivos unipolares, a diferencia de los bipolares, presentaban un relativo incremento de FSC en el lóbulo frontal izquierdo durante el episodio depresivo, pero que estas diferencias tendían a desaparecer durante el periodo de remisión.

Delvenne *et al.*(Delvenne et al 1990), mediante SPECT con  $Xe^{133}$ , encontraron una disminución significativa del FSC en el hemisferio izquierdo de pacientes con depresión bipolar respecto a los depresivos unipolares y a los controles. En cambio. Ito *et al.* (Ito et al 1996), utilizando SPECT con  $^{99m}Tc$ -HMPAO en pacientes depresivos bipolares y unipolares, observaron en ambos grupos una disminución significativa del FSC en el córtex prefrontal, sistema límbico (especialmente en el cíngulo anterior) y regiones paralímbicas (región anterior de la ínsula y del lóbulo temporal izquierdo). La disminución de FSC en dichas áreas puede asociarse a síntomas depresivos tales como el déficit atencional, el deterioro cognitivo, la desmotivación y el humor depresivo. De hecho, estos hallazgos son compatibles con la hipótesis de una disfunción de los circuitos límbico-prefrontales subyacente a los trastornos afectivos (Derryberry & Tucker 1992, Cummings 1993, Powell & Miklowitz 1994, Benabarre et al 2001b). En el

estudio realizado por Gyulai *et al.*, (Gyulai et al 1997) con SPECT, según lo citado previamente, se sugirió por primera vez la presencia de una “disfunción temporal” estado-dependiente en el trastorno bipolar. El estudio realizado por Migliorelli (Migliorelli et al 1993), tal y como se describe en la tabla 4, halló una mayor perfusión en el córtex temporal basal derecho y una asimetría dorso-ventral con menor perfusión en el córtex temporal basal que en los pacientes maníacos. O’Connell (O’Connell et al 1995) comparó el FSC medido por el SPECT, según lo citado previamente y se objetivó una hipofrontalidad más manifiesta en los grupos de esquizofrénicos y maníacos que en los controles y también se detectó un incremento en la captación del radiofármaco en los lóbulos temporales de los dos grupos patológicos, aunque más prominentemente en los maníacos.

#### Estudios de SPECT de perfusión y tratamiento

##### *Medicación antidepressiva y eutimizantes.*

Existe dificultad a la hora de extraer conclusiones de los estudios, por la heterogeneidad de la medicación utilizada y por el pequeño tamaño de las muestras. Parece ser que el tratamiento farmacológico antidepressivo se asocia con un incremento del metabolismo en los ganglios de la base, el córtex prefrontal y el córtex cingulado (Rubin et al 1994).

Goodwin *et al.*, (Goodwin et al 1997) estudiaron a 14 pacientes bipolares eutímicos tratados con litio mediante test neuropsicológicos, escalas clínicas y SPECT con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, antes y después de la retirada del eutimizante. La retirada del litio, se correlacionó con una importante redistribución de la perfusión cerebral basada en un incremento en las regiones inferiores y posteriores y una disminución en las áreas límbicas, particularmente en el córtex cingulado anterior. Siete de los 14 pacientes desarrollaron síntomas maniformes durante la fase de placebo, correlacionando esta sintomatología con un relativo incremento en la perfusión del cingulado superior anterior y posiblemente del córtex órbito-frontal izquierdo.

##### *Terapia electroconvulsiva (TEC).*

Aunque es bien conocido que durante la convulsión se produce un incremento inicial del FSC y del metabolismo de la glucosa (Engel et al 1982, Barkai et al 1991),

numerosas investigaciones sugieren una disminución del FSC y del metabolismo de la glucosa poco tiempo después de la aplicación de la TEC (Silfverskiold et al 1979, Prohovnick et al 1986), e indican que la disminución postictal de FSC observada en los pacientes depresivos y maníacos no revierte después de una tanda efectiva de TEC, sino que por el contrario, y particularmente en los que mejor responden, se produce una reducción adicional de la perfusión cerebral. Estos autores sostienen que la respuesta terapéutica a la TEC se asocia con una disminución adicional de la perfusión en regiones corticales anteriores (frontal y temporal anterior). Estos hallazgos parecen paradójicos si tenemos en cuenta que la mayoría de trabajos revisados señalan una hipoactividad cerebral global o regional en la depresión. Para estos investigadores, dicha hipoperfusión no sería estado-dependiente, sino que constituiría un rasgo persistente en determinados pacientes con depresión grave.

#### *Terapia de privación de sueño.*

Existen pocos estudios de tratamiento antidepresivo con privación de sueño que se correlacionen con el FSC utilizando SPECT. En general, los pacientes depresivos que responden positivamente a la privación de sueño muestran mayores niveles basales de FSC o metabolismo en las estructuras límbicas y en particular en el giro cingulado anterior derecho y también en el córtex órbita-frontal bilateral, al compararse con los controles; después de la privación de sueño, los respondedores muestran una normalización de la actividad en las mencionadas estructuras límbicas (Ebert et al 1991). El mismo grupo de investigadores describió un significativo descenso de la ocupación de los receptores D2 en los ganglios basales entre los respondedores a la privación comparados con los no respondedores (Ebert et al 1994). El último trabajo publicado en esta línea de investigación es el de Volk *et al.*, en 1997 (Volk et al 1997), y confirma los hallazgos de Ebert *et al.* (Ebert et al 1991), destacando la relación entre la perfusión del córtex órbita-frontal y el cingulado con factores predictores de respuesta terapéutica a la privación de sueño.

#### Estudios de neuroactivación

Con el objetivo de identificar las bases neuroanatómicas de los trastornos bipolares, un campo prometedor en la neuroimagen puede ser la utilización de tareas

diseñadas para activar funciones cerebrales específicas (neuroactivación cognitiva). Los cambios en el metabolismo y el FSC producidos durante la neuroactivación pueden medirse con PET, SPECT y RM funcional (George et al 1991, Ring 1993, Roland 1994). Las anomalías funcionales asociadas al trastorno bipolar, del mismo modo que ocurre con otros trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, pueden ser más evidentes durante la resolución de ciertas tareas cognitivas (Parellada & Lomeña 1997). Comparar los hallazgos de PET, SPECT o RM en situación basal con los encontrados durante la neuroactivación permite “aislar mapas” de los patrones de actividad cerebral durante la activación y determinar posibles anomalías asociadas a estados psicopatológicos. El patrón de hipofrontalidad, descrito en pacientes esquizofrénicos con predominio de síntomas negativos, en condiciones basales, es más evidente ante tareas cognitivas que requieren la activación del lóbulo frontal como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Parellada et al 1994, Catafau et al 1994b), la Torre de Londres (Andreasen et al 1992) y el Continuous Performance Test (CPT) (Buchsbaum et al 1992). Durante la activación cognitiva mediante estos tests, los pacientes esquizofrénicos, a diferencia de los controles, son incapaces de incrementar el flujo prefrontal, presentado una hipofrontalidad cognitivo-dependiente, que estaría presente desde el inicio de la enfermedad y que sería previa al tratamiento neuroléptico. Algunos autores (Berman et al 1993) han aplicado el mismo paradigma de neuroactivación cognitiva en pacientes afectivos (predominantemente unipolares) sin hallar hipofrontalidad durante la realización del WCST, sugiriendo así la existencia de mecanismos fisiopatológicos subyacentes distintos para la hipofunción prefrontal de la esquizofrenia y para la de los trastornos afectivos. Sin embargo, la presencia de disfunciones ejecutivas en al menos un subgrupo de pacientes bipolares durante los periodos de remisión parece indiscutible (Martínez-Arán et al 2000a).

En revisiones recientes (Soares & Mann 1997) se sugiere que existen anomalías en las vías frontosubcorticales de los pacientes bipolares. Este hecho se traduce en alteraciones atencionales que como ya se ha visto pueden ser objetivadas mediante el CPT. Sax *et al.*, (Sax et al 1999) publicaron un trabajo en el que se correlacionaban los resultados del CPT con neuroimagen estructural (RM). Se compararon un total de 17 pacientes bipolares en fase maníaca con 12 controles. Se pudo observar como los pacientes bipolares presentaron peores resultados en el CPT que los controles. El



volumen cerebral global no difirió entre ambos grupos y al establecer comparaciones entre regiones cerebrales, los pacientes presentaron unos volúmenes prefrontales corticales menores que los controles. Las puntuaciones en el CPT correlacionaron significativamente con el volumen prefrontal e hipocampal, pero no con el del caudado o del tálamo. Estos resultados sugirieron que las anomalías en el circuito neuroanatómico frontosubcortical y particularmente el córtex prefrontal y el hipocampo, están asociados con las dificultades atencionales de los pacientes con manía. Probablemente las anomalías fisiopatológicas en este circuito neuroanatómico son una de las bases de los trastornos afectivos y se asocian con la disfunción atencional en el trastorno bipolar. Son necesarios estudios longitudinales que correlacionen las funciones atencionales dependientes del lóbulo frontal en cada una de las fases del trastorno bipolar con la neuroimagen funcional.

#### Estudios de receptores

D'Haenen *et al.* (D'Haenen et al 1992), utilizaron la 2-<sup>123</sup>I-ketanserina como un ligando para receptores 5HT<sub>2</sub> en un estudio con SPECT en pacientes con depresión. Objetivaron una asimetría en la densidad de receptores-a favor del hemisferio derecho- en la región ínfero-frontal de los pacientes depresivos que no se encontraba en el grupo control, hecho que indicaba una redistribución de los receptores 5HT<sub>2</sub> en la depresión mayor. D'Haenen y Bossuyt (D'Haenen & Bossuyt 1994), utilizando <sup>123</sup>I-yodo benzamida (IBZM), como ligando para receptores D<sub>2</sub> mediante SPECT, hallaron un incremento de estos receptores en la depresión. Son poco numerosos los estudios sobre neuroimagen de receptores en el trastorno bipolar. En un trabajo preliminar de Wong *et al.* (Wong et al 1985), no se encontraron variaciones significativas de los receptores D<sub>2</sub> estriatales (caudado y putamen) entre pacientes bipolares y controles mediante PET. No se han publicado estudios en el trastorno bipolar sobre receptores 5HT<sub>2</sub> evaluados con <sup>123</sup>I-ketanserina, radiofármaco con elevada afinidad y selectividad sobre los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub>, que como hemos visto ya ha sido utilizado en la depresión mayor. Anand *et al.* (Anand et al 2000), estudiaron mediante SPECT la neurotransmisión dopaminérgica pre y post-sináptica en pacientes bipolares eutímicos. Observaron que los pacientes bipolares y los sujetos sanos no diferían en términos de estado de ánimo y de ocupación de receptores estriatales D<sub>2</sub>. La adición de anfetaminas indujo una mayor

respuesta dopaminérgica en el grupo de pacientes bipolares. Por este hecho, dedujeron que las diferencias más importantes entre pacientes y sujetos sanos estaban en la activación dopaminérgica post-sináptica.

### PET y trastornos afectivos

La historia natural de los trastornos afectivos consiste en una alternancia entre el estado de salud y el de enfermedad, sobre todo cuando el paciente no recibe tratamiento. Existe una gran evidencia de factores biológicos subyacentes a los trastornos afectivos: estudios de respuesta neuroendocrina, cambios en el metabolismo monoaminérgico, cambios electrofisiológicos, entre otros. No obstante en muy pocas ocasiones se ha podido llegar a establecer correlaciones neuroanatómicas con estructuras del sistema nervioso que puedan relacionarse con el trastorno del estado de ánimo. Las técnicas de neuroimagen funcional -PET, SPECT y RMF- han permitido la mayor aproximación a la fisiopatología correlacionando estado de enfermedad con un sustrato neurobiológico. Por ejemplo, Baxter *et al.*, (Baxter et al 1985) describieron una reducción global del metabolismo cerebral de la glucosa mediante PET en el trastorno bipolar en fase depresiva y mixta, comparado con la fase maníaca, los controles y los depresivos unipolares. Se consideró que este hipometabolismo global se asociaba con el estado de ánimo depresivo como marcador de estado más que como marcador de rasgo, puesto que cambiaba con el viraje hacia la manía o la eutímia. En otro estudio en el que se utilizó SPECT con Xe-133 en pacientes bipolares cicladores rápidos, también se objetivó una reducción del FSC en el estado de eutímia comparado con el de manía (Mukherjee et al 1984). Precisamente el estudio de cicladores rápidos es una de las estrategias más prometedoras para el análisis del fenómeno del viraje desde el punto de vista neuro-anátomo-funcional (Benabarre et al 2001c).

Algunos autores mantienen que el trastorno bipolar representa un continuum desde el estado maníaco al depresivo, siendo la manía la manifestación más grave (Kotin & Goodwin 1972, Court 1968). Otros autores mantienen que el trastorno bipolar supone una clara dicotomía entre dos polos, el depresivo y el maníaco, con un estado de eutímia entre ambos (Kraepelin 1921, Redlich & Freedman 1966). Los datos que emanan del estudio de Baxter sugieren que el trastorno bipolar consiste en una dicotomía entre la

manía y la depresión, con dos distribuciones metabólicas estadísticas discontinuas y bimodalmente distribuidas.

Otra de las controversias clínicas en el trastorno bipolar consiste en determinar si los estados mixtos están más relacionados con la manía o con la depresión. Baxter *et al.* (Baxter et al 1985), observaron que metabólicamente se parecían más a la depresión que a la manía, no obstante la muestra de pacientes en fase mixta fue demasiado pequeña para extraer conclusiones. Desde el punto de vista terapéutico, dichos estados serían más cercanos, paradójicamente, a la manía (Vieta et al 1995).

Al-Mousawi *et al.*, (Al-Mousawi et al 1996) llevaron a cabo un estudio con  $^{18}\text{F}$ -FDG, en el que se observó la existencia de disfunciones metabólicas en regiones límbicas cerebrales de pacientes afectos de esquizofrenia y manía. Dichas alteraciones parecían relacionarse con circuitos que conectan el sistema límbico con el lóbulo frontal, así como el lóbulo temporal derecho y el neocórtex. Los cambios de metabolismo eran más evidentes en los esquizofrénicos y los maníacos que entre los depresivos.

El PET aporta evidencias de una disfunción cerebral asociada a la depresión. Se ha descrito una hipoactividad en el córtex prefrontal, temporal, cíngulo anterior y ganglios de la base. La apatía, la desmotivación, el déficit en la anticipación, la anhedonia y otros síntomas depresivos, podrían asociarse a una disfunción de los circuitos fronto-límbicos. El hallazgo más repetido, tanto en la depresión unipolar como en la bipolar, es un hipometabolismo prefrontal dorsolateral de predominio izquierdo, que se correlaciona con la gravedad del episodio depresivo y que, aunque este hecho no ha sido corroborado por todos, se normaliza tras el tratamiento y remisión de los síntomas (Hurwitz et al 1990, Bench et al 1992). Elliott *et al.* (Elliott et al 1997), estudiaron a seis pacientes afectos de depresión unipolar y a seis controles mediante PET con  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  durante la ejecución del test de la Torre de Londres. Los pacientes mostraron un déficit relacionado con las tareas comparado con los controles. Durante la ejecución del test, en el grupo control se observó un incremento del metabolismo en el cortex prefrontal, el cíngulo anterior, áreas corticales posteriores y estructuras subcorticales que incluyeron el estriado, el tálamo y el cerebelo, mientras que el grupo de los pacientes depresivos mostró una menor activación del córtex cingulado y el estriado, activándose de forma muy atenuada las áreas prefrontales y corticales posteriores. Cuando las tareas

requeridas eran de mayor dificultad, el grupo de pacientes mostraba todavía menor activación del núcleo caudado, el cíngulo anterior y el córtex prefrontal derecho. Baker *et al.*, (Baker et al 1997) describieron que el estado de ánimo depresivo inducía una modulación de la fluencia verbal que correlacionaba con una disminución del metabolismo en el córtex prefrontal derecho, cortex premotor, córtex cingulado y el tálamo. A diferencia de la depresión bipolar, en la depresión unipolar, algunos autores han encontrado un patrón de hiperfrontalidad (Buchsbbaum et al 1986, Drevets et al 1992). El estudio de las bases biológicas subyacentes a los trastornos afectivos requiere de la formulación de más preguntas, algunas de las cuales podrán contestarse a través de técnicas de neuroimagen como el PET, especialmente si se correlaciona con patrones específicos de disfunción neuropsicológica. Este es uno de los terrenos más prometedores de investigación para el futuro próximo (Vieta & Martínez-Arán 1999b).

### RME y trastornos afectivos

Los primeros estudios de metabolismo cerebral en pacientes con trastorno afectivo se llevaron a cabo mediante RME con  $^{31}\text{P}$ . Uno de los primeros estudios en el trastorno bipolar lo publicaron Kato *et al.*, en 1991 (Kato et al 1991). Estudiaron a once pacientes bipolares tratados con litio, siete de los cuales se evaluaron en la fase maníaca y de eutimia. También se estudiaron a nueve sujetos control. Se adquirieron las imágenes mediante cortes coronales de 30 mm centrados en el lóbulo frontal. Se observó que el pico de fosfomonoésteres (PME) fue significativamente mayor en los pacientes durante la fase maníaca comparado con el estado de eutimia o con el grupo control. El incremento de los PME se interpretó como una evidencia del incremento cerebral del mio-inositol-1-fosfato (I-1-P), consecuencia del tratamiento con litio. Después de la administración de litio, el I-1-P se acumula en el cerebro, y se produce un incremento de los PME en la RME. El acumulo de los PME en la fase maníaca también puede suponer un apoyo para la hipótesis monoaminérgica de la manía. En 1992 Kato *et al.* (Kato et al 1992), ampliaron el estudio incluyendo pacientes afectos de depresión mayor (n=12) y 10 pacientes bipolares. Todos los sujetos se estudiaron en fase depresiva y eutímica, mientras recibían medicación (carbonato de litio, antidepresivos, ansiolíticos y/o neurolépticos). En el caso de los pacientes bipolares, los PME se observaron más elevados en la fase depresiva que en el estado de eutimia. No obstante, los PME en

estado de eutimia eran inferiores en los bipolares que en los controles y que en los afectos de depresión mayor en fase de eutimia. Los autores concluyeron que el incremento de los PME en la fase depresiva estaba más en relación con el estado de ánimo que con el tratamiento con litio. En 1993 el grupo de Kato llevó a cabo un estudio adquiriendo el espectro del  $^{31}\text{P}$  y el  $^7\text{Li}$ , en pacientes de trastorno bipolar (Kato et al 1993). Al igual que en los estudios previos, la adquisición del  $^{31}\text{P}$  se llevó a cabo a partir del cortex frontal. Todos los pacientes recibían litio y fueron estudiados en un total de una a ocho veces en estados de manía y de eutimia. Se observó que los PME estaban significativamente incrementados en el estado de manía, comparado con el estado de eutimia y que los PME estaban a niveles inferiores en los sujetos control. Los resultados fueron coincidentes con los estudios previos. En nueve sujetos, a los que se les midió la concentración cerebral de litio, los PME no se correlacionaron con dicha concentración, y en seis sujetos con manía, que se estudiaron antes y después de iniciar el tratamiento con litio, los PME no cambiaron de concentración.

Posteriormente, los mismos autores investigaron sobre los efectos de la medicación en pacientes con depresión bipolar (Kato et al 1994). No encontraron diferencias significativas de niveles de PME en el lóbulo frontal entre los pacientes depresivos medicados y los no medicados. En este estudio también se valoraron diferencias de espectro del  $^{31}\text{P}$  entre bipolares tipo I y tipo II. Los PME fueron menores en los eutímicos diagnosticados de trastorno bipolar tipo I, comparados con los de los controles y fueron mayores en fase depresiva comparados, con los del estado de eutimia. Los niveles de PME de los bipolares I eutímicos fueron significativamente menores que los observados en los bipolares II eutímicos. Los niveles de PME en fase hipomaníaca y depresiva de los bipolares II fueron mayores que los de los controles. Los niveles de fosfocreatina (PCr) fueron menores en los bipolares II en sus tres estados comparados con los sujetos control. En el caso de los bipolares I se observó la tendencia de unos niveles de PCr inferiores en el estado depresivo comparado con la eutimia. Como consecuencia de estos hallazgos, el grupo de Kato propuso que los cambios de la concentración de PME se podrían relacionar con alteraciones del metabolismo de los fosfolípidos de membrana y a su vez hipotetizó que se podrían correlacionar con la atrofia cerebral y el alargamiento de los ventrículos laterales. En esta línea, diseñaron un estudio para asociar la reducción de los PME con el alargamiento ventricular en 40

pacientes bipolares (31 bipolares I y 9 bipolares II) y en 60 sujetos control. Se observó que el tamaño ventricular de los pacientes con trastorno bipolar era superior al de los controles, pero no se encontró relación con el incremento del volumen ventricular con los PME. La única correlación establecida fue que los pacientes con síntomas psicóticos tenían un mayor incremento en el tamaño de los ventrículos laterales que los que no presentaban síntomas psicóticos (Kato et al 1994).

El hallazgo de la reducción de los PME en el lóbulo frontal de los pacientes bipolares en estado de eutimia, parece ser un hallazgo estado-dependiente y no el resultado del tratamiento con litio o de la atrofia cerebral. En cualquier caso, la reducción de los PME en el cortex frontal también se ha hallado en los pacientes esquizofrénicos (Pettegrew et al 1991). Este hecho apoya la hipótesis que los dos trastornos tienen rasgos fisiopatológicos comunes.

Sharma *et al.*, (Sharma et al 1992) adquirieron el espectro del  $^1\text{H}$  de los ganglios basales y del córtex occipital de cuatro pacientes con trastorno bipolar, uno con depresión mayor y nueve sujetos control. Las ratios de N-Acetil Aspartato (NAA) a creatina (Cr), de colina (Cho) a Cr y de inositol (Ino) a Cr se incrementaron por un 46, un 28 y un 39 %, respectivamente en los ganglios basales de los sujetos con trastorno bipolar que recibían litio (n=4), comparado con los controles. El pequeño tamaño muestral hizo difícil extraer conclusiones. Otra limitación del estudio fue que era difícil saber si los cambios eran previos o no al diagnóstico del trastorno bipolar y, si dependían del estado de ánimo o de los efectos del tratamiento con carbonato de litio. Hamakawa *et al.*, (Hamakawa et al 1999) observaron que la concentración de creatina en el lóbulo frontal izquierdo de los pacientes bipolares en fase depresiva era menor que en el estado de eutimia. Por otro lado, la concentración de creatina en el lóbulo frontal derecho fue mayor en los varones que en las mujeres. Winsberg *et al.*, (Winsberg et al 2000) determinaron que los pacientes bipolares presentaban un incremento del cociente: N-acetil aspartato en la región prefrontal dorsolateral/creatina-fosfocreatina. La interpretación de los hallazgos implicó la existencia de un decremento de densidad neuronal o disfunción neuronal en la región prefrontal dorsolateral. Murashita *et al.*, (Murashita et al 2000) hallaron un descenso de la fosfocreatina después de la estimulación fotónica, que la atribuyeron a una disfunción mitocondrial y a su vez

relacionaron dicha disfunción con la resistencia al litio de algunos pacientes con trastorno bipolar.

Estudios recientes de RME en niños, apuntan hacia que los niños con trastorno bipolar presentan niveles elevados de glutamato/glutamina en ambos lóbulos frontales y en los gánglios de la base, comparados con los controles, mientras que los niveles de N-acetilaspártato y colina son similares para todas las regiones en pacientes y controles. Estas observaciones preliminares sugieren que la RME podría detectar anomalías en niños con trastorno bipolar de forma precoz (Castillo et al 2000). La resonancia magnética espectroscópica ha permitido relacionar los 5178 polimorfismos del DNA mitocondrial con la vulnerabilidad biológica al trastorno bipolar en base a alteraciones energéticas y del metabolismo celular (Kato et al 2000).

Como ya se ha visto, otra aplicación de la RME en los trastornos bipolares es el estudio de la concentración plasmática y cerebral de litio mediante el empleo del  $^7\text{Li}$  (Gyulai et al 1991, Sachs et al 1995, Soares et al 2000). Tras una semana de tratamiento la concentración de litio cerebral es alrededor del 40 % del litio plasmático, aunque González *et al.* (González et al 1993), encuentran que el índice Li cerebral/Li plasmático varía de 0,58 a 0,97 mmol/L y que pacientes con litemias parecidas presentan una variación sustancial de la concentración de litio cerebral. Por otro lado, Plenge *et al.*, (Plenge et al 1994) muestran que el litio cerebral fluctúa a lo largo de un período de 24 horas independientemente de la litemia. Se ha sugerido que la concentración mínima efectiva de litio cerebral para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar es alrededor de 0,2-0,3 mmol/L (Gyulai et al 1991). Kilts (Kilts 2000) propone que la concentración del litio cerebral, medida por RME muestra una disociación, posterior a la administración del fármaco, con las concentraciones plasmáticas de litio. Esto podría suponer un parámetro biológico predictor de respuesta al fármaco.

Otros autores han observado que la administración de litio induce una reducción de los niveles de mio-inositol en el lóbulo frontal derecho de los pacientes bipolares. La reducción aguda del mio-inositol, tiene lugar cuando el paciente ha virado y la reducción transitoria de mio-inositol, no se relaciona con la respuesta terapéutica al litio

(Moore GJ et al 1999). La RME in vivo supone un importante recurso para el estudio de los fundamentos fisiopatológicos del trastorno bipolar. Por ello, con un mayor perfeccionamiento de las técnicas de medida y cuantificación podremos avanzar en el conocimiento de la etiología del trastorno bipolar.

#### ***4.7. LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA***

La Psiquiatría, en su afán de establecer la relación biológica entre encéfalo y conducta, viene utilizando las últimas décadas las pruebas psicológicas para establecer el diagnóstico de las patologías cerebrales, conduciendo con ello a una nueva rama de estudio, la Neuropsicología.

Uno de los principales instrumentos utilizados en Neuropsicología han sido los tests de evaluación neuropsicológica, desarrollados para la evaluación específica de funciones psicológicas y cognitivas, que permitan medir cuantitativamente la funcionalidad de capacidades neurológicas específicas y con ello identificar las disfunciones presentadas por los enfermos mentales.

Los pacientes con trastorno bipolar sufren de forma cíclica episodios maníacos, depresivos y fases eutímicas, lo cual conlleva importantes fluctuaciones en la energía, la conducta, las funciones afectivas y cognitivas. En la actualidad la información referente a los déficits cognitivos de los pacientes bipolares y su asociación con los síntomas clínicos y alteraciones neurobiológicas resulta todavía muy escasa.

#### ***4.8. ESTUDIOS DE LA FUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN EL TRASTORNO BIPOLAR***

##### ***4.8.1. Introducción***

A pesar de que son escasos los estudios que han centrado su atención en los aspectos neuropsicológicos del trastorno bipolar, progresivamente se está incrementando el interés por el papel que juegan las funciones cognitivas en esta enfermedad (Martínez-



Arán et al 2000b, Vieta et al 2002). El reducido conocimiento que se tiene sobre el trastorno bipolar contrasta con el dilatado número de estudios en muestras de pacientes con trastorno depresivo mayor. Durante décadas fue una creencia comúnmente aceptada que los pacientes depresivos, incluso aquellos afectados de un cuadro clínico más severo, presentaban únicamente leves alteraciones en la función cognitiva (Martínez-Arán et al 2001a). Miller (Miller 1975), en una extensa revisión, sugirió que las formas moderadas y graves de depresión estaban efectivamente asociados con déficits pronunciados en las funciones cognitivas, motoras, perceptuales y comunicativas. Posteriormente, gran número de estudios han venido demostrando diferencias neuropsicológicas importantes en los pacientes con depresión (Weingartner et al 1981, Brown et al 1994, Beats et al 1996, Elliott et al 1996). En los estudios de pacientes depresivos mediante tests neuropsicológicos, se han hallado alteraciones en distintas funciones de memoria (Blaney 1986, Johnson & Magaro 1987, Burt 1995), así como en la función ejecutiva (Elliott 1998). Concretamente, se han observado alteraciones en la memoria a corto plazo, la memoria verbal y visual, espacial y capacidad de respuesta inmediata y diferida (Austin et al 1992, Brown et al 1994, Ilsley 1995, Beats et al 1996, Elliott et al 1996). Por lo que se refiere a las habilidades ejecutivas en pacientes depresivos han sido constatadas también disfunciones/déficits importantes, sugiriéndose incluso que son este tipo de funciones las que muestran el deterioro más evidente.

El reducido conocimiento que se tiene sobre el trastorno bipolar también contrasta con el importante número de estudios en muestras de pacientes con esquizofrenia. Históricamente, el curso de la enfermedad bipolar se ha considerado menos deteriorante que el de la esquizofrenia, lo que había conllevado un menor interés en identificar posibles lesiones o alteraciones subyacentes a las disfunciones afectivas y cognitivas. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que también los pacientes maníaco-depresivos muestran alteraciones en el procesamiento de la información (Martínez-Arán 2001b). Hasta ahora no se ha empezado a intentar relacionar la neuroimagen funcional con el rendimiento neuropsicológico de los pacientes bipolares (Martínez-Arán et al 2000a). En la esquizofrenia, el patrón de hipofrontalidad detectado mediante PET o SPECT es aún más evidente ante tareas cognitivas que requieren activación del lóbulo frontal como el Continuous Performance Test (CPT), el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) o la Torre de Londres (Andreasen et al 1992). No obstante, en los pacientes

maníacos no existe prácticamente información disponible y la que hay es contradictoria (Martínez-Arán 2001b). Un estudio con 12 pacientes maníacos en el que se aprecian peores rendimientos en el CPT que los controles y ello se correlaciona con menores volúmenes corticales prefrontales e hipocampales en la RM (Sax et al 1999). Otros autores (Bearden et al 2001, Curtis et al 2001) han estudiado recientemente las correlaciones entre las alteraciones de la fluencia verbal y la perfusión cerebral en pacientes bipolares, esquizofrénicos y sujetos control. Por consiguiente, salvo los últimos estudios citados, no se han publicado hasta ahora estudios que relacionen técnicas de neuroimagen para la detección de marcadores diagnósticos y su correlación con tests neuropsicológicos. Su estudio permitiría disponer de un conocimiento más exhaustivo de las bases neuroanatomofuncionales subyacentes a la enfermedad, su relación con las disfunciones.

En relación al trastorno bipolar existe controversia entre los autores respecto a las funciones cognitivas que están alteradas durante los episodios de la enfermedad (tipo maníaco, hipomaníaco, depresivo y mixto) y cuáles de estas disfunciones persisten en estado de remisión clínica (Martínez-Arán 2001b). Las discrepancias en las conclusiones de las diferentes investigaciones se deben principalmente a la existencia de notables limitaciones metodológicas (Martínez-Arán et al 1998, Martínez-Arán et al 2000b). Aunque son numerosos los estudios que han evaluado el funcionamiento cognitivo en pacientes depresivos, pocos han distinguido entre depresiones unipolares y bipolares. Por otra parte, todavía es más infrecuente encontrar estudios que exploren funciones cognitivas durante los episodios maníacos o mixtos (Morice 1990, Goldberg et al 1993, Dupont et al 1995, Sax et al 1999), precisamente por la dificultad que comporta evaluar a los pacientes en estos estados. Generalmente los pacientes maníacos o mixtos se han utilizado como grupo control en estudios cuyo interés se centraba en la esquizofrenia, o bien la mayoría de las muestras mezclan pacientes bipolares, en diferentes episodios. Inferior es la productividad científica respecto a la exploración neuropsicológica en pacientes bipolares eutímicos (Waddington et al 1989, Paradiso et al 1997, Van Gorp et al 1999, Ferrier et al 1999, Martínez-Arán et al 2002a), y prácticamente no hallamos investigaciones que realicen seguimientos longitudinales ya que como máximo se explora al paciente en fase aguda y cuando se inicia la remisión del cuadro. Altshuler (Altshuler 1993) señala la existencia de déficit cognitivos

persistentes en un 32% de pacientes bipolares a pesar de hallarse en estado de remisión y de los recursos terapéuticos disponibles.

#### 4.8.2. Funciones cognitivas y trastorno bipolar

##### **Atención**

Disponemos de escasa información acerca de las disfunciones atencionales en las diferentes fases de la enfermedad, aunque sabemos que aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes bipolares presentan alteraciones de la atención durante los episodios agudos (Goodwin & Jamison 1990). Se han hallado disfunciones fundamentalmente en medidas de atención selectiva y sostenida utilizando, por ejemplo, el test de Stroop (Golden 1978) y el Continuous Performance Test (CPT) (Rosvold et al 1956) respectivamente (Goldberg et al 1993). Se ha observado que la ejecución del CPT correlaciona con el volumen de las estructuras prefrontal e hipocampal en maníacos (Sax et al 1999). Los pacientes bipolares eutímicos suelen mostrar un rendimiento adecuado en pruebas de atención selectiva (Van Gorp et al 1999), no obstante otros estudios sugieren que los déficit persisten en pacientes depresivos 6 meses después del alta hospitalaria a pesar de la mejoría clínica (Trichard et al 1995).

Probablemente las alteraciones atencionales sean estado-dependiente de manera que puede constituir una medida adicional de mejoría clínica (Partiot et al 1994, Thomas et al 1997, Sax et al 1998), aunque quizás los déficit atencionales, especialmente cuando se trata de dificultades para concentrar la atención, sean persistentes en un grupo considerable de pacientes bipolares que presentan quejas cognitivas subjetivas.

##### **Memoria**

Los hallazgos respecto a los procesos mnésicos en pacientes bipolares son contradictorios, principalmente debido a problemas metodológicos como la heterogeneidad de las muestras y los métodos de evaluación (Martinez-Aran et al 2000). Básicamente los estudios realizados se han centrado en el funcionamiento mnésico en la depresión (Calev et al 1999). Los pacientes afectivos suelen caracterizarse por

alteraciones de la memoria declarativa o explícita (directamente accesible a la conciencia, relacionada con hechos y datos adquiridos a través del aprendizaje) mientras que la no declarativa o implícita (que incluye un grupo heterogéneo de habilidades de aprendizaje: destrezas, hábitos, *priming*, condicionamiento clásico simple y aprendizaje asociativo) suele permanecer intacta. Algunas de las disfunciones mnésicas son el resultado de una pobre codificación de la información como consecuencia de problemas atencionales y de concentración. Por otra parte, las alteraciones de memoria pueden ser debidas a dificultades en la organización de la información de manera significativa de modo que se facilite su evocación posterior. Por esta razón podría entenderse que los pacientes deprimidos muestren un rendimiento mejor en tareas que requieren memoria de reconocimiento (p.e. decidir si una palabra había sido previamente presentada o no) que en aquellas tareas que exigen un recuerdo espontáneo (p.e. recordar una lista de palabras o una breve historia) (Calev & Erwin 1985). En muchas ocasiones las dificultades para recordar están asociadas a déficit motivacional y al esfuerzo que implicaría tener que buscar y utilizar claves adecuadas para recuperar información. Los problemas en el recuerdo de material verbal de manera libre o espontánea podrían explicarse, en gran parte, por las dificultades en la planificación y mantenimiento de estrategias de recuerdo o procesos que dependerían de funciones ejecutivas. Asimismo se han hallado alteraciones en la memoria verbal y visual en pacientes melancólicos en remisión, lo que sugiere que estos déficit pueden constituir más un rasgo que una característica propia del estado depresivo (Marcos et al 1994). Van Gorp et al (Van Gorp et al 1998, 1999) estudiaron la memoria verbal en pacientes bipolares eutímicos (con y sin dependencia de alcohol) a través del test de aprendizaje verbal de California (Delis et al 1987) y observaron que aprendían y recordaban menos palabras que los sujetos controles, tanto respecto al recuerdo libre como guiado; de manera que algunos déficit mnésicos parecen persistir en estado de remisión. Otros autores han hallado resultados similares con pacientes bipolares eutímicos utilizando el test de aprendizaje de Rey (Ferrier et al 1999). El consenso es que en la mayoría de pacientes deprimidos la memoria episódica está alterada. En pacientes eutímicos, sintomatología subclínica de tipo depresivo puede estar influyendo en las disfunciones mnésicas (Ferrier et al 1999, Kessing 1998).

## **Lenguaje**

Algunos autores han sugerido que la fluidez verbal puede mejorar cuando el paciente se recupera de un episodio depresivo (Trichard et al 1995). En pacientes bipolares relativamente estables las alteraciones en la comunicación pueden estar ligadas a un peor rendimiento en tareas que implican formación de conceptos y fluidez verbal, mientras que en el caso de pacientes esquizofrénicos estarían más relacionadas con procesos de atención y “working memory” (Docherty et al 1996). No obstante, las discrepancias se dan incluso en el estudio de pacientes bipolares eutímicos, puesto que van Gorp et al (Van Gorp et al 1998) no hallaron diferencias significativas en la fluidez verbal entre bipolares y controles sanos, mientras que Ferrier et al (Ferrier et al 1999) encontraron un bajo rendimiento en bipolares estables; dichas discrepancias podrían estar relacionadas con la presencia de sintomatología subsindrómica depresiva (Martinez-Aran 2000b). Las alteraciones en la comunicación por parte de pacientes bipolares suelen ser semejantes a los errores normales o comunes en la comunicación, pero más frecuentes y marcados en relación al estado de ánimo.

## **Funcionamiento psicomotor**

Respecto a la depresión melancólica vs no melancólica, los pacientes melancólicos suelen mostrar enlentecimiento psicomotor conforme se incrementan las demandas de la tarea (Hickie 1996). Este tipo de déficit es generalmente reversible con la remisión del episodio depresivo y puede implicar estructuras subcorticales. El enlentecimiento psicomotor puede asociarse a la presencia de pensamiento rumiativo característico de la depresión endógena que podría repercutir en la velocidad de procesos cognitivos y motores. No obstante, existen otros factores que pueden influir, como la motivación o el efecto del tratamiento farmacológico, p.e. el litio o los antipsicóticos.

Los estudios realizados con pacientes maníacos ofrecen resultados equívocos. La distraibilidad podría afectar la rapidez en medidas de funcionamiento psicomotor. La velocidad psicomotriz medida mediante tareas como el test de trazos (Reitan 1958) parece estar dentro de la normalidad en pacientes eutímicos, lo que sugiere que el

enlentecimiento psicomotor es estado-dependiente (Paradiso et al 1997, Van Gorp et al 1998) y probablemente está relacionado con la alteración de los procesos atencionales.

### **Función ejecutiva**

Existen discrepancias respecto a si al funcionamiento ejecutivo estaría o no alterado en pacientes bipolares. La disfunción del córtex prefrontal se ha asociado frecuentemente a alteraciones en la función ejecutiva, lo que implica dificultades en la capacidad de planificación y en la flexibilidad cognitiva principalmente. Mientras que en estudios con pacientes esquizofrénicos los hallazgos respecto a la existencia de disfunciones ejecutivas son más consistentes, no sucede lo mismo en el caso del trastorno bipolar (Martínez-Arán et al 2002b). Morice (Morice 1990) no halló diferencias entre pacientes maníacos y esquizofrénicos en el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) (Heaton 1981), sugiriendo que la inflexibilidad cognitiva y las disfunciones prefrontales no son específicas de la esquizofrenia. Sin embargo, Goldberg et al (Goldberg et al 1993) señalaron que los pacientes bipolares en fase aguda obtuvieron un mejor rendimiento en el WCST que los esquizofrénicos, aunque no utilizaron un grupo control de sujetos sanos. Tam et al (Tam et al 1998), a través de una versión informatizada del WCST, observaron que el funcionamiento ejecutivo estaba gravemente alterado en pacientes esquizofrénicos y sólo moderadamente afectado en bipolares. Hallazgos recientes apuntan a un peor rendimiento en el WCST en pacientes bipolares eutímicos que en controles sanos respecto al número de categorías completadas y número de errores perseverativos, mientras que no se hallaron alteraciones en otros tests de función frontal como el Test de trazos, FAS o el Test de Stroop (Van Gorp et al 1998). No obstante, Ferrier et al (Ferrier et al 1999) sí encontraron alteraciones en el Test de trazos, FAS y la Torre de Londres en pacientes en remisión. No existen estudios longitudinales, pero es probable que los déficits mejoren si el paciente se mantiene estable con el paso del tiempo (McGrath et al 1997).

## **5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

### ***5.1. UTILIDAD DEL ESTUDIO DE CORRELACIONES ENTRE EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL Y LA FUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA***

Hasta la fecha no se han publicado estudios que correlacionen los resultados obtenidos mediante técnicas de neuroimagen con los de los tests neuropsicológicos, aplicados en pacientes con trastorno bipolar. Estos estudios permitirían disponer de un conocimiento más exhaustivo de las bases neuroanatomofuncionales subyacentes a la enfermedad y su relación con las disfunciones cognitivas e, indirectamente, su posible valor predictivo como prueba diagnóstica y/o pronóstica del trastorno bipolar.

### ***5.2. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRACTICA PREVISIBLE DE LOS RESULTADOS EN EL AREA DE SALUD***

El trastorno bipolar es una enfermedad grave, crónica y recurrente, que comporta graves secuelas psicológicas, sociales y económicas a los afectados y a sus familias, además de asociarse a un elevado riesgo de muerte por suicidio durante las fases depresivas. El conocimiento de los fundamentos neurobiológicos y anatómofuncionales de las diferentes fases de la enfermedad constituye un primer paso imprescindible para un acercamiento a la etiopatogenia de la enfermedad. Para la Psiquiatría, huérfana de modelos neurobiológicos consistentes y todavía demasiado dependiente de la clínica para el establecimiento de un diagnóstico, un pronóstico y un tratamiento, es esencial la investigación de los fenómenos clínicos desde el punto de vista fisiopatológico. La comprensión de los cambios neurofuncionales que presentan los pacientes durante las descompensaciones, y muy especialmente su relación con las alteraciones clínicas y cognitivas, que actualmente se pueden detectar a través de pruebas neuropsicológicas muy refinadas, constituyen el camino lógico a seguir para comprender las bases biológicas de la enfermedad, mejorar la especificidad diagnóstica y establecer parámetros pronósticos y, quizás en un futuro próximo, terapéuticos.

Además de acercarnos a la comprensión de la naturaleza neurobiológica de la enfermedad, la realización de este proyecto puede facilitar la identificación de patrones distintos de disfunción cognitiva en función de la fase de la enfermedad, y la detección de secuelas neuropsicológicas, sugeridas por algún estudio reciente. La detección de dichas secuelas, al no ir asociadas a una enfermedad de naturaleza degenerativa, resultarían hipotéticamente rehabilitables desde el punto de vista neuropsicológico. En este sentido, algunos investigadores empiezan a diseñar posibles programas de rehabilitación de funciones atencionales, ejecutivas y verbales, tanto para pacientes esquizofrénicos como bipolares. En el momento actual la efectividad de una intervención de este tipo es todavía desconocida, y su evaluación supondría el paso siguiente natural tras la verificación de las hipótesis planteadas en este proyecto. La comprobación de la efectividad de la intervención podría complementarse con la neuroimagen, cerrando el círculo lógico de la correlación entre perfusión cerebral regional y disfunciones cognitivas.

Finalmente, la posible relación entre hallazgos de neuroimagen y variables evolutivas comportaría la posibilidad de generalizar el uso de técnicas inocuas y de bajo coste económico, como el SPECT cerebral, para perfilar mejor el pronóstico y el tratamiento de cada paciente.



## **6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **6.1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

Las hipótesis del estudio fueron las siguientes:

- 1- En el trastorno bipolar existen unas alteraciones neurofuncionales en forma de asimetrías de perfusión de los lóbulos temporal y prefrontal, que son dependientes y características de cada fase clínica de la enfermedad:
  - a) La fase maníaca se caracteriza por una hiperperfusión del córtex temporal basal derecho.
  - b) La fase depresiva se caracteriza por una hipoperfusión del córtex temporal basal derecho y del córtex prefrontal dorsolateral.
  - c) La fase de remisión no muestra asimetrías de perfusión en el córtex temporal pero sí hipoperfusión prefrontal.
- 2- La intensidad de las alteraciones neurofuncionales observadas correlacionarían con la intensidad de los síntomas evaluada según las escalas de Hamilton y de Young, la presencia de síntomas psicóticos valorados mediante la escala PANSS y su congruencia con el estado de ánimo.
- 3- Los hallazgos neurofuncionales guardan relación con las disfunciones cognitivas encontradas a través de la batería de pruebas neuropsicológicas.
- 4- Las alteraciones neurofuncionales detectadas mediante SPECT cerebral con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO constituirán un marcador diagnóstico para el trastorno bipolar, por las diferencias que hay en la asimetría de perfusión de las regiones temporal y prefrontal con los sujetos control.

## **6.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **6.2.1. Objetivo principal**

- 1- Descripción de las bases neuroanatomofuncionales subyacentes a las diferentes fases del trastorno bipolar y su relación con variables clínicas (puntuación en las escalas de Young y Hamilton, presencia de síntomas psicóticos valorados mediante escala PANSS), y neuropsicológicas (presencia de disfunciones cognitivas según las pruebas administradas).

### **6.2.2. Objetivo secundario**

- 1- Análisis de marcadores diagnósticos, basados en el SPECT cerebral con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, para el trastorno bipolar, a través de la comparación de las imágenes tomogammagráficas obtenidas en los sujetos experimentales y en los de control.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de diseño transversal constituido por dos cohortes (casos y controles).

### 7.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

#### 7.2.1. Cohorte de pacientes

La muestra se obtuvo de los pacientes integrantes del *Programa de Trastornos Bipolares del Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia Clínica del Hospital Clínic de Barcelona*.

Los *criterios de inclusión* en el estudio fueron:

- 1- Cumplir criterios RDC (Research Diagnostic Criteria, Spitzer et al 1978b) para el diagnóstico de trastorno bipolar mediante la entrevista estandarizada Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS, Spitzer et al 1978), administrada por dos psiquiatras por separado. Únicamente serán incluidos en el estudio los pacientes en los que exista concordancia de diagnósticos entre ambos clínicos.
- 2- Pacientes de edad comprendida entre los 18 y los 75 años.
- 3- Comprensión de las características del estudio por parte del paciente y aceptación de su participación en el mismo mediante consentimiento informado verbal y escrito.
- 4- Paciente con trastorno bipolar tipo I o II y que presente un episodio depresivo o maníaco, o bien se encuentre en fase eutímica.

Los *criterios de exclusión* del estudio fueron:

- 1- Enfermedad mental o física grave aparte del trastorno bipolar.
- 2- Retraso mental.
- 3- Historia actual de dependencia del alcohol u otras sustancias psicoactivas.
- 4- Embarazo.

### 7.2.2. Cohorte de sujetos controles

Para poder definir un patrón de normalidad en lo referente a las pruebas neuropsicológicas y de neuroimagen funcional se consideró la necesidad de reclutar una cohorte de sujetos controles. Por ello, estableció a priori la conveniencia de incluir un grupo control constituido por 15 sujetos sanos, sin antecedentes personales de tipo psiquiátrico, de edad, sexo y nivel educativo similares al grupo de pacientes. Los sujetos control fueron reclutados entre los familiares no consanguíneos de los pacientes incluidos en el estudio.

### 7.2.3. Tamaño muestral

En función de las necesidades para la obtención de eventuales significaciones estadísticas, y de la disponibilidad de pacientes de las características requeridas para ser incluidos en el estudio, se estableció a priori en 40 sujetos el tamaño idóneo para el grupo de pacientes y otros 15 sujetos para el grupo control.

## **7.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

### 7.3.1. Comité Ético de Investigación Clínica

El protocolo recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del *Hospital Clínic de Barcelona*.

### 7.3.2. Solicitud del consentimiento informado por parte del paciente

Tanto los pacientes como los sujetos controles, así como sus familiares, fueron informados de la naturaleza del estudio, siendo invitados a participar en él voluntariamente. La solicitud de participación se hizo por escrito; en el mismo documento los investigadores se comprometieron a preservar en todo momento la

identidad de los enfermos y sus familiares, así como a utilizar las pruebas realizadas y a toda la información recogida, únicamente con los fines propuestos.

### 7.3.3. Valoración del riesgo para el paciente

El HMPAO-Tc<sup>99m</sup> es un medicamento que se encuentra comercializado en España como Ceretec<sup>®</sup> por los laboratorios *Amersham Health* desde el año 1997. Está permitida y regulada su utilización en humanos en instalaciones radioactivas acreditadas por el *Consejo de Seguridad Nuclear*. Según el ICRP 80 (*Annals of the International Commission on Radiological Protection*), la dosis de radiación absorbida estimada para distintos órganos, tras la administración intravenosa de HMPAO-Tc<sup>99m</sup> en adultos, se describe en la tabla siguiente.

Órgano	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq) en adultos
Suprarrenales	5,3 10 <sup>-03</sup>
Vejiga	2,3 10 <sup>-02</sup>
Superficie ósea	5,1 10 <sup>-03</sup>
Cerebro	6,8 10 <sup>-03</sup>
Mamas	2,0 10 <sup>-03</sup>
Pared vesícula	1,8 10 <sup>-02</sup>
Tracto intestinal	
Pared estómago	6,4 10 <sup>-03</sup>
Intestino delgado	1,2 10 <sup>-02</sup>
Intestino grueso sup.	1,8 10 <sup>-02</sup>
Intestino grueso inf.	1,5 10 <sup>-02</sup>
Corazón	3,7 10 <sup>-03</sup>
Riñones	3,4 10 <sup>-02</sup>
Hígado	8,6 10 <sup>-03</sup>
Pulmones	1,1 10 <sup>-02</sup>
Músculos	2,8 10 <sup>-03</sup>
Esófago	2,6 10 <sup>-03</sup>
Ovarios	6,6 10 <sup>-03</sup>
Páncreas	5,1 10 <sup>-03</sup>
Médula ósea	3,4 10 <sup>-03</sup>
Piel	1,6 10 <sup>-02</sup>
Bazo	4,3 10 <sup>-03</sup>
Testículos	2,4 10 <sup>-03</sup>
Tímo	2,6 10 <sup>-03</sup>
Tiroides	2,6 10 <sup>-02</sup>

Órgano	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq) en adultos
Utero	6,6 10 <sup>-03</sup>
Resto de órganos	3,2 10 <sup>-03</sup>
<b>Dosis equivalente efectiva (mSv/MBq)</b>	<b>1,1 10<sup>-02</sup></b>

Tabla 6. Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq) en adultos

Para un paciente medio de 70 kg la dosis efectiva (E) es de 4,7mSv/500MBq, lo que equivale a 4,7 mSv por cada 13,5 mCi de HMPAO-Tc<sup>99m</sup> administrados.

#### 7.4. DATOS DE REFERENCIA DE LA UNIDAD

UNITAT DE PSIQUIATRIA I PSICOLOGIA MÈDICA del DEPARTAMENT DE PSIQUIATRIA I PSICOBIOLOGIA CLÍNICA (Facultat de Medicina – Universitat de Barcelona): *Programa de Trastornos Bipolares del Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia Clínica del Hospital Clínic de Barcelona*

Este Programa que se lleva a término en el Centro de Salud Mental de l'Esquerra de l'Eixample de Barcelona cubre la asistencia de los pacientes con Trastorno Bipolar de este sector de Barcelona que vienen derivados de la ABS, de Urgencias, de Hospitalización de agudos o subagudos y del Hospital de Día del Hospital Clínic de Barcelona, así como la asistencia de aquellos otros pacientes con Trastorno Bipolar que vienen derivados del programa suprasectorial (Consulta Externa) tras haber cumplido con el mismo.

Dentro de este Programa los pacientes reciben tratamiento farmacológico combinado con un programa psicoeducativo de sesiones semanales de 90 minutos durante 6 meses.

#### 7.5. VARIABLES DEL ESTUDIO

El estudio pretendió determinar las bases neuroanatomofuncionales subyacentes a los trastornos bipolares, a partir del análisis de las siguientes variables:

### 7.5.1. Variables demográficas

- Edad
- Sexo
- Estado civil
- Nivel educativo
- Situación y adaptación laboral
- Nivel de autonomía del paciente

### 7.5.2. Variables de curso clínico

- Diagnóstico del paciente, según criterios RDC (Research Diagnostic Criteria, Spitzer et al 1978b) para el diagnóstico de trastorno bipolar mediante la entrevista estandarizada Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS, Spitzer et al 1978)
- Edad de inicio del trastorno
- Número de hospitalizaciones
- Número de episodios previos
- Para medir la función global del paciente se empleó la escala *Global Assessment Functioning* (GAF)
- Para medir la sintomatología psicótica se empleó la escala *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS, Kay et al 1987), incluidas las tres subescalas (positiva, negativa y de psicopatología general).
- Para medir la sintomatología depresiva se empleó la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS, Hamilton 1960)
- Para medir los síntomas maníacos se empleó la versión española (Colom et al 2002) de la *Young Mania Rating Scale* (YMRS, Young et al 1978)

### 7.5.3. Estudio de neuroimagen funcional

- Realización de una SPECT de perfusión cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO evaluado semicuantitativamente.

#### 7.5.4. Estudio neuropsicológico

La batería neuropsicológica propuesta para la evaluación de cada una de las fases fue la siguiente:

- Para medir la inteligencia global premórbida se empleó el subtest de vocabulario de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* - WAIS (Wechsler 1984).
- Para medir la atención y la memoria inmediata se empleó el subtest de dígitos de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* - WAIS (Wechsler 1984) o Escala de Inteligencia para Adultos.
- Para medir la fluidez verbal se empleó el test de fluencia verbal FAS de COWAT (Controlled Oral Word Association Test) (Benton 1968).
- Para medir las funciones ejecutivas se empleó el test Wisconsin Card Sorting Test – WCST (Heaton 1981).
- Para medir los procesos atencionales se emplearon el test de *Stroop* (versión Golden 1994) y el test de trazos (*Trail Making Test* -batería neuropsicológica Halstead-Reitan) (Reitan 1958).
- Para medir los procesos mnésicos se emplearon el test de aprendizaje verbal de California (CVLT, Delis et al 1987) y los subtests de memoria lógica y reproducción visual de la escala de memoria de Wechsler (WMS, Wechsler 1981).
- Para medir atención concentrada y la memoria inmediata se utilizó el subtest de dígitos la *Wechsler Adult Intelligence Scale* - WAIS (Wechsler 1984).



## **7.6. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS**

### **7.6.1. Programación de la recogida de datos**

#### **Cohorte de pacientes**

##### Inclusión de pacientes en el estudio

En la primera visita, dos psiquiatras independientes, realizaron *la entrevista estructurada SADS* (Spitzer et al 1978), que permitió obtener las variables referentes a datos generales y sociodemográficos. Mediante esta escala además se estableció el diagnóstico *siguiendo los criterios RDC* (Spitzer et al 1978b). Igualmente se evaluaron otras variables descriptivas del curso de la enfermedad.

Con el objetivo clínico de detectar sintomatología depresiva o maníaca, se aplicaron las escalas de Hamilton para la depresión (HDRS, Hamilton 1960) y la escala de manía de Young (YMRS, Young et al 1978). Se consideran relevantes clínicamente las puntuaciones superiores a 16 en la HDRS y a 12 en la YMRS. Para la valoración de la sintomatología psicótica se utilizaron las puntuaciones de la escala PANSS.

En el curso de la visita se realizó una *exploración física general y neurológica* para descartar la existencia de enfermedades no psiquiátricas graves que pudiesen ser consideradas como motivo de exclusión del estudio.

Una vez realizada la primera visita, se incluyeron todos aquellos pacientes que presentasen un trastorno bipolar tipo I o II y que además se encontrasen en episodio depresivo, episodio maníaco/hipomaniaco o eutímicos. Aquellos pacientes que se encontrasen en fase mixta no fueron incluidos en el estudio para evitar una excesiva dispersión del perfil clínico de la muestra de pacientes.

##### Realización de la exploración neuropsicológica

Fueron realizadas por el equipo de neuropsicólogos en el curso de la primera semana después del diagnóstico del episodio.

Para minimizar sesgos como el de la heterogeneidad del tratamiento farmacológico recibido, se realizaron las exploraciones neuropsicológicas con anterioridad a la implantación del tratamiento farmacológico específico para los síntomas maníacos o depresivos que presentase el paciente.

#### Realización de la exploración de neuroimagen funcional: SPECT cerebral de perfusión

Todas las SPECT se practicaron en el *Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínic de Barcelona*.

#### Descripción de la técnica SPECT cerebral de perfusión

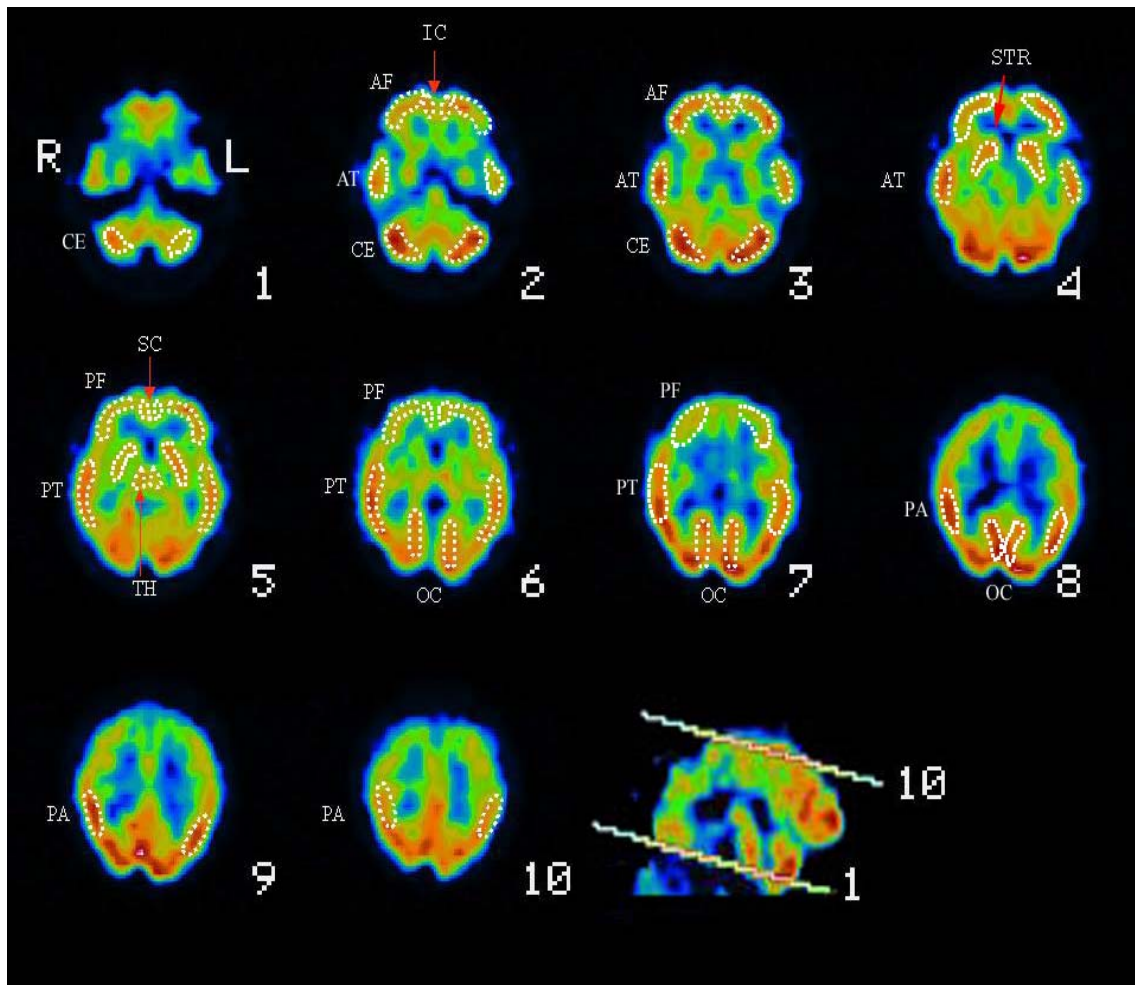
Tras la preparación del trazador [Tc-99m]-HMPAO, e inmediatamente antes de su inyección, se verificó su pureza lipofílica mediante extracción con cloroformo. No se administraron preparaciones con valores inferiores al 90%.

La inyección del trazador se efectuó en una habitación libre de ruidos y en penumbra. Se recomendaba tranquilidad al paciente, informándole sobre la inocuidad de la exploración. Se colocaba una vía endovenosa en el antebrazo. Transcurridos 5 minutos en esas condiciones de reposo sensorial y cognitivo, se procedía a la administración endovenosa de 740 MBq (20 mCi) de [Tc-99m]-HMPAO (Amersham Ibérica, SA), permaneciendo el paciente en la misma situación otros 5 minutos post-inyección.

La adquisición de la SPECT cerebral se inició 20 minutos después de la inyección del trazador, empleando una gammacámara de doble cabezal (Helix, Elscint, Haifa, Israel), con colimadores tipo fanbeam. Se utilizó un pico de energía de 140 keV (ventana 10%). El paciente se colocaba en decúbito supino en la camilla del tomógrafo, con la cabeza flexionada hacia delante y apoyada en un dispositivo diseñado especialmente para la TE, de tal forma que la línea entre orificio auditivo externo y el ojo sea perpendicular al plano colimador-detector. El diámetro medio de giro de los dos cabezales detectores fue de 13 cm. La adquisición se hizo con una órbita circular de 360 grados, modalidad parada y disparo (step and shoot). Se usó una matriz de 128x128, modo byte, zoom de 1 y centro de rotación 0,0, adquiriendo 60 proyecciones de 30 segundos cada una. Las imágenes se normalizaron (por uniformidad y decaimiento radiactivo) y se almacenaron

y procesaron en una unidad APEX SP-1, versión software 3.12 (Helix, Elscint, Haifa, Israel). Las imágenes fueron prefiltradas utilizando un filtro Metz (FWHM=10 mm; power factor=3). La reconstrucción se efectuó mediante retroproyección filtrada, obteniendo imágenes transaxiales de 1 pixel de grosor (3.9 mm/pixel), con un zoom de 2,29 y en una matriz de 64x64. No se hizo corrección por atenuación. A partir de las imágenes transaxiales se obtuvieron imágenes tomográficas, de 2 pixel de grosor, oblicuas (de eje frontocerebeloso), coronales y sagitales. También se obtuvieron cortes tomográficos de eje temporal. Todas las imágenes se presentan en color, utilizando una escala policromática discontinua de 20 colores. El color blanco representa la máxima captación de trazador, siguiendo de mayor a menor la gama rojos, amarillos, verdes y azules. El negro es ausencia de captación.

Para el análisis semicuantitativo se analizaron las SPECT de los sujetos sanos del grupo control, los pacientes bipolares eutímicos, maníacos y depresivos. El análisis semicuantitativo se ha efectuado a partir de 24 regiones de interés (ROI) irregulares de emplazamiento anatómico, dibujadas para cada hemisferio en 10 cortes oblicuos o frontocerebelosos estandarizados, de 2 pixel de grosor. La forma y el emplazamiento de las ROI se han hecho tomando como referencia o atlas las imágenes potenciadas en T1 de una RM normal. Las ROI abarcan las regiones o áreas descritas en la valoración visual. Se han dibujado 4 ROI en la región frontal anterior derecha y 4 ROI simétricas en la región frontal anterior izquierda, 3 ROI en la región temporal anterior derecha y 3 ROI simétricas en la región temporal anterior izquierda, 3 ROI en la región temporal posterior derecha y 3 ROI simétricas en región temporal posterior izquierda, 3 ROI en región parietal derecha y 3 ROI simétricas en región parietal izquierda, 3 ROI en región occipital derecha y 3 ROI simétricas en región occipital izquierda, 1 ROI en región talámica derecha y otra ROI simétrica en región talámica izquierda, 3 ROI en hemisferio cerebeloso derecho y 3 ROI simétricas en el hemisferio cerebeloso izquierdo. Debido a la escasa captación y representación de la sustancia blanca, no se han dibujado ROI para delimitarla, asumiendo la baja capacidad diagnóstica de la SPECT en ese territorio.



CE: Cerebelo; AF: Frontal anterior; PF: Frontal posterior; IC: Cingulado anterior; SC: Cingulado posterior; AT: Temporal anterior; PT: Temporal posterior; PA: Parietal; OC: Occipital; STR: Estriado; TH: Tálamo.

*Figura 3. SPECT cerebral en el trastorno bipolar. Áreas de interés (ROI's) aplicadas en el estudio.*

Se calculó un índice de perfusión sanguínea cerebral para cada región cerebral, dividiendo la radioactividad (cuentas/píxel) medida en todas las ROI de cada región cerebral por la radioactividad (cuentas/píxel) detectada en las ROI del cerebelo.

En los pacientes eutímicos, las SPECT se practicaron durante la primera semana después del diagnóstico. En los pacientes maníacos, hipomaníacos o depresivos se practicaron durante las siguientes 24-48 horas, después del diagnóstico. Para minimizar sesgos como el de la heterogeneidad del tratamiento farmacológico recibido, se realizaron las exploraciones SPECT antes de iniciar el tratamiento farmacológico específico para los síntomas maníacos o depresivos que presentase el paciente.

## **Cohorte de sujetos controles**

### Inclusión de sujetos controles en el estudio

Para la obtención del grupo control se solicitó la colaboración de familiares políticos (sin relación genética con los pacientes). Se valoró su estado clínico mediante la entrevista estructurada SADS.

### Realización de la exploración neuropsicológica

Se aplicó la misma batería neuropsicológica administrada a los pacientes incluidos en el estudio.

### Realización de la exploración de neuroimagen funcional: SPECT cerebral de perfusión

Se realizó la SPECT a todos los sujetos controles.

## **7.6.2. Análisis de resultados**

### **Controles de calidad**

Se diseñaron dos bases de datos independientes, una para recoger los datos neuropsicológicos y una segunda recogía los datos de neuroimagen funcional. Ambas bases se elaboraron con reglas de coherencia interna y rangos para controlar incoherencias y/o incorrecciones en la recogida y la tabulación de los datos. Respecto a la corrección de las pruebas neuropsicológicas se siguieron las normas de corrección establecidas para cada test. Las puntuaciones directas (PD) se convirtieron en puntuaciones transformadas (PT) según las normas adoptadas por edad y nivel educativo siguiendo el manual de cada test.

El investigador coordinador revisó los datos introducidos en las bases de datos, comprobando los valores extremos o muy desviados de la media. Aquellos que eran incorrectos, incoherentes o incompletos fueron devueltos al investigador correspondiente para su revisión o corrección.

### **Análisis de resultados**

Una vez tabulados los datos del estudio y practicado el control de calidad, se procedió al análisis estadístico. De los pacientes para los que no se dispuso de información

suficiente en alguna de las valoraciones se excluyeron de dichas valoraciones, debido que no se efectuaron ninguna tipo de tratamiento para los datos no reportados.

En primer lugar se emplearon métodos descriptivos para la descripción de las características basales, utilizando porcentajes en el casos de variables cualitativas, y para variables cuantitativas se utilizaron: media, desviación estándar, mediana, moda, máximos y mínimos. Éstas se describieron diferenciando entre las dos cohortes de pacientes estudiados, a fin de conocer las características de los éstos atendiendo a su perfil biodemográfico, el historial de la enfermedad y del número de ingresos previos. Las cohortes estudiadas fueron las siguientes:

- Cohorte de pacientes (casos): en la que se estudiaron a su vez respectivamente las cohortes de pacientes con episodio eutímico, depresivo, y maníaco o hipomaníaco.
- Cohorte de sujetos controles.

Además se efectuó la descripción para cada cohorte a nivel basal de los parámetros de valoración clínica que incluye los siguientes parámetros:

- GAF
- PANSS positiva
- PANSS negativa
- PANSS general
- HDRS
- YMRS

De los parámetros de valoración de las funciones cognitivas incluyendo:

- test WCST
- test CVLT
- test de WAIS-dígitos
- test de WAIS-vocabulario
- test de trazos
- test de STROOP
- test FAS
- test memoria lógica y reproducción visual WMS

Y de los parámetros de análisis de la SPECT incluyendo índices de captación regional (ICR), índices de perfusión relativa (IPR) e índices de asimetría (IA) a partir de las captaciones obtenidas en cada una de las distintas regiones de interés:

- cerebelo
- lóbulo frontal (regiones anterior y posterior)
- cíngulo (regiones anterior y posterior)
- lóbulos temporales (regiones anterior, medio y posterior)
- lóbulos parietales
- lóbulos occipitales
- estriado
- tálamo

Los índices se calcularon con las fórmulas presentadas a continuación:

- $ICR = ROI / ROI_{Referencia}$  ;  $ROI_{Referencia} = \text{cerebro}$
- $IPR = ROI / ROI_{Referencia}$  ;  $ROI_{Referencia} = \text{cerebelo}$
- $IA = (ICR \text{ derecho} - ICR \text{ izquierdo}) / (ICR \text{ izquierdo} - ICR \text{ derecho})$

Se estableció a priori que se utilizarían pruebas paramétricas o no paramétricas según la naturaleza de las variables cuando el tamaño de la muestra lo permitiese. Para ello la distribución de la normalidad de los datos fue comprobada con el estadístico Shapiro-Wilk.

Para la comparación entre el grupo de los pacientes y el grupo control, se aplicó para variables cuantitativas el uso de la prueba t de Student cuando la distribución fuese normal y mediante la U de Mann-Whitney cuando no fuese así. Para contrastar la igualdad entre los tres grupos de casos se utilizó el análisis de la varianza o la prueba de Kruskal Wallis, según fuese el comportamiento de las variables estudiadas. Para cuantificar el grado de relación entre variables cuantitativas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Finalmente, se realizó un análisis de la covarianza para comprobar los cuatro grupos (ANCOVA), para eliminar la posible influencia de variables cuantitativas, como la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad.

El análisis estadístico de los datos y el control de calidad informático de los mismos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS (Norusis 1995), versión 10.0. El nivel de significación fijado para todas las pruebas de contraste de hipótesis del 0,05.

### ***7.7. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO***

A continuación se detallan las limitaciones y dificultades contempladas durante el proceso de diseño del estudio.

1. La principal limitación del estudio podría consistir en la dificultad para controlar la variable intervención terapéutica en los pacientes bipolares, puesto que algunos de ellos al ser incluidos pueden haber sido medicados previamente y por otro lado la medicación puede ser muy variable en cada caso longitudinalmente -por razones de curso de la enfermedad.
2. Entre otras posibles limitaciones del estudio propuesto tendríamos que considerar un posible sesgo de selección, en el sentido de incluir pacientes de mayor gravedad al tratarse de un muestra extraída de un hospital universitario de referencia, donde suelen acudir los casos más complicados. Este sesgo, si bien podría afectar a la representabilidad de la muestra, no impide extrapolar los resultados a la población concreta a la que va dirigido el estudio, y por otra parte permite asegurar que se dispondrá de un número suficiente de pacientes como para alcanzar un tamaño muestral válido para las diferentes fases.
3. Es posible que la exigencia de concordancia entre observadores lleve a excluir del estudio aquellos casos más complejos tanto a nivel clínico como diagnóstico, lo que puede suponer un sesgo de selección. Aunque por otra parte nos asegura la homogeneidad de la muestra y aumenta la validez interna del estudio, constituyendo por tanto un método de control de calidad de los criterios de inclusión.

En cualquier caso se consideró que ninguna de estas limitaciones parecía que tuviese que tener una repercusión trascendente sobre la validez de los resultados a obtener.



## **7.8. ETAPAS DE DESARROLLO**

### **7.8.1. Primer año**

#### **Periodo**

Desde el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2000.

#### **Tareas**

Inclusión de los pacientes del *Programa de Trastornos Bipolares del Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia Clínica de l'Hospital Clínic de Barcelona* mediante reclutamiento consecutivo de los pacientes. El proceso requirió las siguientes actuaciones:

- Obtención del diagnóstico y aplicación de los criterios de inclusión y exclusión
- Información sobre el proyecto y solicitud de participación
- Confección de la historia clínica psiquiátrica
- Antecedentes psiquiátricos familiares (con la entrevista SADS y a ser posible con la entrevista con algún familiar)
- Cumplimentación de las escalas clínicas y de las pruebas neuropsicológicas
- Realización de la SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO
- Cumplimentación de las bases de datos

Obtención de los controles en el medio ambulatorio previamente citado. El proceso requirió las siguientes actuaciones:

- Selección de los controles (entre los familiares no consanguíneos de los pacientes incluidos en el estudio)
- Información sobre el proyecto y solicitud de participación
- Valoración clínica con las escalas de evaluación clínica (YMRS, HDRS, PANSS y GAF)
- Cumplimentación de las pruebas neuropsicológicas
- Realización de la SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en activación
- Cumplimentación de las bases de datos

### 7.8.2. Segundo año

#### **Periodo**

Desde el 1 de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2001.

#### **Tareas**

- Depuración de las bases de datos de los pacientes
- Análisis estadístico de los datos
- Obtención de las conclusiones
- Difusión y publicación de resultados

## **8. RESULTADOS**

### **8.1. DESVIACIONES DEL PROTOCOLO**

El número de pacientes con valoración completa de los tests neuropsicológicos y de la prueba de neuroimagen funcional SPECT (n=26) fue inferior al inicialmente establecido (n=40). Por ello no se procedió a excluir del análisis aquellos pacientes que pudieron ser evaluados al menos una de las dos valoraciones, obteniendo con ello una muestra final de 43 pacientes.

Según lo constatado en el proceso de selección y desarrollo del estudio, esta desviación se originó por los siguientes motivos:

- a) El tiempo y las inconveniencias que entrañan para pacientes y sujetos sanos tanto la realización de baterías de tests neuropsicológicos como el proceso SPECT, provocó que algunos de ellos finalmente no se prestasen a la realización de la segunda evaluación en los plazos de tiempo convenidos.
  
- b) Por exigencias de diseño del estudio, las mediciones SPECT en pacientes debieron realizarse en espacio de 24-48 horas después de la obtención del diagnóstico confirmado. Debido al perfil clínico de estos pacientes, no siempre fue posible realizar dicha determinación.

## 8.2. DESCRIPCIÓN DE LAS COHORTES DEL ESTUDIO

### 8.2.1. Descripción de la muestra de pacientes reclutados y evaluables

Durante los 12 meses del año 2000 fueron historiados un total de 85 nuevos pacientes en la *Guía Clínica de Trastornos Bipolares del Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia*.

Después de la obtención del diagnóstico, aplicación de los criterios de inclusión y exclusión e información sobre el proyecto con la pertinente solicitud de participación, se incluyeron en el estudio un total de 43 pacientes. De estos 43 pacientes, se realizaron las valoraciones de SPECT cerebral en 39 pacientes en una fase de su enfermedad, mientras que las exploraciones neuropsicológicas se efectuaron en 30 de estos pacientes, resultando que se dispuso de datos tanto de SPECT cerebral como de las exploraciones neuropsicológicas en una misma fase en un total de 26 pacientes del total de los 39 incluidos.

También, después de la obtención del consentimiento informado, se incluyeron 6 sujetos control, de los cuales se realizaron las valoraciones de SPECT cerebral para 5 sujetos control, mientras que las exploraciones neuropsicológicas tan solo se pudieron efectuar para 3 de ellos.

	Casos	Controles	Total
Evaluación SPECT sólo	13	3	16
Evaluación Neuropsicológica sólo	4	1	5
Ambas evaluaciones	26	2	28
<b>Total evaluaciones SPECT</b>	<b>39</b>	<b>5</b>	<b>44</b>
<b>Total evaluaciones neuropsicológicas</b>	<b>30</b>	<b>3</b>	<b>33</b>
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>6</b>	<b>49</b>

Tabla 7. Descripción de las cohortes del estudio y las evaluaciones realizadas

Se ilustra, mediante la tabla presentada a continuación, las evaluaciones realizadas en cada cohorte, observándose que en la mayoría de sujetos control no pudieron ser completadas las evaluaciones neuropsicológicas y de SPECT requeridas.

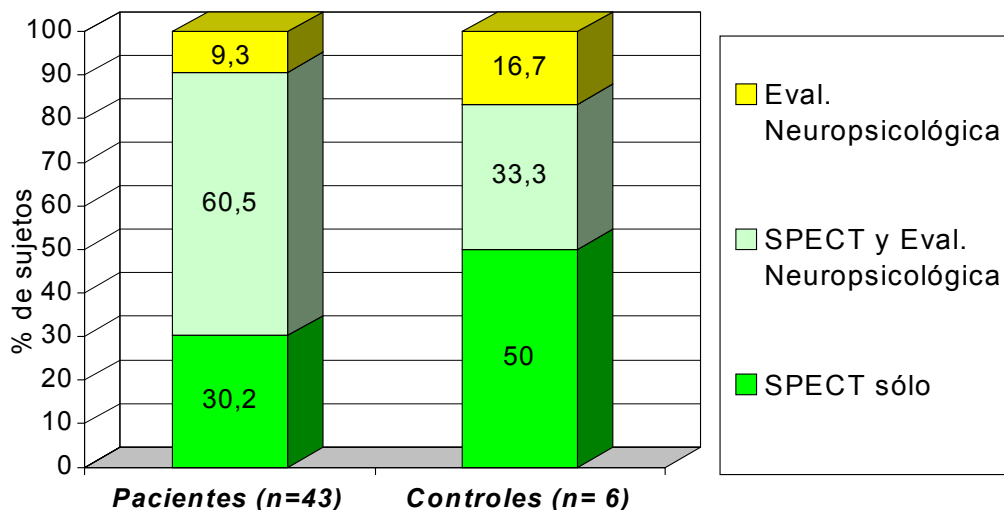


Figura 4. Descripción en porcentajes de las evaluaciones realizadas en cada cohorte

### 8.2.2. Características sociodemográficas de la muestra

La muestra de pacientes diagnosticados de trastorno bipolar incluidos en el presente estudio fue mayoritariamente pacientes de mediana edad (media=41,7 años, DE=12,3 años), y aproximadamente dos de cada tres pacientes fueron mujeres (n=26, 60,5%). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad del grupo de pacientes y el grupo control (t de Student; p=n.s.).

		Pacientes		Controles	
		n	%	n	%
Sexo	Hombre	17	39,5	3	50,0
	Mujer	26	60,5	3	50,0

Tabla 8. Descripción de las características demográficas (sexo)

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Pacientes</b>							
Edad (años)	41,7	12,3	38,0	20,0	71,0	38,0	30
<b>Controles</b>							
Edad (años)	46,7	12,2	44,0	36,0	60,0	36,0	3

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control (t de Student).

Tabla 9. Descripción de las características demográficas (edad)

La tabla presentada a continuación describe detalladamente las principales características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio (estado civil, trabajo, situación laboral, adaptación laboral y autonomía). La mayoría de pacientes no trabajaba (n=20, 71,4%), y la adaptación laboral se valoró como mala para un 61,2% (n=18). El nivel de autonomía se juzgó como bueno para toda la muestra de pacientes bipolares, con la excepción de 2 de ellos (6,9%).

	Pacientes	
	n	%
<b>Estado civil</b>		
Soltero	13	48,1
Casado	10	37,0
Separado	3	11,1
Viudo	1	3,7
<b>Trabajo</b>		
Si	8	28,6
No	20	71,4
<b>Situación laboral</b>		
Activo	6	23,1
No activo	7	26,9
3	6	23,1
4	6	23,1
5	1	3,8
<b>Adaptación Laboral</b>		
Buena	11	37,9
Mala	18	62,1
<b>Autonomía</b>		
Buena	27	93,1
Mala	2	6,9

Tabla 10. Descripción de las características sociolaborales de los pacientes

El nivel educativo medio de los pacientes expresado en años de estudio fue de 11,5 (DE=3,2 años), similar al grupo control (U de Mann-Whitney; p=n.s.).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Pacientes</b>							
Nivel educativo (años)	11,7	3,1	12,0	8,0	17,0	8,0	30
<b>Controles</b>							
Nivel educativo (años)	8,7	1,2	8,0	8,0	10,0	8,0	3

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control (U de Mann-Whitney).

Tabla 11. Descripción del nivel educativo de la muestra

### 8.3. DESCRIPCIÓN DEL ESTADO CLÍNICO

#### 8.3.1. Características clínicas de la muestra

De acuerdo con los criterios *RDC* para los trastornos afectivos, se constató que del total de pacientes incluidos, el número de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar II (n=19, 44,2%) fue inferior al de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar I (n=24, 55,8%).

		Pacientes	
		n	%
<i>Diagnóstico</i>	Trastorno Bipolar tipo I	24	55,8
	Trastorno Bipolar tipo II	19	44,2

Tabla 12. Diagnóstico de los pacientes

La edad media de inicio del trastorno en los pacientes fue de 26,6 años (DE=9,5 años), un 37,0% (n=10) no habían estado nunca ingresados debido al trastorno bipolar y todos los casos valorables habían presentado como mínimo dos episodios previos. La tabla presentada seguidamente describe la edad de inicio, el número de ingresos y los episodios que presentaron los pacientes incluidos en el estudio.

	Pacientes						
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Edad de inicio de la enfermedad (años)</b>	26,6	9,5	25,0	14,0	44,0	14,0	28
<b>Episodios totales</b>	16,0	16,2	8,0	2,0	62,0	6,0	28
<b>Total de ingresos</b>	2,1	3,4	1,0	0,0	13,0	0,0	27

Tabla 13. Descripción de los antecedentes clínicos de la enfermedad

La tabla siguiente detalla exhaustivamente mediante descriptivo de frecuencias el número de ingresos y el número de episodios totales (depresivos, maníacos o hipomaníacos) presentados a lo largo de la enfermedad. Se constató que la mayoría de pacientes requirió como mínimo un ingreso psiquiátrico como consecuencia del trastorno bipolar (n=17, 63,0%).

<b>Pacientes</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Total de ingresos</b>		
0	10	37,0
1	8	29,6
2	3	11,1
3	2	7,4
5	1	3,7
7	1	3,7
12	1	3,7
13	1	3,7
<b>Episodios totales</b>		
2	1	3,6
3	3	10,7
4	1	3,6
5	1	3,6
6	4	14,3
7	1	3,6
8	4	14,3
11	1	3,6
12	1	3,6
14	2	7,1
15	1	3,6
17	1	3,6
22	1	3,6
24	1	3,6
38	1	3,6
39	1	3,6
44	1	3,6
52	1	3,6
62	1	3,6

Tabla 14. Descripción de las características clínicas de los pacientes (II)

### 8.3.2. Evaluación del estado clínico mediante escalas de valoración clínica

Para la evaluación del estado clínico de los pacientes se valoraron las escalas clínicas GAF, PANSS, HDRS e YMRS. Acorde con la evaluación del estado clínico del paciente, según lo esperable las puntuaciones medias de las escalas HDRS e YMRS fueron superiores respectivamente en los grupos de pacientes depresivos y maníacos/hipomaníacos, de forma estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney;  $p < 0,01$ ). En el análisis de la escala PANSS para la evaluación de la sintomatología psicótica, se observaron puntuaciones mayores entre los pacientes con episodio depresivo en las puntuaciones total y de la subescala negativa, debido probablemente al mayor peso que ejerce la subescala de síntomas negativos sobre la subescala de



psicopatología general. No obstante los pacientes maníacos presentaban un mayor predominio en la sintomatología positiva, de acuerdo con su perfil clínico.

Los pacientes eutímicos presentaron menores puntuaciones que los pacientes con episodio depresivo o maníaco/hipomaníaco, resultados clínicamente esperables. En coherencia con dichas observaciones

En la evaluación de la capacidad de los pacientes para desarrollarse normalmente en las actividades de la vida mediante la escala GAF se hallaron diferencias significativas estadísticamente entre los tres grupos de pacientes. Concretamente se observó un mejor funcionamiento en los pacientes eutímicos con respecto a los pacientes depresivos y maníacos/hipomaníacos (U de Kruskal Wallis;  $p < 0,05$ ).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Eutímico</b>							
GAF	67,3	6,4	70,0	60,0	72,0	60,0	3
PANSS POSITIVA	8,0	1,7	7,0	7,0	10,0	7,0	3
PANSS NEGATIVA	7,0	0,0	7,0	7,0	7,0	7,0	3
PANSS GENERAL	18,7	0,6	19,0	18,0	19,0	19,0	3
HDRS	2,0	1,0	2,0	1,0	3,0	1,0	3
YMRS	2,3	3,2	1,0	0,0	6,0	0,0	3
<b>Depresivo</b>							
GAF	50,8	7,5	49,0	42,0	68,0	50,0	12
PANSS POSITIVA <sup>b</sup>	8,4	2,2	7,0	7,0	12,0	7,0	12
PANSS NEGATIVA <sup>b</sup>	11,6	4,0	10,5	7,0	21,0	8,0	12
PANSS GENERAL	34,6	9,2	37,0	19,0	53,0	37,0	12
HDRS <sup>b</sup>	20,8	4,8	19,0	14,0	30,0	18,0	12
YMRS <sup>b</sup>	1,8	1,9	2,0	0,0	5,0	0,0	12
<b>Maníaco o hipomaníaco</b>							
GAF	48,5	12,1	45,0	38,0	80,0	38,0	14
PANSS POSITIVA <sup>b</sup>	19,0	9,3	15,0	9,0	40,0	15,0	15
PANSS NEGATIVA <sup>b</sup>	8,1	1,6	7,0	7,0	12,0	7,0	15
PANSS GENERAL	31,7	9,9	31,0	16,0	55,0	22,0	15
HDRS <sup>b</sup>	5,4	4,4	4,0	0,0	16,0	3,0	15
YMRS <sup>b</sup>	19,3	5,6	18,0	12,0	35,0	15,0	15
<b>Total pacientes</b>							
GAF <sup>a</sup>	51,4	11,1	48,0	38,0	80,0	42,0	29
PANSS POSITIVA <sup>a</sup>	13,7	8,5	12,0	7,0	40,0	7,0	30
PANSS NEGATIVA <sup>a</sup>	9,4	3,3	8,0	7,0	21,0	7,0	30
PANSS GENERAL <sup>a</sup>	31,6	10,0	31,5	16,0	55,0	22,0	30
HDRS <sup>a</sup>	11,2	9,1	8,0	0,0	30,0	3,0	30
YMRS <sup>a</sup>	10,6	9,7	9,0	0,0	35,0	0,0	30

<sup>a</sup> Diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (Kruskal Wallis;  $p < 0,05$ ).

<sup>b</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes depresivos y el grupo de maníacos/hipomaníacos (U de Mann-Whitney;  $p < 0,01$ ).

*Tabla 15. Evaluación del estado clínico mediante escalas GAF, PANSS, HDRS e YMRS (según episodio actual)*

## 8.4. DESCRIPCIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS

### 8.4.1. Descripción de las funciones cognitivas según episodio actual

Las puntuaciones en las distintas pruebas neuropsicológicas empleadas mostraron puntuaciones algunas diferencias para las cohortes de pacientes depresivos, maníacos/hipomaníacos o eutímicos. A continuación se describen detalladamente las puntuaciones obtenidas en cada uno de los tests aplicados.

Fueron evaluadas las funciones ejecutivas mediante el test WCST. La tabla presentada a continuación muestra las puntuaciones obtenidas indicando las categorías, número de respuestas correctas y erróneas, errores perseverativos y número de respuestas perseverativas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA y/o Kruskal-Wallis;  $p=n.s.$ ) entre los distintos grupos de pacientes.

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Eutímico</b>							
WCST - Categorías	5,7	0,6	6,0	5,0	6,0	6,0	3
WCST - Respuestas correctas	84,7	12,7	92,0	70,0	92,0	92,0	3
WCST - Errores	23,7	13,1	25,0	10,0	36,0	10,0	3
WCST - Errores perseverativos	13,7	8,4	18,0	4,0	19,0	4,0	3
WCST - Respuestas perservativas	16,7	11,0	23,0	4,0	23,0	23,0	3
<b>Depresivo</b>							
WCST - Categorías	4,7	1,8	6,0	1,0	6,0	6,0	12
WCST - Respuestas correctas	72,2	11,9	74,0	51,0	89,0	80,0	12
WCST - Errores	38,4	21,1	33,5	15,0	77,0	19,0	12
WCST - Errores perseverativos	18,9	11,9	14,5	6,0	37,0	6,0	12
WCST - Respuestas perservativas	21,6	14,5	16,0	6,0	46,0	6,0	12
<b>Maníaco o hipomaníaco</b>							
WCST - Categorías	4,3	2,1	6,0	1,0	6,0	6,0	15
WCST - Respuestas correctas	71,7	10,3	71,0	53,0	86,0	64,0	15
WCST - Errores	37,3	23,3	34,0	10,0	75,0	10,0	15
WCST - Errores perseverativos	19,8	12,9	20,0	5,0	45,0	6,0	15
WCST - Respuestas perservativas	21,9	14,9	22,0	5,0	54,0	6,0	15
<b>Total pacientes</b>							
WCST - Categorías	4,6	1,9	6,0	1,0	6,0	6,0	30
WCST - Respuestas correctas	73,2	11,5	72,0	51,0	92,0	80,0	30
WCST - Errores	36,4	21,5	30,5	10,0	77,0	10,0	30
WCST - Errores perseverativos	18,8	11,9	18,0	4,0	45,0	6,0	30
WCST - Respuestas perservativas	21,3	14,1	20,0	4,0	54,0	6,0	30
<b>Control</b>							
WCST - Categorías	4,7	1,2	4,0	4,0	6,0	4,0	3
WCST - Respuestas correctas	80,7	12,3	84,0	67,0	91,0	67,0	3

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
WCST - Errores	31,7	15,7	37,0	14,0	44,0	14,0	3
WCST - Errores perseverativos	15,7	9,7	18,0	5,0	24,0	5,0	3
WCST - Respuestas perservativas	17,0	11,1	19,0	5,0	27,0	5,0	3
<b>Total</b>							
WCST - Categorías	4,6	1,8	6,0	1,0	6,0	6,0	33
WCST - Respuestas correctas	73,8	11,6	72,0	51,0	92,0	80,0	33
WCST - Errores	35,9	20,8	34,0	10,0	77,0	10,0	33
WCST - Errores perseverativos	18,5	11,6	18,0	4,0	45,0	6,0	33
WCST - Respuestas perservativas	20,9	13,7	19,0	4,0	54,0	6,0	33

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA y/o Kruskal-Wallis). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes depresivos y los maníacos o hipomaníacos (t de Student y/o U de Mann-Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control (t de Student y/o U de Mann-Whitney).

*Tabla 16. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el test WCST (según episodio actual)*

La evaluación de procesos mnésicos verbales con el test CVLT no mostró diferencias significativas entre los grupos de pacientes (ANOVA y/o Kruskal-Wallis; p=n.s.).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Eutímico</b>							
Lista A total	55,7	15,5	62,0	38,0	67,0	38,0	3
Lista B	4,0	3,5	6,0	0,0	6,0	6,0	3
Lista A corto plazo libre	12,7	3,2	14,0	9,0	15,0	9,0	3
Lista A corto plazo guiada	12,3	3,8	14,0	8,0	15,0	8,0	3
Lista A largo plazo libre	12,7	4,0	15,0	8,0	15,0	15,0	3
Lista A largo plazo guiada	12,3	4,6	15,0	7,0	15,0	15,0	3
Reconocimiento	15,7	0,6	16,0	15,0	16,0	16,0	3
<b>Depresivo</b>							
Lista A total	41,5	8,5	39,5	33,0	55,0	33,0	12
Lista B	5,3	2,4	4,5	2,0	11,0	4,0	12
Lista A corto plazo libre	7,7	2,5	7,0	4,0	13,0	7,0	12
Lista A corto plazo guiada	9,3	2,4	10,0	5,0	14,0	10,0	12
Lista A largo plazo libre	7,7	3,3	7,0	2,0	13,0	5,0	12
Lista A largo plazo guiada	8,8	3,2	9,0	3,0	14,0	9,0	12
Reconocimiento	13,2	2,4	14,0	9,0	16,0	14,0	12
<b>Maníaco o hipomaníaco</b>							
Lista A total	44,7	12,9	43,0	27,0	67,0	43,0	15
Lista B	5,3	1,9	5,0	3,0	9,0	4,0	15
Lista A corto plazo libre	8,7	3,4	9,0	4,0	14,0	9,0	15
Lista A corto plazo guiada	10,1	3,2	11,0	3,0	14,0	7,0	15
Lista A largo plazo libre	9,0	3,2	8,0	3,0	15,0	8,0	15
Lista A largo plazo guiada	10,1	2,6	10,0	5,0	14,0	9,0	15
Reconocimiento	14,3	1,6	15,0	10,0	16,0	15,0	15
<b>Total pacientes</b>							
Lista A total	44,5	11,9	43,0	27,0	67,0	33,0	30
Lista B	5,2	2,2	5,0	0,0	11,0	4,0	30

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
Lista A corto plazo libre	8,7	3,2	9,0	4,0	15,0	9,0	30
Lista A corto plazo guiada	10,0	3,0	10,0	3,0	15,0	10,0	30
Lista A largo plazo libre	8,8	3,5	8,0	2,0	15,0	8,0	30
Lista A largo plazo guiada	9,8	3,1	9,0	3,0	15,0	9,0	30
Reconocimiento	14,0	2,0	14,0	9,0	16,0	14,0	30
<b>Control</b>							
Lista A total	42,7	9,1	44,0	33,0	51,0	33,0	3
Lista B	4,7	2,1	4,0	3,0	7,0	3,0	3
Lista A corto plazo libre	8,7	1,5	9,0	7,0	10,0	7,0	3
Lista A corto plazo guiada	10,3	1,5	10,0	9,0	12,0	9,0	3
Lista A largo plazo libre	10,0	2,0	10,0	8,0	12,0	8,0	3
Lista A largo plazo guiada	10,7	2,1	10,0	9,0	13,0	9,0	3
Reconocimiento	13,7	0,6	14,0	13,0	14,0	14,0	3
<b>Total</b>							
Lista A total	44,3	11,5	43,0	27,0	67,0	33,0	33
Lista B	5,2	2,2	5,0	0,0	11,0	4,0	33
Lista A corto plazo libre	8,7	3,1	9,0	4,0	15,0	9,0	33
Lista A corto plazo guiada	10,0	2,9	10,0	3,0	15,0	10,0	33
Lista A largo plazo libre	8,9	3,4	8,0	2,0	15,0	8,0	33
Lista A largo plazo guiada	9,9	3,0	9,0	3,0	15,0	9,0	33
Reconocimiento	13,9	1,9	14,0	9,0	16,0	14,0	33

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA y/o Kruskal-Wallis). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes depresivos y los maníacos o hipomaníacos (t de Student y/o U de Mann-Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control (t de Student y/o U de Mann-Whitney).

*Tabla 17. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el test CVLT de California (según episodio actual)*

En el análisis de la inteligencia global premórbida de los pacientes no se constataron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre grupos (ANOVA y/o Kruskal-Wallis; p=n.s.).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Eutímico</b>							
Dígitos – PD	10,0	1,0	10,0	9,0	11,0	9,0	3
Dígitos – orden directo	5,7	0,6	6,0	5,0	6,0	6,0	3
Dígitos – orden inverso	4,3	1,2	5,0	3,0	5,0	5,0	3
Dígitos – PT	46,7	3,5	47,0	43,0	50,0	43,0	3
<b>Depresivo</b>							
Dígitos – PD	8,7	1,7	8,5	6,0	12,0	8,0	12
Dígitos – orden directo	5,0	1,1	5,0	4,0	7,0	4,0	12
Dígitos – orden inverso	3,7	0,9	4,0	2,0	5,0	4,0	12
Dígitos – PT	41,2	8,7	43,0	27,0	57,0	43,0	12
<b>Maníaco o hipomaníaco</b>							
Dígitos – PD	9,3	1,8	9,0	7,0	12,0	10,0	15
Dígitos – orden directo	5,5	1,1	5,0	4,0	7,0	5,0	15
Dígitos – orden inverso	3,8	1,1	3,0	2,0	6,0	3,0	15

	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Moda</b>	<b>n</b>
Dígitos – PT	44,2	9,8	43,0	30,0	63,0	37,0	13
<b>Total pacientes</b>							
Dígitos – PD	9,1	1,7	9,0	6,0	12,0	8,0	30
Dígitos – orden directo	5,3	1,1	5,0	4,0	7,0	5,0	30
Dígitos – orden inverso	3,8	1,0	4,0	2,0	6,0	3,0	30
Dígitos – PT	43,1	8,8	43,0	27,0	63,0	37,0	28
<b>Control</b>							
Dígitos – PD	8,3	0,6	8,0	8,0	9,0	8,0	3
Dígitos – orden directo	5,3	1,2	6,0	4,0	6,0	6,0	3
Dígitos – orden inverso	3,0	1,0	3,0	2,0	4,0	2,0	3
Dígitos – PT	41,0	3,5	43,0	37,0	43,0	43,0	3
<b>Total</b>							
Dígitos – PD	9,0	1,6	9,0	6,0	12,0	8,0	33
Dígitos – orden directo	5,3	1,0	5,0	4,0	7,0	5,0	33
Dígitos – orden inverso	3,7	1,0	4,0	2,0	6,0	3,0	33
Dígitos – PT	42,9	8,4	43,0	27,0	63,0	43,0	31

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA y/o Kruskal-Wallis). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes depresivos y los maníacos o hipomaníacos (t de Student y/o U de Mann-Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control (t de Student y/o U de Mann-Whitney).

*Tabla 18. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el subtest de dígitos (según episodio actual)*

El subtest de vocabulario del WAIS es una medida adecuada tanto de capacidad o habilidad verbal como general, permite estimar el nivel premórbido como única medida (Leza 1995). Correlaciona de manera elevada con inteligencia general y es resistente a muchos tipos de déficits neuropsicológicos. Por otra parte, la ausencia de instrumentos equivalentes al NART (National Adult Reading Test) validados en español para evaluar el nivel premórbido de inteligencia justificarían su uso con este fin. No se evidenciaron diferencias significativas respecto al nivel intelectual premórbido entre los diferentes grupos (ANOVA;  $p=n.s.$ ), evaluado a través del subtest de vocabulario (WAIS).

	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Moda</b>	<b>n</b>
<b>Eutímico</b>							
Vocabulario - PD	52,0	9,2	54,0	42,0	60,0	42,0	3
Vocabulario - PT	55,7	5,1	57,0	50,0	60,0	50,0	3
Vocabulario - IQ	111,3	10,3	114,0	100,0	120,0	100,0	3
<b>Depresivo</b>							
Vocabulario - PD	47,6	12,5	47,5	33,0	66,0	37,0	12
Vocabulario - PT	52,5	5,8	52,0	47,0	60,0	47,0	12
Vocabulario - IQ	105,0	11,7	104,0	94,0	120,0	94,0	12
<b>Maníaco o hipomaniaco</b>							
Vocabulario - PD	47,3	11,3	50,5	28,0	61,0	43,0	14
Vocabulario - PT	52,2	5,8	53,0	43,0	63,0	53,0	13

	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Moda</b>	<b>n</b>
Vocabulario - IQ	104,3	11,7	106,0	86,0	126,0	106,0	13
<b>Total pacientes</b>							
Vocabulario - PD	47,9	11,3	51,0	28,0	66,0	37,0	29
Vocabulario - PT	52,7	5,7	53,0	43,0	63,0	47,0	28
Vocabulario - IQ	105,4	11,3	106,0	86,0	126,0	94,0	28
<b>Control</b>							
Vocabulario - PD	45,7	7,0	45,0	39,0	53,0	39,0	3
Vocabulario - PT	50,0	3,0	50,0	47,0	53,0	47,0	3
Vocabulario - IQ	100,0	6,0	100,0	94,0	106,0	94,0	3
<b>Total</b>							
Vocabulario - PD	47,7	10,9	50,5	28,0	66,0	37,0	32
Vocabulario - PT	52,4	5,5	53,0	43,0	63,0	47,0	31
Vocabulario - IQ	104,8	11,0	106,0	86,0	126,0	94,0	31

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes depresivos y los maníacos o hipomaniacos (t de Student). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control (t de Student).

*Tabla 19. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el subtest de vocabulario (según episodio actual)*

Se aplicó el test de trazos a los pacientes y controles constituyentes de la muestra del estudio. En la tabla presentada a continuación se pueden observar las puntuaciones obtenidas en los trazos A y B, así como la diferencia entre trazos. No se constataron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (ANOVA y/o Kruskal-Wallis;  $p=n.s.$ ) que indicasen mayor alteración de los procesos relacionados con funcionamiento ejecutivo en ninguno de los episodios de la enfermedad.

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Eutímico</b>							
Trazo – Parte A (segundos)	37,0	16,5	38,0	20,0	53,0	20,0	3
Trazo – Parte B (segundos)	107,3	95,5	69,0	37,0	216,0	37,0	3
Trazo – PT Parte A	50,3	15,3	47,0	37,0	67,0	37,0	3
Trazo – PT Parte B	49,0	21,5	50,0	27,0	70,0	27,0	3
Trazo – Puntuación Total (diferencia A-B)	70,3	80,6	31,0	17,0	163,0	17,0	3
<b>Depresivo</b>							
Trazo – Parte A (segundos)	58,4	39,2	47,0	20,0	141,0	20,0	12
Trazo – Parte B (segundos)	143,5	86,0	111,0	42,0	344,0	42,0	12
Trazo – PT Parte A	43,8	16,3	43,5	20,0	67,0	57,0	12
Trazo – PT Parte B	43,1	11,4	43,0	27,0	70,0	43,0	12
Trazo – Puntuación Total (diferencia A-B)	85,1	51,0	80,0	21,0	203,0	21,0	12
<b>Maníaco o hipomaniaco</b>							
Trazo – Parte A (segundos)	55,3	63,2	36,0	22,0	278,0	27,0	15
Trazo – Parte B (segundos)	171,0	198,5	116,0	40,0	767,0	40,0	12
Trazo – PT Parte A	53,4	17,4	53,0	23,0	97,0	50,0	13
Trazo – PT Parte B	44,3	11,1	45,0	30,0	63,0	33,0	10
Trazo – Puntuación Total (diferencia A-B)	113,3	133,2	78,0	-6,0	489,0	42,0	12
<b>Total pacientes</b>							
Trazo – Parte A (segundos)	54,7	50,7	37,0	20,0	278,0	20,0	30,0
Trazo – Parte B (segundos)	151,7	144,7	99,0	37,0	767,0	74,0	27,0
Trazo – PT Parte A	48,9	16,8	50,0	20,0	97,0	50,0	28,0
Trazo – PT Parte B	44,3	12,2	43,0	27,0	70,0	47,0	25,0
Trazo – Puntuación Total (diferencia A-B)	96,0	96,8	73,0	-6,0	489,0	42,0	27,0
<b>Control</b>							
Trazo – Parte A (segundos)	36,0	9,5	37,0	26,0	45,0	26,0	3
Trazo – Parte B (segundos)	86,7	26,8	77,0	66,0	117,0	66,0	3
Trazo – PT Parte A	53,3	3,5	53,0	50,0	57,0	50,0	3
Trazo – PT Parte B	52,0	8,5	53,0	43,0	60,0	43,0	3
Trazo – Puntuación Total (diferencia A-B)	50,7	25,7	40,0	32,0	80,0	32,0	3
<b>Total</b>							
Trazo – Parte A (segundos)	53,0	48,6	37,0	20,0	278,0	20,0	33
Trazo – Parte B (segundos)	145,2	138,6	98,0	37,0	767,0	74,0	30
Trazo – PT Parte A	49,4	16,0	50,0	20,0	97,0	50,0	31
Trazo – PT Parte B	45,1	12,0	45,0	27,0	70,0	43,0	28

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
Trazo – Puntuación Total (diferencia A-B)	91,4	93,0	64,5	-6,0	489,0	42,0	30

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA y/o Kruskal-Wallis). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes depresivos y los maníacos o hipomaníacos (t de Student y/o U de Mann-Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control (t de Student y/o U de Mann-Whitney).

*Tabla 20. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el test de trazos (según episodio actual)*

Tampoco se diferenciaron de forma estadísticamente significativa las puntuaciones obtenidas mediante el test de STROOP (ANOVA;  $p=n.s.$ ). Las puntuaciones obtenidas en el test de STROOP se describen en la tabla presentada seguidamente.

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Eutímico</b>							
Palabras – PD	92,0	10,6	96,0	80,0	100,0	80,0	3
Palabras – PT	42,0	5,3	44,0	36,0	46,0	36,0	3
Colores – PD	56,0	10,0	56,0	46,0	66,0	46,0	3
Colores - PT	34,0	6,0	34,0	28,0	40,0	28,0	3
Palabras/Colores – PD	40,0	8,5	41,0	31,0	48,0	31,0	3
Palabras/Colores – PT	45,3	9,0	46,0	36,0	54,0	36,0	3
Interferencias – PD	-5,7	6,0	-5,0	-12,0	0,0	-12,0	3
Interferencias – PT	44,0	6,0	44,0	38,0	50,0	38,0	3
<b>Depresivo</b>							
Palabras – PD	92,3	24,3	99,0	47,0	131,0	100,0	12
Palabras – PT	42,5	12,1	46,0	20,0	62,0	46,0	12
Colores – PD	57,4	15,1	56,5	35,0	89,0	53,0	12
Colores - PT	34,8	10,1	34,0	20,0	56,0	32,0	12
Palabras/Colores – PD	31,9	7,9	31,0	22,0	46,0	25,0	12
Palabras/Colores – PT	37,5	8,1	37,0	28,0	52,0	28,0	12
Interferencias – PD	-4,1	6,9	-4,0	-15,0	8,0	-9,0	12
Interferencias – PT	45,2	7,1	45,0	34,0	58,0	40,0	12
<b>Maníaco o hipomaníaco</b>							
Palabras – PD	107,7	19,0	110,0	77,0	140,0	122,0	15
Palabras – PT	50,0	10,0	50,0	34,0	66,0	46,0	14
Colores – PD	68,3	13,9	70,0	44,0	94,0	44,0	15
Colores - PT	41,7	9,4	42,0	26,0	60,0	38,0	14
Palabras/Colores – PD	38,6	10,3	40,0	18,0	56,0	32,0	15
Palabras/Colores – PT	43,6	10,2	46,0	24,0	62,0	46,0	14
Interferencias – PD	-3,7	6,1	-3,0	-13,0	4,0	-6,0	15
Interferencias – PT	45,6	6,3	45,0	36,0	54,0	38,0	14
<b>Total pacientes</b>							
Palabras – PD	100,0	21,6	100,0	47,0	140,0	100,0	30
Palabras – PT	46,1	11,0	46,0	20,0	66,0	46,0	29
Colores – PD	62,7	14,8	60,5	35,0	94,0	60,0	30
Colores - PT	38,1	9,8	38,0	20,0	60,0	32,0	29
Palabras/Colores – PD	36,1	9,6	37,5	18,0	56,0	32,0	30



	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
Palabras/Colores – PT	41,2	9,5	42,0	24,0	62,0	46,0	29
Interferencias – PD	-4,0	6,2	-4,0	-15,0	8,0	-11,0	30
Interferencias – PT	45,2	6,4	44,0	34,0	58,0	38,0	29
<b>Control</b>							
Palabras – PD	87,3	36,3	102,0	46,0	114,0	46,0	3
Palabras – PT	40,7	18,1	48,0	20,0	54,0	20,0	3
Colores – PD	63,7	9,3	61,0	56,0	74,0	56,0	3
Colores - PT	39,3	6,1	38,0	34,0	46,0	34,0	3
Palabras/Colores – PD	38,7	10,0	38,0	29,0	49,0	29,0	3
Palabras/Colores – PT	44,0	10,0	44,0	34,0	54,0	34,0	3
Interferencias – PD	3,7	10,5	4,0	-7,0	14,0	-7,0	3
Interferencias – PT	53,3	11,0	54,0	42,0	64,0	42,0	3
<b>Total</b>							
Palabras – PD	98,8	22,8	100,0	46,0	140,0	100,0	33
Palabras – PT	45,6	11,5	46,0	20,0	66,0	46,0	32
Colores – PD	62,8	14,3	61,0	35,0	94,0	60,0	33
Colores - PT	38,2	9,5	38,0	20,0	60,0	38,0	32
Palabras/Colores – PD	36,3	9,5	38,0	18,0	56,0	32,0	33
Palabras/Colores – PT	41,5	9,4	43,0	24,0	62,0	46,0	32
Interferencias – PD	-3,3	6,9	-3,0	-15,0	14,0	4,0	33
Interferencias – PT	46,0	7,1	45,0	34,0	64,0	38,0	32

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes depresivos y los maníacos o hipomaníacos (t de Student). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control (t de Student).

*Tabla 21. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante la escala STROOP (según estado clínico actual)*

Los pacientes en fase depresiva de su enfermedad mostraron una menor fluidez verbal evaluada mediante el test FAS, así como a través de la categoría semántica de animales. Seguidamente se presentan las puntuaciones obtenidas mediante el test FAS, donde se observa que los pacientes depresivos presentaron menores puntuaciones que los pacientes maníacos/hipomaníacos (t de Student;  $p < 0,05$ ) por lo que refiere a la puntuación directa del test, es decir, tanto si la consigna era fonética como semántica. No obstante, no se repitió el hallazgo en el número de respuestas en la categoría de animales (ANOVA;  $p = n.s.$ ).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Eutímico</b>							
FAS - Puntuación directa	31,3	8,7	29,0	24,0	41,0	24,0	3
Categoría animales	23,3	7,0	24,0	16,0	30,0	16,0	3
<b>Depresivo</b>							
FAS - Puntuación directa <sup>a</sup>	25,4	15,4	24,0	4,0	54,0	24,0	11
Categoría animales	17,9	6,3	17,0	10,0	29,0	13,0	11
<b>Maníaco o hipomaníaco</b>							

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
FAS - Puntuación directa <sup>a</sup>	38,1	14,8	39,0	6,0	61,0	39,0	15
Categoría animales	19,5	4,5	18,5	14,0	30,0	16,0	14
<b>Total pacientes</b>							
FAS - Puntuación directa	32,6	15,4	33,0	4,0	61,0	24,0	29
Categoría animales	19,3	5,5	18,5	10,0	30,0	16,0	28
<b>Control</b>							
FAS - Puntuación directa	29,3	13,3	37,0	14,0	37,0	37,0	3
Categoría animales	17,7	6,7	21,0	10,0	22,0	10,0	3
<b>Total</b>							
FAS - Puntuación directa	32,3	15,0	33,0	4,0	61,0	24,0	32
Categoría animales	19,1	5,5	19,0	10,0	30,0	16,0	31

<sup>a</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes depresivos y los maníacos o hipomaníacos (t de Student; p<0,05).

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control (t de Student).

*Tabla 22. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el test FAS (según episodio actual)*

Se evaluó también la memoria verbal y visual a corto y a largo plazo de la muestra de sujetos incluidos mediante la escala WMS, hallándose menores puntuaciones de reproducción visual a largo plazo en el grupo de pacientes en comparación con el grupo control (t de Student; p<0,05).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Eutímico</b>							
Memoria lógica a corto plazo - PT	55,7	18,0	57,0	37,0	73,0	37,0	3
Memoria lógica a largo plazo - PT	54,3	20,1	57,0	33,0	73,0	33,0	3
Reprod. visual a corto plazo	54,3	5,1	53,0	50,0	60,0	50,0	3
Reprod. visual a largo plazo	53,3	6,5	53,0	47,0	60,0	47,0	3
<b>Depresivo</b>							
Memoria lógica a corto plazo - PT	51,8	10,7	51,5	33,0	70,0	57,0	12
Memoria lógica a largo plazo - PT	48,1	10,5	48,5	27,0	67,0	43,0	12
Reprod. visual a corto plazo	55,7	13,6	57,0	33,0	77,0	57,0	12
Reprod. visual a largo plazo	51,8	12,4	53,5	33,0	73,0	57,0	12
<b>Maníaco o hipomaniaco</b>							
Memoria lógica a corto plazo - PT	48,7	10,0	45,0	33,0	67,0	43,0	14
Memoria lógica a largo plazo - PT	43,4	10,0	41,5	27,0	63,0	40,0	14
Reprod. visual a corto plazo	57,3	11,6	60,0	37,0	77,0	47,0	12
Reprod. visual a largo plazo	51,5	8,7	50,0	40,0	67,0	40,0	12
<b>Total pacientes</b>							
Memoria lógica a corto plazo	50,7	11,0	50,0	33,0	73,0	43,0	29

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
- PT							
Memoria lógica a largo plazo	46,4	11,5	43,0	27,0	73,0	43,0	29
- PT							
Reprod. visual a corto plazo	56,3	11,8	57,0	33,0	77,0	60,0	27
Reprod. visual a largo plazo <sup>a</sup>	51,8	10,0	50,0	33,0	73,0	57,0	27
<b>Control</b>							
Memoria lógica a corto plazo	53,7	5,8	57,0	47,0	57,0	57,0	3
- PT							
Memoria lógica a largo plazo	53,3	6,5	53,0	47,0	60,0	47,0	3
- PT							
Reprod. visual a corto plazo	66,7	9,1	63,0	60,0	77,0	60,0	3
Reprod. visual a largo plazo <sup>a</sup>	65,7	10,3	63,0	57,0	77,0	57,0	3
<b>Total</b>							
Memoria lógica a corto plazo	51,0	10,6	50,0	33,0	73,0	57,0	32
- PT							
Memoria lógica a largo plazo	47,1	11,2	45,0	27,0	73,0	43,0	32
- PT							
Reprod. visual a corto plazo	57,3	11,8	60,0	33,0	77,0	60,0	30
Reprod. visual a largo plazo	53,2	10,8	55,0	33,0	77,0	57,0	30

<sup>a</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control (t de Student;  $p < 0,05$ ).

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes depresivos y los maníacos o hipomaniacos (t de Student).

*Tabla 23. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el test de memoria WMS (según episodio actual)*

#### 8.4.2. Descripción de las funciones cognitivas según diagnóstico

A diferencia de las observaciones en el apartado anterior, en ninguna de las distintas pruebas neuropsicológicas empleadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar I y trastorno bipolar II. A continuación se describen detalladamente las puntuaciones obtenidas en cada uno de los tests aplicados.

Las funciones ejecutivas evaluadas mediante el test WCST no mostraron diferencias significativas entre los pacientes bipolares I y II (t de Student y/o U de Mann-Whitney;  $p = n.s.$ ). La tabla presentada a continuación muestra las puntuaciones obtenidas indicando las categorías, número de respuestas correctas y erróneas, errores perseverativos y número de respuestas perseverativas.

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Bipolar I</b>							
WCST - Categorías	4,3	2,0	6,0	1,0	6,0	6,0	23
WCST - Respuestas correctas	71,3	11,2	71,0	51,0	92,0	80,0	23
WCST - Errores	40,4	22,1	40,0	10,0	77,0	24,0	23
WCST - Errores perseverativos	20,9	12,2	20,0	4,0	45,0	6,0	23
WCST - Respuestas perservativas	23,5	14,3	23,0	4,0	54,0	27,0	23
<b>Bipolar II</b>							
WCST - Categorías	5,6	0,8	6,0	4,0	6,0	6,0	7
WCST - Respuestas correctas	79,4	10,8	83,0	64,0	92,0	64,0	7
WCST - Errores	23,1	13,2	19,0	10,0	45,0	10,0	7
WCST - Errores perseverativos	12,0	8,1	7,0	5,0	26,0	6,0	7
WCST - Respuestas perservativas	13,9	11,1	7,0	5,0	34,0	6,0	7

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Bipolar I vs Bipolar II (prueba t d' Student/U de Mann-Whitney).

*Tabla 24. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el test WCST (según diagnóstico)*

La comparación de las puntuaciones obtenidas mediante el test CVLT de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar I y II no mostró diferencias estadísticamente significativas (t de Student y/o U de Mann-Whitney; p=n.s.).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Bipolar I</b>							
Lista A total	43,5	11,2	43,0	27,0	67,0	33,0	23
Lista B	5,3	2,0	5,0	2,0	11,0	4,0	23
Lista A corto plazo libre	8,3	3,2	7,0	4,0	15,0	9,0	23
Lista A corto plazo guiada	9,6	2,9	10,0	3,0	15,0	10,0	23
Lista A largo plazo libre	8,5	3,7	8,0	2,0	15,0	7,0	23
Lista A largo plazo guiada	9,6	3,1	9,0	3,0	15,0	9,0	23
Reconocimiento	14,0	2,2	14,0	9,0	16,0	16,0	23
<b>Bipolar II</b>							
Lista A total	47,9	14,1	43,0	27,0	67,0	43,0	7
Lista B	4,7	2,9	5,0	0,0	9,0	5,0	7
Lista A corto plazo libre	9,9	3,2	9,0	6,0	14,0	6,0	7
Lista A corto plazo guiada	11,4	2,9	12,0	7,0	14,0	14,0	7
Lista A largo plazo libre	9,9	2,8	9,0	6,0	13,0	8,0	7
Lista A largo plazo guiada	10,7	3,0	12,0	7,0	14,0	7,0	7
Reconocimiento	14,0	1,2	14,0	12,0	15,0	15,0	7

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Bipolar I vs Bipolar II (t de Student y/o U de Mann-Whitney).

*Tabla 25. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el test CVLT de California (según diagnóstico)*

En el análisis del subtest de dígitos del test WAIS, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con uno u otro diagnóstico.

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Bipolar I</b>							
Dígitos – PD	9,1	1,9	9,0	6,0	12,0	8,0	23
Dígitos – orden directo	5,3	1,1	5,0	4,0	7,0	4,0	23
Dígitos – orden inverso	3,9	1,0	4,0	2,0	6,0	3,0	23
Dígitos – PT	43,1	9,7	43,0	27,0	63,0	37,0	22
<b>Bipolar II</b>							
Dígitos – PD	9,0	1,2	9,0	7,0	10,0	10,0	7
Dígitos – orden directo	5,4	0,8	5,0	5,0	7,0	5,0	7
Dígitos – orden inverso	3,6	1,1	3,0	2,0	5,0	3,0	7
Dígitos – PT	43,3	4,7	43,0	37,0	50,0	43,0	6

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Bipolar I vs Bipolar II (t de Student y/o U de Mann-Whitney).

*Tabla 26. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el subtest de dígitos (según diagnóstico)*

Las puntuaciones obtenidas en el subtest de vocabulario del WAIS no mostraron tampoco diferencias estadísticamente significativas (t de Student y/o U de Mann-Whitney; p=n.s.).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Bipolar I</b>							
Vocabulario - PD	49,0	10,8	53,0	29,0	66,0	37,0	23
Vocabulario - PT	53,1	5,6	53,0	43,0	63,0	47,0	22
Vocabulario - IQ	106,2	11,1	106,0	86,0	126,0	94,0	22
<b>Bipolar II</b>							
Vocabulario - PD	43,7	13,3	42,5	28,0	61,0	28,0	6
Vocabulario - PT	51,2	6,3	50,0	43,0	60,0	50,0	6
Vocabulario - IQ	102,3	12,6	100,0	86,0	120,0	100,0	6

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Bipolar I vs Bipolar II (t de Student).

*Tabla 27. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el subtest de vocabulario (según diagnóstico)*

En la tabla presentada a continuación se pueden observar las puntuaciones obtenidas en los trazos A y B, así como la diferencia entre trazos. No se observaron diferencias significativas en el funcionamiento ejecutivo entre los pacientes con trastorno bipolar tipo I y tipo II (t de Student y/o U de Mann-Whitney; p=n.s.).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Bipolar I</b>							
Trazo – Parte A (segundos)	48,9	16,6	50,0	20,0	97,0	50,0	22,0
Trazo – Parte B (segundos)	49,4	30,2	38,0	20,0	141,0	36,0	23,0
Trazo – PT Parte A	45,1	12,1	43,0	27,0	70,0	47,0	21,0
Trazo – PT Parte B	131,9	79,6	111,0	37,0	344,0	160,0	22,0
Trazo – Puntuación Total (diferencia A-B)	81,9	58,8	80,0	-6,0	210,0	-6,0	22,0
<b>Bipolar II</b>							
Trazo – Parte A (segundos)	49,2	19,2	50,0	23,0	68,0	37,0	6,0
Trazo – Parte B (segundos)	72,3	92,8	32,0	20,0	278,0	20,0	7,0
Trazo – PT Parte A	40,0	13,4	40,0	27,0	53,0	27,0	4,0
Trazo – PT Parte B	238,8	302,0	74,0	63,0	767,0	74,0	5,0
Trazo – Puntuación Total (diferencia A-B)	157,8	192,1	54,0	41,0	489,0	41,0	5,0

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Bipolar I vs Bipolar II (t de Student y/o U de Mann-Whitney).

*Tabla 28. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el test de trazos (según diagnóstico)*

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Bipolar I</b>							
Palabras – PD	98,8	24,3	100,0	47,0	140,0	100,0	23
Palabras – PT	45,7	12,2	46,0	20,0	66,0	46,0	23
Colores – PD	62,9	15,5	60,0	35,0	94,0	66,0	23
Colores - PT	38,5	10,3	38,0	20,0	60,0	32,0	23
Palabras/Colores – PD	35,9	9,8	32,0	22,0	56,0	32,0	23
Palabras/Colores – PT	41,5	9,8	38,0	28,0	62,0	38,0	23
Interferencias – PD	-4,7	6,4	-6,0	-15,0	8,0	-11,0	23
Interferencias – PT	44,8	6,6	44,0	34,0	58,0	38,0	23
<b>Bipolar II</b>							
Palabras – PD	103,7	7,8	102,0	95,0	114,0	95,0	7
Palabras – PT	47,7	3,7	47,0	44,0	52,0	44,0	6
Colores – PD	62,1	13,2	63,0	44,0	78,0	44,0	7
Colores - PT	36,3	8,1	37,0	26,0	46,0	26,0	6
Palabras/Colores – PD	36,7	9,8	40,0	18,0	48,0	18,0	7
Palabras/Colores – PT	40,3	9,1	44,0	24,0	48,0	46,0	6
Interferencias – PD	-1,7	5,3	0,0	-13,0	2,0	2,0	7
Interferencias – PT	47,0	5,8	49,0	36,0	52,0	50,0	6

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Bipolar I vs Bipolar II (t de Student).

*Tabla 29. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante la escala STROOP (según diagnóstico)*

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Bipolar I</b>							
FAS - Puntuación directa	30,8	16,0	31,0	4,0	56,0	54,0	22
Categoría animales	18,9	5,6	19,0	10,0	30,0	19,0	21
<b>Bipolar II</b>							
FAS - Puntuación directa	38,1	12,9	40,0	24,0	61,0	24,0	7
Categoría animales	20,6	5,7	18,0	14,0	29,0	25,0	7

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Bipolar I vs Bipolar II (prueba t de Student).

*Tabla 30. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el test FAS (según episodio actual)*

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Moda	n
<b>Bipolar I</b>							
Memoria lógica a corto plazo - PT	50,4	11,0	47,0	33,0	73,0	43,0	23
Memoria lógica a largo plazo - PT	46,1	11,6	43,0	27,0	73,0	43,0	23
Reprod. visual a corto plazo	56,1	11,8	60,0	33,0	77,0	60,0	22
Reprod. visual a largo plazo	52,0	10,6	51,5	33,0	73,0	57,0	22
<b>Bipolar II</b>							
Memoria lógica a corto plazo - PT	51,8	11,7	57,0	37,0	63,0	37,0	6
Memoria lógica a largo plazo - PT	47,7	11,8	48,0	33,0	63,0	33,0	6
Reprod. visual a corto plazo	56,8	12,7	57,0	43,0	77,0	57,0	5
Reprod. visual a largo plazo	50,8	8,0	50,0	40,0	60,0	40,0	5

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Bipolar I vs Bipolar II (t de Student).

*Tabla 31. Descripción de las puntuaciones obtenidas mediante el test de memoria WMS (según diagnóstico)*

## **8.5. DESCRIPCIÓN DE LAS IMÁGENES OBTENIDAS**

### **8.5.1. Descripción de las imágenes obtenidas según episodio actual**

En primer lugar se presentan los valores en cuentas por segundo/píxel de la captación regional de HMPAO, correspondientes a cada una de las distintas regiones de interés cerebrales empleadas. La observación de los valores reflejó ciertos incrementos en las medias de perfusión del cerebelo (cerebelo-D=127,58, cerebelo-I=125,99), del lóbulo temporal posterior (temporal posterior-D=121,94, temporal posterior-I=121,67) y del lóbulo parietal (parietal-D=116,43, parietal-I=116,82) de los pacientes depresivos con respecto a los eutímicos (cerebelo-D=113,24, cerebelo-I=114,23; temporal posterior-D=114,18, temporal posterior-I=113,30; parietal-D=108,33, parietal-I=104,00). Las mayores diferencias entre maníacos y eutímicos se encontraron para el lóbulo temporal posterior izquierdo (hiperperfusión en maníacos), lóbulo parietal derecho (hiperperfusión en maníacos) y lóbulo parietal izquierdo (hipoperfusión en maníacos).

También se han presentado en la tabla siguiente los valores medios de referencia ( $ROI_{\text{referencia}}$ ). Son indicativos del nivel de perfusión del cerebro, y se calcula para cada paciente como una media ponderada de las distintas áreas del cerebro.



	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Eutímico</b>						
Cerebelo – D	113,24	27,52	106,39	88,29	151,90	4
Cerebelo – I	114,23	24,45	109,28	90,25	148,10	4
Frontal anterior – D	113,56	27,42	103,00	94,32	153,92	4
Frontal anterior – I	109,72	25,32	99,56	93,00	146,76	4
Cingulado anterior – D	118,23	32,88	103,65	98,20	167,40	4
Cingulado anterior – I	117,88	32,93	103,40	97,60	167,10	4
Frontal posterior – D	106,18	25,57	95,94	88,66	144,19	4
Frontal posterior – I	102,39	23,73	91,38	88,88	137,94	4
Cingulado posterior – D	108,58	29,91	97,40	86,70	152,80	4
Cingulado posterior – I	109,38	25,43	98,65	92,90	147,30	4
Temporal anterior – D	109,62	21,58	99,48	97,56	141,96	4
Temporal anterior – I	106,11	21,92	96,36	92,89	138,85	4
Temporal medio – D	118,16	22,86	109,02	102,81	151,78	4
Temporal medio – I	111,99	19,62	104,42	98,38	140,72	4
Temporal posterior – D	114,18	20,89	105,77	100,14	145,04	4
Temporal posterior – I	113,30	25,04	102,81	96,96	150,61	4
Parietal – D	108,33	27,53	98,25	87,90	148,92	4
Parietal – I	104,00	21,59	95,92	88,35	135,80	4
Occipital – D	117,21	20,66	108,77	103,47	147,84	4
Occipital – I	119,12	25,53	108,11	103,20	157,07	4
Estriado – D	109,91	27,50	96,46	95,56	151,15	4
Estriado – I	108,96	29,79	95,87	90,65	153,44	4
Tálamo – D	111,39	22,09	108,14	90,09	139,18	4
Tálamo – I	111,80	21,79	108,00	92,09	139,09	4
Referencia	111,50	23,77	100,35	98,18	147,11	4
<b>Depresivo</b>						
Cerebelo – D	127,58	27,13	122,97	75,58	170,67	16
Cerebelo – I	125,99	25,39	123,55	78,04	161,54	16
Frontal anterior – D	117,75	25,27	114,25	65,82	165,58	16
Frontal anterior – I	114,61	25,40	109,41	65,76	162,00	16
Cingulado anterior – D	122,14	25,97	113,90	77,90	167,10	16
Cingulado anterior – I	121,10	25,82	115,35	76,20	168,50	16
Frontal posterior – D	111,48	24,51	102,19	63,44	151,31	16
Frontal posterior – I	109,19	23,71	102,83	61,75	144,25	16
Cingulado posterior – D	111,24	22,78	108,95	78,60	145,00	16
Cingulado posterior – I	110,57	23,75	110,80	78,90	145,00	16
Temporal anterior – D	116,05	24,30	111,72	71,15	152,89	16
Temporal anterior – I	112,22	22,98	112,32	69,96	147,30	16
Temporal medio – D	119,84	25,21	118,66	73,34	154,12	16
Temporal medio – I	117,79	26,30	116,97	67,03	156,69	16
Temporal posterior – D	121,94	26,37	118,61	68,25	158,86	16
Temporal posterior – I	121,67	28,05	122,38	71,43	161,11	16
Parietal – D	116,43	26,27	111,54	72,35	160,05	16
Parietal – I	116,82	24,99	115,54	73,20	154,73	16
Occipital – D	122,38	26,84	117,76	72,87	157,98	16
Occipital – I	123,72	27,16	123,09	73,51	159,80	16
Estriado – D	115,74	24,16	112,31	71,50	151,62	16
Estriado – I	114,95	23,57	110,34	69,62	154,26	16

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Tálamo – D	114,68	28,14	113,00	64,73	159,73	16
Tálamo – I	116,97	26,77	119,00	63,55	156,45	16
Referencia	118,76	24,75	113,78	70,84	154,45	16
<b>Maníaco</b>						
Cerebelo – D	117,55	23,52	120,00	77,89	154,19	19
Cerebelo – I	118,70	24,37	118,63	83,39	154,76	19
Frontal anterior – D	112,15	24,05	120,05	77,53	149,32	19
Frontal anterior – I	111,08	22,72	109,42	76,13	148,79	19
Cingulado anterior – D	116,71	24,08	121,60	84,20	160,50	19
Cingulado anterior – I	115,06	23,11	118,40	83,70	156,10	19
Frontal posterior – D	107,66	23,68	109,59	72,34	140,78	19
Frontal posterior – I	106,06	23,02	107,41	72,66	142,75	19
Cingulado posterior – D	109,34	25,71	104,20	72,50	151,70	19
Cingulado posterior – I	109,62	24,65	109,40	67,50	145,90	19
Temporal anterior – D	110,75	25,41	112,15	71,15	154,96	19
Temporal anterior – I	107,26	23,03	110,19	71,74	156,85	19
Temporal medio – D	114,01	25,66	115,22	73,62	159,31	19
Temporal medio – I	112,05	23,50	119,38	75,31	152,44	19
Temporal posterior – D	117,56	26,45	118,14	76,75	163,57	19
Temporal posterior – I	115,97	25,43	116,46	78,54	161,43	19
Parietal – D	112,37	26,06	112,15	74,00	161,48	19
Parietal – I	112,68	26,27	113,92	79,00	157,55	19
Occipital – D	116,47	26,08	115,44	67,27	164,13	19
Occipital – I	118,03	26,17	122,44	74,71	167,64	19
Estriado – D	108,68	23,37	112,62	65,68	154,56	19
Estriado – I	109,64	22,49	112,85	76,24	155,35	19
Tálamo – D	106,93	25,60	108,64	66,00	160,55	19
Tálamo – I	151,04	192,10	113,73	56,27	936,82	19
Referencia	113,18	23,53	115,15	76,94	150,91	19
<b>Total pacientes</b>						
Cerebelo – D	121,22	25,35	120,00	75,58	170,67	39
Cerebelo – I	121,23	24,51	118,63	78,04	161,54	39
Frontal anterior – D	114,59	24,35	110,71	65,82	165,58	39
Frontal anterior – I	112,39	23,52	106,58	65,76	162,00	39
Cingulado anterior – D	119,09	25,16	118,00	77,90	167,40	39
Cingulado anterior – I	117,83	24,70	114,40	76,20	168,50	39
Frontal posterior – D	109,07	23,63	103,28	63,44	151,31	39
Frontal posterior – I	106,97	22,85	103,22	61,75	144,25	39
Cingulado posterior – D	110,04	24,28	104,20	72,50	152,80	39
Cingulado posterior – I	109,98	23,70	107,00	67,50	147,30	39
Temporal anterior – D	112,81	24,15	105,63	71,15	154,96	39
Temporal anterior – I	109,17	22,46	109,30	69,96	156,85	39
Temporal medio – D	116,83	24,74	113,81	73,34	159,31	39
Temporal medio – I	114,40	23,94	111,34	67,03	156,69	39
Temporal posterior – D	119,01	25,44	111,43	68,25	163,57	39
Temporal posterior – I	118,03	26,01	113,79	71,43	161,43	39
Parietal – D	113,62	25,71	109,60	72,35	161,48	39
Parietal – I	113,49	25,00	107,62	73,20	157,55	39
Occipital – D	118,97	25,47	114,96	67,27	164,13	39

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Occipital - I	120,48	25,98	121,42	73,51	167,64	39
Estriado – D	111,70	23,68	110,26	65,68	154,56	39
Estriado – I	111,75	23,16	110,41	69,62	155,35	39
Tálamo – D	110,57	25,99	109,36	64,73	160,55	39
Tálamo – I	133,04	134,61	114,91	56,27	936,82	39
Referencia	115,30	23,61	110,33	70,84	154,45	39
<b>Controles</b>						
Cerebelo – D	103,68	21,54	101,95	77,70	129,27	5
Cerebelo – I	104,92	20,49	105,70	81,24	132,78	5
Frontal anterior – D	102,27	15,31	97,95	82,82	121,66	5
Frontal anterior – I	101,38	15,91	96,26	82,76	119,00	5
Cingulado anterior – D	104,22	19,16	95,40	82,20	126,80	5
Cingulado anterior – I	103,88	17,31	96,10	85,70	123,90	5
Frontal posterior – D	93,63	13,89	94,94	72,09	107,62	5
Frontal posterior – I	93,76	14,81	92,41	72,56	111,97	5
Cingulado posterior – D	97,90	18,97	92,70	73,00	121,30	5
Cingulado posterior – I	101,24	19,39	93,70	77,20	124,50	5
Temporal anterior – D	98,58	16,84	103,44	73,22	115,11	5
Temporal anterior – I	96,64	11,09	101,74	81,07	107,67	5
Temporal medio – D	102,23	14,14	99,84	83,53	121,53	5
Temporal medio – I	99,66	13,67	94,47	83,44	114,31	5
Temporal posterior – D	102,11	13,40	102,64	82,14	117,04	5
Temporal posterior – I	103,79	16,13	100,29	83,18	121,43	5
Parietal – D	98,63	9,84	100,95	83,25	106,88	5
Parietal – I	97,50	12,09	98,08	79,65	109,65	5
Occipital – D	98,85	13,52	98,31	78,80	114,87	5
Occipital – I	97,93	9,63	96,93	83,29	108,07	5
Estriado – D	94,85	16,46	88,97	73,53	112,09	5
Estriado – I	97,52	15,49	88,62	82,15	114,35	5
Tálamo – D	98,38	19,16	102,36	76,18	118,64	5
Tálamo – I	97,35	18,82	103,09	72,73	120,55	5
Referencia	100,03	15,12	96,50	79,59	115,84	5
<b>Total</b>						
Cerebelo – D	119,23	25,36	117,96	75,58	170,67	44
Cerebelo – I	119,38	24,44	114,82	78,04	161,54	44
Frontal anterior – D	113,19	23,69	109,59	65,82	165,58	44
Frontal anterior – I	111,14	22,91	105,91	65,76	162,00	44
Cingulado anterior – D	117,40	24,83	115,15	77,90	167,40	44
Cingulado anterior – I	116,24	24,23	114,10	76,20	168,50	44
Frontal posterior – D	107,32	23,16	102,19	63,44	151,31	44
Frontal posterior – I	105,47	22,36	102,46	61,75	144,25	44
Cingulado posterior – D	108,66	23,87	103,60	72,50	152,80	44
Cingulado posterior – I	108,99	23,22	106,90	67,50	147,30	44
Temporal anterior – D	111,19	23,72	105,43	71,15	154,96	44
Temporal anterior – I	107,75	21,76	106,32	69,96	156,85	44
Temporal medio – D	115,17	24,11	111,49	73,34	159,31	44
Temporal medio – I	112,72	23,37	109,83	67,03	156,69	44
Temporal posterior – D	117,09	24,86	110,04	68,25	163,57	44
Temporal posterior – I	116,42	25,36	111,86	71,43	161,43	44

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Parietal – D	111,92	24,82	106,50	72,35	161,48	44
Parietal – I	111,67	24,33	105,45	73,20	157,55	44
Occipital – D	116,68	25,14	111,43	67,27	164,13	44
Occipital - I	117,91	25,64	111,23	73,51	167,64	44
Estriado – D	109,79	23,45	109,88	65,68	154,56	44
Estriado – I	110,13	22,74	110,34	69,62	155,35	44
Tálamo – D	109,18	25,42	109,09	64,73	160,55	44
Tálamo – I	128,98	127,19	112,19	56,27	936,82	44
Referencia	113,56	23,19	109,91	70,84	154,45	44

*Tabla 32. Valoraciones de pruebas SPECT realizadas en los pacientes (en total y según episodio actual) y en los controles: valores de perfusión cerebral absolutos (cps)*

Se procedió a la transformación de los mediciones obtenidas de cada región a partir del cálculo del valor medio de referencia correspondiente al conjunto de las áreas del cerebro calculado para cada paciente. El índice resultante obtenido (ICR) es indicativo de la perfusión de cada una de las regiones con respecto al nivel de perfusión global. Los valores superiores a la unidad indican una hiperperfusión relativa a la perfusión cerebral de referencia, y los valores inferiores indican una hipoperfusión relativa.

Una vez realizada la transformación de los resultados se observó que las diferencias encontradas entre pacientes eutímicos y pacientes depresivos o maníacos según la perfusión en términos absolutos desaparecieron, a excepción de la perfusión del tálamo izquierdo de los pacientes maníacos que presentaba un nivel de hiperperfusión claramente superior (1,42 en maníacos vs. 1,01 en eutímicos).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Eutímico</b>						
Cerebelo – D	1,01	0,09	1,02	0,90	1,11	4
Cerebelo – I	1,03	0,08	1,03	0,92	1,12	4
Frontal anterior – D	1,02	0,05	1,01	0,96	1,07	4
Frontal anterior – I	0,98	0,05	0,97	0,94	1,05	4
Cingulado anterior – D	1,05	0,07	1,05	0,98	1,14	4
Cingulado anterior – I	1,05	0,07	1,04	0,97	1,14	4
Frontal posterior – D	0,95	0,03	0,96	0,90	0,98	4
Frontal posterior – I	0,92	0,02	0,91	0,90	0,94	4
Cingulado posterior – D	0,97	0,06	0,97	0,88	1,04	4
Cingulado posterior – I	0,98	0,02	0,98	0,95	1,00	4
Temporal anterior – D	0,99	0,02	0,98	0,96	1,01	4
Temporal anterior – I	0,95	0,02	0,94	0,94	0,98	4
Temporal medio – D	1,06	0,06	1,04	1,03	1,15	4
Temporal medio – I	1,01	0,06	0,99	0,96	1,10	4

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Temporal posterior – D	1,03	0,05	1,01	0,99	1,11	4
Temporal posterior – I	1,02	0,04	1,02	0,96	1,06	4
Parietal – D	0,97	0,07	0,99	0,87	1,02	4
Parietal – I	0,93	0,05	0,93	0,88	1,00	4
Occipital – D	1,06	0,05	1,05	1,00	1,13	4
Occipital - I	1,07	0,05	1,06	1,03	1,13	4
Estriado – D	0,98	0,03	0,97	0,95	1,03	4
Estriado – I	0,97	0,06	0,97	0,90	1,04	4
Tálamo – D	1,01	0,14	0,96	0,89	1,21	4
Tálamo – I	1,01	0,14	0,95	0,92	1,22	4
<b>Depresivo</b>						
Cerebelo – D	1,07	0,06	1,06	0,98	1,18	16
Cerebelo – I	1,06	0,06	1,05	0,95	1,20	16
Frontal anterior – D	0,99	0,05	0,99	0,93	1,07	16
Frontal anterior – I <sup>a</sup>	0,96	0,04	0,96	0,90	1,05	16
Cingulado anterior – D	1,03	0,06	1,04	0,93	1,11	16
Cingulado anterior – I	1,02	0,07	1,03	0,88	1,15	16
Frontal posterior – D	0,94	0,03	0,93	0,87	0,98	16
Frontal posterior – I	0,92	0,04	0,93	0,84	0,98	16
Cingulado posterior – D	0,94	0,08	0,92	0,83	1,11	16
Cingulado posterior – I	0,93	0,08	0,91	0,82	1,11	16
Temporal anterior – D	0,98	0,03	0,98	0,90	1,02	16
Temporal anterior – I	0,95	0,04	0,94	0,89	1,01	16
Temporal medio – D	1,01	0,03	1,01	0,97	1,08	16
Temporal medio – I	0,99	0,04	0,99	0,93	1,07	16
Temporal posterior – D	1,02	0,04	1,02	0,96	1,11	16
Temporal posterior – I	1,02	0,05	1,01	0,94	1,13	16
Parietal – D	0,98	0,05	0,99	0,88	1,04	16
Parietal – I	0,98	0,04	0,98	0,90	1,05	16
Occipital – D	1,03	0,05	1,01	0,96	1,13	16
Occipital - I	1,04	0,06	1,04	0,94	1,12	16
Estriado – D	0,98	0,08	0,98	0,85	1,12	16
Estriado – I	0,97	0,06	0,96	0,85	1,08	16
Tálamo – D	0,96	0,07	0,96	0,84	1,07	16
Tálamo – I	0,98	0,07	1,00	0,85	1,07	16
<b>Maníaco</b>						
Cerebelo – D	1,04	0,05	1,05	0,91	1,11	19
Cerebelo – I	1,05	0,05	1,04	0,96	1,12	19
Frontal anterior – D	0,99	0,04	0,99	0,92	1,07	19
Frontal anterior – I	0,98	0,05	0,99	0,89	1,07	19
Cingulado anterior – D	1,03	0,05	1,04	0,94	1,11	19
Cingulado anterior – I	1,02	0,06	1,03	0,90	1,12	19
Frontal posterior – D	0,95	0,04	0,95	0,89	1,04	19
Frontal posterior – I	0,94	0,03	0,94	0,87	1,01	19
Cingulado posterior – D	0,96	0,06	0,98	0,85	1,09	19
Cingulado posterior – I	0,97	0,06	0,96	0,86	1,07	19
Temporal anterior – D	0,97	0,04	0,97	0,91	1,05	19
Temporal anterior – I	0,95	0,05	0,94	0,88	1,04	19
Temporal medio – D	1,00	0,04	1,00	0,93	1,07	19

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Temporal medio – I	0,99	0,03	0,98	0,95	1,06	19
Temporal posterior – D	1,04	0,05	1,05	0,95	1,11	19
Temporal posterior – I	1,02	0,04	1,03	0,94	1,07	19
Parietal – D	0,99	0,06	0,98	0,88	1,11	19
Parietal – I	0,99	0,07	0,98	0,89	1,13	19
Occipital – D	1,03	0,07	1,04	0,87	1,11	19
Occipital - I	1,04	0,07	1,03	0,97	1,21	19
Estriado – D	0,96	0,06	0,97	0,84	1,05	19
Estriado – I	0,97	0,07	0,97	0,83	1,08	19
Tálamo – D	0,95	0,12	0,96	0,65	1,11	19
Tálamo – I	1,42	2,09	0,97	0,56	10,03	19
<b>Total pacientes</b>						
Cerebelo – D	1,05	0,06	1,06	0,90	1,18	39
Cerebelo – I	1,05	0,06	1,05	0,92	1,20	39
Frontal anterior – D	0,99	0,04	0,99	0,92	1,07	39
Frontal anterior – I	0,98	0,05	0,98	0,89	1,07	39
Cingulado anterior – D	1,03	0,05	1,04	0,93	1,14	39
Cingulado anterior – I	1,02	0,06	1,03	0,88	1,15	39
Frontal posterior – D	0,94	0,04	0,94	0,87	1,04	39
Frontal posterior – I	0,93	0,04	0,93	0,84	1,01	39
Cingulado posterior – D	0,95	0,07	0,96	0,83	1,11	39
Cingulado posterior – I	0,95	0,07	0,95	0,82	1,11	39
Temporal anterior – D	0,98	0,03	0,97	0,90	1,05	39
Temporal anterior – I	0,95	0,04	0,94	0,88	1,04	39
Temporal medio – D	1,01	0,04	1,01	0,93	1,15	39
Temporal medio – I	0,99	0,04	0,98	0,93	1,10	39
Temporal posterior – D	1,03	0,05	1,02	0,95	1,11	39
Temporal posterior – I	1,02	0,04	1,02	0,94	1,13	39
Parietal – D	0,98	0,05	0,99	0,87	1,11	39
Parietal – I	0,98	0,06	0,97	0,88	1,13	39
Occipital – D	1,03	0,06	1,03	0,87	1,13	39
Occipital - I	1,04	0,06	1,04	0,94	1,21	39
Estriado – D	0,97	0,07	0,97	0,84	1,12	39
Estriado – I	0,97	0,06	0,96	0,83	1,08	39
Tálamo – D	0,96	0,10	0,96	0,65	1,21	39
Tálamo – I	1,20	1,46	0,99	0,56	10,03	39
<b>Controles</b>						
Cerebelo – D	1,03	0,07	1,06	0,94	1,12	5
Cerebelo – I	1,04	0,08	1,02	0,95	1,15	5
Frontal anterior – D	1,02	0,03	1,02	0,98	1,07	5
Frontal anterior – I <sup>a</sup>	1,01	0,03	1,02	0,98	1,04	5
Cingulado anterior – D	1,04	0,04	1,03	0,98	1,09	5
Cingulado anterior – I	1,04	0,04	1,06	0,99	1,08	5
Frontal posterior – D	0,94	0,04	0,94	0,89	0,98	5
Frontal posterior – I	0,94	0,03	0,95	0,90	0,97	5
Cingulado posterior – D	0,97	0,06	0,97	0,92	1,06	5
Cingulado posterior – I	1,01	0,04	0,99	0,97	1,07	5
Temporal anterior – D	0,98	0,07	0,95	0,92	1,10	5
Temporal anterior – I	0,97	0,08	0,94	0,89	1,08	5

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Temporal medio – D	1,02	0,05	1,03	0,94	1,06	5
Temporal medio – I	1,00	0,03	1,00	0,96	1,05	5
Temporal posterior – D	1,02	0,05	1,03	0,96	1,09	5
Temporal posterior – I	1,04	0,03	1,05	0,99	1,07	5
Parietal – D	0,99	0,06	1,01	0,92	1,05	5
Parietal – I	0,98	0,03	0,99	0,94	1,02	5
Occipital – D	0,99	0,04	0,99	0,93	1,04	5
Occipital - I	0,99	0,06	1,00	0,92	1,05	5
Estriado – D	0,95	0,03	0,95	0,92	0,98	5
Estriado – I	0,98	0,05	0,99	0,92	1,03	5
Tálamo – D	0,98	0,09	0,98	0,84	1,09	5
Tálamo – I	0,97	0,09	0,93	0,88	1,10	5
<b>Total</b>						
Cerebelo – D	1,05	0,06	1,06	0,90	1,18	44
Cerebelo – I	1,05	0,06	1,04	0,92	1,20	44
Frontal anterior – D	1,00	0,04	1,00	0,92	1,07	44
Frontal anterior – I	0,98	0,05	0,98	0,89	1,07	44
Cingulado anterior – D	1,03	0,05	1,04	0,93	1,14	44
Cingulado anterior – I	1,03	0,06	1,03	0,88	1,15	44
Frontal posterior – D	0,94	0,04	0,94	0,87	1,04	44
Frontal posterior – I	0,93	0,03	0,93	0,84	1,01	44
Cingulado posterior – D	0,96	0,07	0,96	0,83	1,11	44
Cingulado posterior – I	0,96	0,07	0,95	0,82	1,11	44
Temporal anterior – D	0,98	0,04	0,97	0,90	1,10	44
Temporal anterior – I	0,95	0,05	0,94	0,88	1,08	44
Temporal medio – D	1,01	0,04	1,01	0,93	1,15	44
Temporal medio – I	0,99	0,04	0,98	0,93	1,10	44
Temporal posterior – D	1,03	0,05	1,02	0,95	1,11	44
Temporal posterior – I	1,02	0,04	1,02	0,94	1,13	44
Parietal – D	0,98	0,05	0,99	0,87	1,11	44
Parietal – I	0,98	0,06	0,98	0,88	1,13	44
Occipital – D	1,03	0,06	1,02	0,87	1,13	44
Occipital - I	1,04	0,06	1,04	0,92	1,21	44
Estriado – D	0,97	0,06	0,97	0,84	1,12	44
Estriado – I	0,97	0,06	0,97	0,83	1,08	44
Tálamo – D	0,96	0,10	0,97	0,65	1,21	44
Tálamo – I	1,17	1,37	0,98	0,56	10,03	44

<sup>a</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo depresivos vs grupo control (t de Student; p=0,029).

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cada una de las variables entre los grupos depresivo vs maniaco (prueba t de Student /U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cada una de las variables entre los grupos maniaco vs control (prueba t de Student /U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA).

*Tabla 33. Valoraciones de pruebas SPECT realizadas en los pacientes (en total y según estado basal) y en los controles: índices de captación regional respecto a referencia total (total de las áreas)*

Igualmente, con objeto de facilitar la comparación de los datos obtenidos se calcularon también los índices de perfusión relativa (IPR) con respecto a la captación regional de HMPAO del cerebelo. Al igual que en el cálculo del índice de perfusión según área de referencia, valores superiores a uno del IPR indican hipoperfusión relativa con respecto al cerebelo, y valores inferiores son indicativos de hipoperfusión.

Las mayores diferencias entre pacientes eutímicos y depresivos se hallaron en la región temporal media (izda=1,05 en eutímicos vs. izda= 0,95 en depresivos) y el tálamo derecho (izda=1,00 en eutímicos vs. izda= 0,90 en depresivos), siendo los pacientes depresivos los que presentaban una hipoperfusión más marcada en ambos casos. La principal diferencia de perfusión entre pacientes maníacos y eutímicos fue en el tálamo izquierdo (1,34 en maníacos vs. 1,00 en eutímicos). Se observó también cierta hipoperfusión en distintas regiones cerebrales del paciente maníaco (p.ej. en el lóbulo temporal o en la región cingular), aunque estas fueron muy poco pronunciadas.

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Eutímico</b>						
Cerebelo – D	0,99	0,02	0,99	0,98	1,01	4
Cerebelo – I	1,01	0,02	1,01	0,99	1,02	4
Frontal anterior – D	1,00	0,08	1,03	0,88	1,06	4
Frontal anterior – I	0,97	0,06	0,96	0,91	1,04	4
Cingulado anterior – D	1,04	0,13	1,06	0,87	1,16	4
Cingulado anterior – I	1,04	0,13	1,06	0,87	1,16	4
Frontal posterior – D	0,93	0,06	0,95	0,85	0,99	4
Frontal posterior – I	0,90	0,08	0,90	0,81	1,00	4
Cingulado posterior – D	0,95	0,06	0,95	0,87	1,02	4
Cingulado posterior – I	0,96	0,07	0,97	0,87	1,04	4
Temporal anterior – D	0,97	0,10	0,96	0,87	1,11	4
Temporal anterior – I	0,94	0,08	0,94	0,84	1,04	4
Temporal medio – D	1,05	0,15	1,00	0,93	1,27	4
Temporal medio – I	1,00	0,14	0,94	0,90	1,21	4
Temporal posterior – D	1,02	0,14	0,97	0,92	1,22	4
Temporal posterior – I	1,00	0,12	1,00	0,86	1,16	4
Parietal – D	0,96	0,14	0,96	0,78	1,12	4
Parietal – I	0,92	0,13	0,91	0,79	1,10	4
Occipital – D	1,04	0,14	0,99	0,95	1,25	4
Occipital – I	1,06	0,13	1,02	0,94	1,25	4
Estriado – D	0,97	0,10	0,97	0,85	1,07	4
Estriado – I	0,96	0,13	0,97	0,81	1,09	4
Tálamo – D	1,00	0,23	0,94	0,80	1,33	4
Tálamo – I	1,00	0,22	0,91	0,86	1,34	4



	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Depresivo</b>						
Cerebelo – D <sup>a</sup>	1,01	0,02	1,00	0,98	1,05	16
Cerebelo – I <sup>b</sup>	0,99	0,02	1,00	0,95	1,02	16
Frontal anterior – D	0,93	0,08	0,93	0,81	1,04	16
Frontal anterior – I	0,90	0,07	0,90	0,79	1,02	16
Cingulado anterior – D	0,97	0,08	0,97	0,81	1,10	16
Cingulado anterior – I	0,96	0,09	0,96	0,78	1,14	16
Frontal posterior – D	0,88	0,06	0,89	0,78	0,97	16
Frontal posterior – I	0,86	0,07	0,88	0,75	0,97	16
Cingulado posterior – D	0,88	0,08	0,91	0,76	1,02	16
Cingulado posterior – I <sup>c d</sup>	0,88	0,09	0,89	0,70	1,03	16
Temporal anterior – D	0,92	0,06	0,92	0,80	1,04	16
Temporal anterior – I	0,89	0,06	0,87	0,79	1,02	16
Temporal medio – D	0,95	0,07	0,96	0,82	1,12	16
Temporal medio – I	0,93	0,07	0,92	0,84	1,11	16
Temporal posterior – D	0,96	0,07	0,96	0,85	1,11	16
Temporal posterior – I	0,96	0,08	0,94	0,83	1,17	16
Parietal – D	0,92	0,08	0,94	0,74	1,03	16
Parietal – I	0,92	0,08	0,93	0,79	1,09	16
Occipital – D	0,97	0,08	0,96	0,84	1,10	16
Occipital – I	0,98	0,08	0,97	0,83	1,15	16
Estriado – D	0,92	0,10	0,91	0,76	1,12	16
Estriado – I	0,91	0,09	0,89	0,80	1,10	16
Tálamo – D	0,90	0,09	0,89	0,77	1,06	16
Tálamo – I	0,92	0,08	0,92	0,80	1,09	16
<b>Maníaco</b>						
Cerebelo – D	1,00	0,02	1,00	0,95	1,03	19
Cerebelo – I	1,00	0,02	1,00	0,97	1,05	19
Frontal anterior – D	0,95	0,06	0,94	0,86	1,07	19
Frontal anterior – I	0,94	0,07	0,94	0,80	1,11	19
Cingulado anterior – D	0,99	0,07	1,00	0,86	1,13	19
Cingulado anterior – I	0,98	0,07	0,97	0,82	1,09	19
Frontal posterior – D	0,91	0,06	0,90	0,83	1,03	19
Frontal posterior – I	0,90	0,06	0,88	0,82	1,01	19
Cingulado posterior – D	0,92	0,07	0,92	0,77	1,07	19
Cingulado posterior – I <sup>c d</sup>	0,93	0,08	0,92	0,77	1,05	19
Temporal anterior – D	0,93	0,06	0,93	0,83	1,10	19
Temporal anterior – I	0,91	0,07	0,91	0,82	1,11	19
Temporal medio – D	0,96	0,08	0,95	0,85	1,10	19
Temporal medio – I	0,95	0,06	0,93	0,87	1,09	19
Temporal posterior – D	0,99	0,08	1,00	0,85	1,16	19
Temporal posterior – I	0,98	0,07	0,98	0,86	1,14	19
Parietal – D	0,95	0,08	0,93	0,83	1,10	19
Parietal – I	0,95	0,09	0,95	0,79	1,11	19
Occipital – D	0,99	0,10	0,97	0,80	1,17	19
Occipital – I	1,00	0,09	0,97	0,89	1,18	19
Estriado – D	0,92	0,09	0,92	0,78	1,10	19
Estriado – I	0,93	0,09	0,92	0,78	1,10	19
Tálamo – D	0,91	0,13	0,91	0,61	1,13	19

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Tálamo – I	1,34	1,91	0,90	0,52	9,20	19
<b>Total pacientes</b>						
Cerebelo – D	1,00	0,02	1,00	0,95	1,05	39
Cerebelo – I	1,00	0,02	1,00	0,95	1,05	39
Frontal anterior – D	0,95	0,07	0,95	0,81	1,07	39
Frontal anterior – I	0,93	0,07	0,94	0,79	1,11	39
Cingulado anterior – D	0,99	0,08	0,97	0,81	1,16	39
Cingulado anterior – I	0,98	0,08	0,97	0,78	1,16	39
Frontal posterior – D	0,90	0,06	0,90	0,78	1,03	39
Frontal posterior – I	0,88	0,06	0,88	0,75	1,01	39
Cingulado posterior – D	0,91	0,08	0,92	0,76	1,07	39
Cingulado posterior – I	0,91	0,09	0,91	0,70	1,05	39
Temporal anterior – D	0,93	0,06	0,93	0,80	1,11	39
Temporal anterior – I	0,90	0,07	0,89	0,79	1,11	39
Temporal medio – D	0,97	0,09	0,96	0,82	1,27	39
Temporal medio – I	0,95	0,08	0,93	0,84	1,21	39
Temporal posterior – D	0,98	0,08	0,97	0,85	1,22	39
Temporal posterior – I	0,97	0,08	0,97	0,83	1,17	39
Parietal – D	0,94	0,08	0,93	0,74	1,12	39
Parietal – I	0,94	0,09	0,94	0,79	1,11	39
Occipital – D	0,98	0,09	0,97	0,80	1,25	39
Occipital - I	1,00	0,09	0,97	0,83	1,25	39
Estriado – D	0,92	0,09	0,93	0,76	1,12	39
Estriado – I	0,93	0,09	0,91	0,78	1,10	39
Tálamo – D	0,92	0,13	0,91	0,61	1,33	39
Tálamo – I	1,13	1,33	0,91	0,52	9,20	39
<b>Controles</b>						
Cerebelo – D <sup>a</sup>	0,99	0,02	0,99	0,98	1,02	5
Cerebelo – I <sup>b</sup>	1,01	0,02	1,01	0,98	1,02	5
Frontal anterior – D	0,99	0,09	1,03	0,86	1,07	5
Frontal anterior – I	0,98	0,06	0,99	0,91	1,04	5
Cingulado anterior – D	1,00	0,06	1,03	0,91	1,07	5
Cingulado anterior – I	1,00	0,07	1,02	0,93	1,08	5
Frontal posterior – D	0,91	0,08	0,91	0,79	1,01	5
Frontal posterior – I	0,91	0,06	0,89	0,85	1,00	5
Cingulado posterior – D	0,94	0,09	0,92	0,85	1,04	5
Cingulado posterior – I <sup>d</sup>	0,97	0,05	0,97	0,90	1,05	5
Temporal anterior – D	0,95	0,13	0,92	0,84	1,16	5
Temporal anterior – I	0,94	0,14	0,91	0,79	1,14	5
Temporal medio – D	0,99	0,10	1,03	0,83	1,09	5
Temporal medio – I	0,97	0,09	0,97	0,87	1,06	5
Temporal posterior – D	0,99	0,11	0,99	0,85	1,15	5
Temporal posterior – I	1,00	0,09	1,03	0,91	1,13	5
Parietal – D	0,96	0,10	0,97	0,81	1,07	5
Parietal – I	0,95	0,08	0,94	0,84	1,04	5
Occipital – D	0,96	0,09	0,92	0,88	1,10	5
Occipital - I	0,96	0,11	0,93	0,82	1,08	5
Estriado – D	0,91	0,06	0,93	0,85	1,00	5
Estriado – I	0,94	0,08	0,97	0,85	1,03	5

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Tálamo – D	0,95	0,14	0,96	0,78	1,15	5
Tálamo – I	0,94	0,13	0,92	0,81	1,16	5
<b>Total</b>						
Cerebelo – D	1,00	0,02	1,00	0,95	1,05	44
Cerebelo – I	1,00	0,02	1,00	0,95	1,05	44
Frontal anterior – D	0,95	0,07	0,95	0,81	1,07	44
Frontal anterior – I	0,94	0,07	0,94	0,79	1,11	44
Cingulado anterior – D	0,99	0,08	0,98	0,81	1,16	44
Cingulado anterior – I	0,98	0,08	0,97	0,78	1,16	44
Frontal posterior – D	0,90	0,06	0,90	0,78	1,03	44
Frontal posterior – I	0,89	0,06	0,88	0,75	1,01	44
Cingulado posterior – D	0,91	0,08	0,92	0,76	1,07	44
Cingulado posterior – I	0,92	0,08	0,92	0,70	1,05	44
Temporal anterior – D	0,93	0,07	0,93	0,80	1,16	44
Temporal anterior – I	0,91	0,08	0,89	0,79	1,14	44
Temporal medio – D	0,97	0,09	0,96	0,82	1,27	44
Temporal medio – I	0,95	0,08	0,93	0,84	1,21	44
Temporal posterior – D	0,98	0,08	0,98	0,85	1,22	44
Temporal posterior – I	0,98	0,08	0,97	0,83	1,17	44
Parietal – D	0,94	0,08	0,94	0,74	1,12	44
Parietal – I	0,94	0,08	0,94	0,79	1,11	44
Occipital – D	0,98	0,09	0,97	0,80	1,25	44
Occipital - I	0,99	0,09	0,97	0,82	1,25	44
Estriado – D	0,92	0,09	0,93	0,76	1,12	44
Estriado – I	0,93	0,09	0,91	0,78	1,10	44
Tálamo – D	0,92	0,13	0,91	0,61	1,33	44
Tálamo – I	1,11	1,26	0,91	0,52	9,20	44

<sup>a</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo depresivos vs grupo control (t de Student; p=0,049). <sup>b</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo depresivos vs grupo control (t de Student; p=0,049). <sup>c</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo depresivos vs maniaco (t de Student; p=0,034).

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cada una de las variables entre los grupos maniaco vs control (prueba t de Student /U de Mann Whitney).

<sup>d</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA; p=0,040).

**Tabla 34.** Valoraciones de pruebas SPECT realizadas en los pacientes (en total y según estado basal) y en los controles: índices de perfusión relativa al cerebelo

Para valorar las posibles asimetrías de perfusión se calcularon los índices de asimetría izquierda-derecha (IA) de las distintas regiones cerebrales. Los valores superiores a uno son indicativos de una mayor perfusión de la región situada en el hemisferio izquierdo, y los inferiores indican una perfusión mayor en el hemisferio derecho. Un IA igual a uno es indicativo de distribución simétrica.

Las principales diferencias en la asimetría de perfusión entre hemisferios entre pacientes depresivos y pacientes eutímicos en las regiones cingular posterior (0,99 vs. 1,02),

temporal media (0,98 vs. 0,95) y temporal posterior (1,01 vs. 0,99), siendo mínimas las diferencias encontradas. Los pacientes maníacos presentaron menor asimetría en la región temporal media (0,99 vs. 0,95) y mayor asimetría en la región talámica (1,47 vs. 1,01).

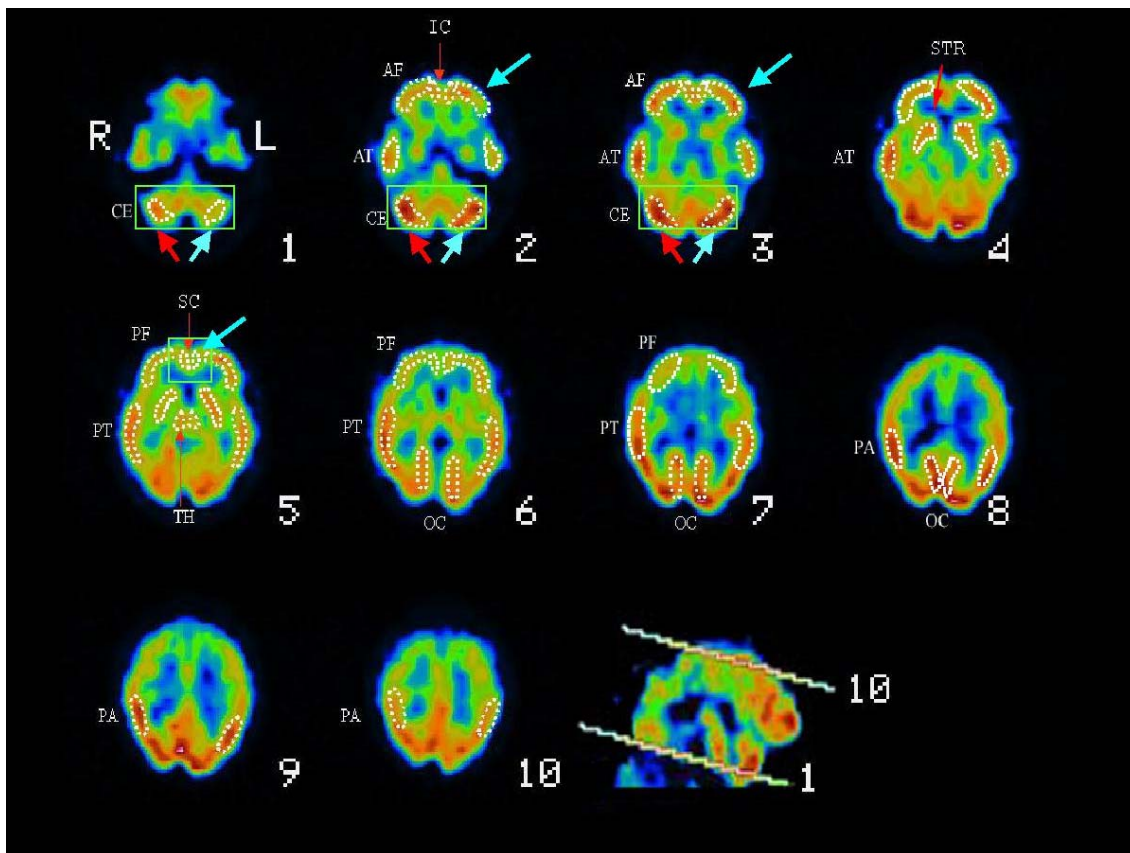
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Eutímico</b>						
Cerebelo	1,01	0,03	1,01	0,97	1,05	4
Frontal anterior	0,97	0,08	0,97	0,88	1,06	4
Cingulado anterior	1,00	0,00	1,00	0,99	1,00	4
Frontal posterior	0,97	0,02	0,96	0,95	1,00	4
Cingulado posterior	1,02	0,05	1,01	0,96	1,07	4
Temporal anterior	0,97	0,02	0,97	0,94	0,98	4
Temporal medio	0,95	0,02	0,96	0,93	0,96	4
Temporal posterior	0,99	0,05	0,99	0,94	1,04	4
Parietal	0,97	0,04	0,98	0,91	1,01	4
Occipital	1,01	0,03	1,00	0,99	1,06	4
Estriado	0,99	0,03	0,99	0,95	1,02	4
Tálamo	1,01	0,05	1,00	0,94	1,07	4
<b>Depresivo</b>						
Cerebelo <sup>a</sup>	0,99	0,03	1,00	0,90	1,03	16
Frontal anterior	0,97	0,03	0,98	0,92	1,03	16
Cingulado anterior	0,99	0,03	0,98	0,94	1,07	16
Frontal posterior	0,98	0,03	0,99	0,92	1,02	16
Cingulado posterior <sup>b c</sup>	0,99	0,03	1,00	0,93	1,04	16
Temporal anterior	0,97	0,05	0,97	0,90	1,09	16
Temporal medio	0,98	0,04	0,98	0,91	1,04	16
Temporal posterior	1,00	0,04	0,99	0,90	1,06	16
Parietal	1,01	0,05	1,01	0,92	1,09	16
Occipital	1,01	0,03	1,01	0,95	1,08	16
Estriado	0,99	0,03	0,99	0,96	1,05	16
Tálamo	1,02	0,08	1,01	0,90	1,21	16
<b>Maníaco</b>						
Cerebelo	1,01	0,04	1,01	0,93	1,10	19
Frontal anterior	0,99	0,04	1,00	0,91	1,06	19
Cingulado anterior	0,99	0,04	0,99	0,90	1,05	19
Frontal posterior	0,99	0,03	0,99	0,89	1,04	19
Cingulado posterior <sup>c</sup>	1,01	0,05	1,01	0,89	1,13	19
Temporal anterior	0,97	0,06	0,97	0,86	1,09	19
Temporal medio	0,99	0,03	0,98	0,94	1,06	19
Temporal posterior	0,99	0,05	0,99	0,88	1,07	19
Parietal	1,00	0,06	1,00	0,89	1,13	19
Occipital	1,02	0,05	1,01	0,93	1,11	19
Estriado	1,01	0,05	1,01	0,93	1,16	19
Tálamo	1,47	2,09	1,00	0,85	10,10	19
<b>Total pacientes</b>						
Cerebelo	1,00	0,04	1,00	0,90	1,10	39

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Frontal anterior	0,98	0,04	0,99	0,88	1,06	39
Cingulado anterior	0,99	0,04	0,99	0,90	1,07	39
Frontal posterior	0,98	0,03	0,99	0,89	1,04	39
Cingulado posterior	1,00	0,04	1,00	0,89	1,13	39
Temporal anterior	0,97	0,05	0,97	0,86	1,09	39
Temporal medio	0,98	0,04	0,97	0,91	1,06	39
Temporal posterior	0,99	0,05	0,99	0,88	1,07	39
Parietal	1,00	0,05	1,00	0,89	1,13	39
Occipital	1,01	0,04	1,01	0,93	1,11	39
Estriado	1,00	0,04	1,00	0,93	1,16	39
Tálamo	1,24	1,46	1,00	0,85	10,10	39
<b>Controles</b>						
Cerebelo <sup>a</sup>	1,01	0,04	1,03	0,95	1,05	5
Frontal anterior	0,99	0,04	0,98	0,96	1,05	5
Cingulado anterior	1,00	0,03	0,99	0,97	1,04	5
Frontal posterior	1,00	0,05	0,99	0,95	1,08	5
Cingulado posterior <sup>b,c</sup>	1,04	0,05	1,03	0,97	1,11	5
Temporal anterior	0,99	0,07	0,98	0,94	1,11	5
Temporal medio	0,98	0,05	0,97	0,93	1,04	5
Temporal posterior	1,01	0,04	1,01	0,97	1,07	5
Parietal	0,99	0,03	0,97	0,96	1,03	5
Occipital	1,00	0,04	0,98	0,94	1,06	5
Estriado	1,03	0,05	1,02	1,00	1,12	5
Tálamo	0,99	0,07	1,01	0,89	1,06	5
<b>Total</b>						
Cerebelo	1,00	0,04	1,01	0,90	1,10	44
Frontal anterior	0,98	0,04	0,98	0,88	1,06	44
Cingulado anterior	0,99	0,04	0,99	0,90	1,07	44
Frontal posterior	0,98	0,03	0,99	0,89	1,08	44
Cingulado posterior	1,01	0,05	1,01	0,89	1,13	44
Temporal anterior	0,97	0,05	0,97	0,86	1,11	44
Temporal medio	0,98	0,04	0,97	0,91	1,06	44
Temporal posterior	0,99	0,05	0,99	0,88	1,07	44
Parietal	1,00	0,05	1,00	0,89	1,13	44
Occipital	1,01	0,04	1,01	0,93	1,11	44
Estriado	1,01	0,04	1,00	0,93	1,16	44
Tálamo	1,21	1,37	1,00	0,85	10,10	44

<sup>a</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo depresivos vs grupo control (t de Student; p=0,044). <sup>b</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo depresivos vs grupo control (t de Student; p=0,009). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cada una de las variables entre los grupos depresivo vs maniaco (prueba t de Student /U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cada una de las variables entre los grupos maniaco vs control (prueba t de Student /U de Mann Whitney). <sup>c</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA; p=0,049).

*Tabla 35. Valoraciones de pruebas SPECT realizadas en los pacientes (en total y según episodio actual) y en los controles: índices de asimetría izquierda-derecha*

A continuación se muestra, a modo de resumen, una imagen donde se señalan las regiones cerebrales que muestran alteración de perfusión en los pacientes bipolares con episodio depresivo con respecto a los sujetos controles.



*Hipoperfusión (flecha azul): frontal anterior izquierda, cerebelo derecho, cíngulo posterior derecho; Hiperperfusión (flecha roja): cerebelo derecho; Asimetría (cuadro verde): cerebelo, cíngulo posterior.*

**Figura 5. SPECT cerebral en el trastorno bipolar. Pacientes en fase depresiva.**

### 8.5.2. Análisis ANCOVA de las imágenes obtenidas según episodio actual ajustando la edad y el tiempo de evolución

Para controlar el posible efecto confusor que pudiera producirse debido a la edad y al tiempo de evolución de la enfermedad, se realizó un análisis ANCOVA para cada uno de los tres índices utilizados en el tratamiento de las imágenes obtenidas de la prueba de SPECT, ajustando cada una de las variables.

En el análisis ANCOVA se observaron diferencias estadísticamente significativas en los índices de captación regional de la región temporal anterior derecha entre los distintos grupos de pacientes (ANCOVA;  $p=0,007$ ), ajustando la edad de los

sujetos. Igualmente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para la región temporal anterior izquierda (ANCOVA;  $p=0,040$ ).

No se halló ninguna significación positiva en el análisis ANCOVA ajustando el tiempo de evolución.

	Eutímico (n=3)		Depresivo (n=14)		Maníaco/ hipomaníaco (n=16)		Control (n=4)		p <sup>(1)</sup>	p <sup>(2)</sup>	p <sup>(3)</sup>
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE			
Cerebelo – D	1,01	0,06	1,07	0,02	1,04	0,01	1,02	0,04	n.s	n.s	n.s
Cerebelo – I	1,03	0,06	1,06	0,02	1,05	,01	1,05	0,04	n.s	n.s	n.s
Frontal anterior – D	1,00	0,03	0,99	0,01	0,99	0,01	1,01	0,01	n.s	n.s	n.s
Frontal anterior – I	0,98	0,03	0,96	0,01	0,98	0,01	1,01	0,01	n.s	n.s	n.s
Cingulado anterior – D	1,02	0,02	1,02	0,02	1,03	0,01	1,03	0,02	n.s	n.s	n.s
Cingulado anterior – I	1,02	0,03	1,01	0,02	1,02	0,01	1,03	0,02	n.s	n.s	n.s
Frontal posterior – D	0,94	0,02	0,93	0,01	0,95	0,01	0,93	0,02	n.s	n.s	n.s
Frontal posterior – I	0,91	0,01	0,92	0,01	0,93	0,01	0,95	0,01	n.s	n.s	n.s
Cingulado posterior – D	0,94	0,03	0,93	0,02	0,97	0,02	0,95	0,01	n.s	n.s	n.s
Cingulado posterior – I	0,97	0,01	,93	0,02	0,98	0,01	1,00	0,02	n.s	n.s	n.s
Temporal anterior – D	0,99	0,01	0,98	0,01	0,98	0,01	0,98	0,04	n.s	<b>0,007</b>	n.s.
Temporal anterior – I	0,96	0,01	0,95	0,01	0,95	0,01	0,98	0,04	n.s	<b>0,040</b>	n.s
Temporal medio – D	1,07	0,04	1,01	0,01	1,01	0,01	1,01	0,02	n.s	n.s	n.s
Temporal medio – I	1,03	0,04	0,99	0,01	0,99	0,01	1,00	0,02	n.s	n.s	n.s
Temporal posterior – D	1,04	0,03	1,03	0,01	1,04	0,01	1,02	0,03	n.s	n.s	n.s
Temporal posterior – I	1,01	0,03	1,02	0,01	1,02	0,01	1,03	0,02	n.s	n.s	n.s
Parietal – D	0,95	0,04	0,98	0,01	0,98	0,01	1,01	0,03	n.s	n.s	n.s
Parietal – I	0,94	0,04	0,99	0,01	0,98	0,02	0,99	0,01	n.s	n.s	n.s
Occipital – D	1,07	0,03	1,04	0,01	1,03	0,02	1,00	0,01	n.s	n.s	n.s
Occipital - I	1,07	0,03	1,05	0,01	1,05	0,02	1,00	0,02	n.s	n.s	n.s
Estriado – D	0,97	0,01	0,98	0,02	0,96	0,02	0,94	0,01	n.s	n.s	n.s
Estriado – I	0,95	0,03	0,97	0,02	0,97	0,02	0,97	0,03	n.s	n.s	n.s
Tálamo – D	1,03	0,09	0,95	0,02	0,94	0,03	0,97	0,05	n.s	n.s	n.s
Tálamo – I	1,03	0,09	0,98	0,02	1,52	0,57	0,98	0,05	n.s	n.s	n.s

p<sup>(1)</sup>: sin ajustar; p<sup>(2)</sup>: ajustando la edad; p<sup>(3)</sup>: ajustando el tiempo de evolución de la enfermedad.

**Tabla 36.** Análisis ANCOVA de los ICR en pacientes (según episodio actual) y en controles, ajustando la edad y ajustando tiempo de evolución

Por lo que refiere a los IPR, el análisis ANCOVA ajustado por edad mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos para la región temporal anterior derecha (ANCOVA;  $p=0,009$ ). En cambio, al tratar el tiempo de evolución de la enfermedad como covariable se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para los hemisferios derecho (ANCOVA;  $p=0,030$ ) e izquierdo del cerebelo (ANCOVA;  $p=0,030$ ).

	Eutímico (n=3)		Depresivo (n=14)		Maníaco/ hipomaniaco (n=16)		Control (n=4)		p <sup>(1)</sup>	p <sup>(2)</sup>	p <sup>(3)</sup>
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE			
Cerebelo – D	0,99	0,01	1,01	0,00	1,00	0,00	0,99	0,00	n.s	n.s	<b>0,030</b>
Cerebelo – I	1,01	0,01	0,99	0,00	1,00	0,00	1,01	0,00	n.s	n.s	<b>0,030</b>
Frontal anterior – D	0,99	0,06	0,93	0,02	0,95	0,02	0,98	0,05	n.s	n.s	n.s
Frontal anterior – I	0,96	0,04	0,90	0,02	0,95	0,02	0,98	0,03	n.s	n.s	n.s
Cingulado anterior – D	1,01	0,08	0,96	0,02	0,99	0,02	1,00	0,03	n.s	n.s	n.s
Cingulado anterior – I	1,01	0,08	0,95	0,02	0,98	0,02	1,00	0,04	n.s	n.s	n.s
Frontal posterior – D	0,93	0,04	0,88	0,02	0,91	0,02	0,91	0,05	n.s	n.s	n.s
Frontal posterior – I	0,90	0,05	0,86	0,02	0,90	0,02	0,92	0,03	n.s	n.s	n.s
Cingulado posterior – D	0,93	0,03	0,88	0,02	0,93	0,02	0,92	0,04	n.s	n.s	n.s
Cingulado posterior – I	0,96	0,05	0,87	0,03	0,94	0,02	0,97	0,03	n.s	n.s	n.s
Temporal anterior – D	0,98	0,07	0,92	0,01	0,94	0,01	0,95	0,07	n.s.	<b>0,009</b>	n.s.
Temporal anterior – I	0,94	0,06	0,89	0,02	0,92	0,02	0,95	0,08	n.s.	n.s.	n.s.
Temporal medio – D	1,07	0,10	0,95	0,02	0,97	0,02	0,98	0,06	n.s	n.s	n.s
Temporal medio – I	1,02	0,10	0,93	0,02	0,95	0,02	0,97	0,05	n.s.	n.s	n.s
Temporal posterior – D	1,03	0,09	0,96	0,02	1,00	0,02	0,99	0,07	n.s	n.s	n.s
Temporal posterior – I	1,00	0,09	0,96	0,02	0,98	0,02	1,00	0,05	n.s	n.s	n.s
Parietal – D	0,95	0,10	0,92	0,02	0,94	0,02	0,98	0,06	n.s	n.s	n.s
Parietal – I	0,93	0,09	0,93	0,02	0,95	0,02	0,96	0,04	n.s	n.s	n.s
Occipital – D	1,06	0,09	0,97	0,02	0,99	0,02	0,97	0,05	n.s	n.s	n.s
Occipital – I	1,06	0,09	0,99	0,02	1,01	0,02	0,97	0,06	n.s	n.s	n.s
Estriado – D	0,95	0,06	0,92	0,03	0,93	0,02	0,91	0,04	n.s	n.s	n.s
Estriado – I	0,94	0,08	0,91	0,03	0,93	0,02	0,94	0,04	n.s	n.s	n.s
Tálamo – D	1,03	0,16	0,90	0,03	0,91	0,04	0,94	0,08	n.s	n.s	n.s
Tálamo – I	1,03	0,15	0,92	0,02	1,44	0,52	0,95	0,07	n.s	n.s	n.s

p<sup>(1)</sup>: sin ajustar; p<sup>(2)</sup>: ajustando la edad; p<sup>(3)</sup>: ajustando el tiempo de evolución de la enfermedad.

*Tabla 37. Análisis ANCOVA de los IPR en pacientes (según episodio actual) y en controles, ajustando la edad y ajustando tiempo de evolución*



Se observaron diferencias en el nivel de asimetría izquierda-derecha en las regiones del cerebelo (ANCOVA;  $p=0,029$ ), anterior (ANCOVA;  $p=0,025$ ) y posterior (ANCOVA;  $p=0,049$ ) del lóbulo frontal en el análisis ANCOVA ajustado por tiempo de evolución de la enfermedad. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas al controlar la variable edad.

	Eutímico (n=3)		Depresivo (n=14)		Maníaco/ hipomaniaco (n=16)		Control (n=4)		p <sup>(1)</sup>	p <sup>(2)</sup>	p <sup>(3)</sup>
	Media	EE	Media	EE	Media	EE	Media	EE			
Cerebelo	1,03	0,01	0,99	0,01	1,01	0,01	1,03	0,01	n.s.	n.s.	<b>0,029</b>
Frontal anterior	0,98	0,05	0,97	0,01	0,99	0,01	1,00	0,02	n.s.	n.s.	<b>0,025</b>
Cingulado anterior	1,00	0,00	0,99	0,01	0,99	0,01	1,00	0,02	n.s.	n.s.	n.s.
Frontal posterior	0,97	0,02	0,98	0,01	0,99	0,01	1,01	0,02	n.s.	n.s.	<b>0,049</b>
Cingulado posterior	1,03	0,02	0,99	0,01	1,01	0,01	1,05	0,02	n.s.	n.s.	n.s.
Temporal anterior	0,96	0,01	0,96	0,01	0,97	0,02	1,00	0,04	n.s.	n.s.	n.s.
Temporal medio	0,96	0,00	0,98	0,01	0,99	0,01	0,98	0,02	n.s.	n.s.	n.s.
Temporal posterior	0,97	0,02	0,99	0,01	0,99	0,01	1,01	0,02	n.s.	n.s.	n.s.
Parietal	0,99	0,01	1,01	0,01	1,01	0,01	0,98	0,02	n.s.	n.s.	n.s.
Occipital	0,99	0,00	1,02	0,01	1,02	0,01	1,00	0,02	n.s.	n.s.	n.s.
Estriado	0,98	0,02	1,00	0,01	1,01	0,01	1,03	0,03	n.s.	n.s.	n.s.
Tálamo	1,01	0,04	1,03	0,02	1,58	0,57	1,02	0,02	n.s.	n.s.	n.s.

p<sup>(1)</sup>: sin ajustar; p<sup>(2)</sup>: ajustando la edad; p<sup>(3)</sup>: ajustando el tiempo de evolución de la enfermedad.

*Tabla 38. Análisis ANCOVA de los IA en pacientes (según episodio actual) y en controles, ajustando la edad y ajustando tiempo de evolución*

### 8.5.3. Descripción de las imágenes obtenidas según diagnóstico

Adicionalmente, se procedió a la comparación de las imágenes obtenidas mediante <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT entre los pacientes diagnosticados de trastorno bipolar tipo I y tipo II.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la captación regional del cingulado anterior derecho de los pacientes diagnosticados de trastorno bipolar tipo I y tipo II, que obtuvieron respectivamente un ICR medio de 1,01 y 1,04 (prueba t de Student;  $p<0,05$ ).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Bipolar I</b>						
Cerebelo – D	1,05	0,06	1,06	0,91	1,15	21
Cerebelo – I	1,05	0,05	1,05	0,95	1,15	21
Frontal anterior – D	0,99	0,04	1,00	0,92	1,07	21
Frontal anterior – I	0,97	0,05	0,97	0,89	1,06	21
Cingulado anterior – D <sup>a</sup>	1,01	0,05	1,02	0,93	1,10	21
Cingulado anterior – I	1,01	0,05	1,01	0,88	1,12	21
Frontal posterior – D	0,94	0,04	0,93	0,87	1,04	21
Frontal posterior – I	0,92	0,04	0,92	0,84	1,01	21
Cingulado posterior – D	0,95	0,08	0,97	0,83	1,11	21
Cingulado posterior – I	0,96	0,08	0,95	0,82	1,11	21
Temporal anterior – D	0,98	0,03	0,97	0,92	1,03	21
Temporal anterior – I	0,95	0,04	0,96	0,88	1,04	21
Temporal medio – D	1,01	0,03	1,02	0,95	1,08	21
Temporal medio – I	0,99	0,04	0,98	0,93	1,07	21
Temporal posterior – D	1,03	0,05	1,02	0,95	1,11	21
Temporal posterior – I	1,02	0,04	1,01	0,96	1,13	21
Parietal – D	0,97	0,04	0,97	0,87	1,06	21
Parietal – I	0,97	0,05	0,97	0,88	1,05	21
Occipital – D	1,04	0,06	1,03	0,92	1,13	21
Occipital – I	1,05	0,05	1,04	0,97	1,14	21
Estriado – D	0,98	0,08	0,97	0,84	1,12	21
Estriado – I	0,97	0,07	0,96	0,85	1,08	21
Tálamo – D	0,96	0,09	0,96	0,72	1,11	21
Tálamo – I	0,99	0,09	1,00	0,79	1,15	21
<b>Bipolar II</b>						
Cerebelo – D	1,06	0,07	1,05	0,90	1,18	12
Cerebelo – I	1,05	0,07	1,04	0,92	1,20	12
Frontal anterior – D	0,98	0,04	0,98	0,93	1,07	12
Frontal anterior – I	0,97	0,05	0,97	0,89	1,07	12
Cingulado anterior – D <sup>a</sup>	1,04	0,05	1,04	0,94	1,11	12
Cingulado anterior – I	1,03	0,07	1,05	0,90	1,15	12
Frontal posterior – D	0,94	0,03	0,94	0,90	0,98	12
Frontal posterior – I	0,92	0,04	0,93	0,87	0,98	12
Cingulado posterior – D	0,95	0,05	0,96	0,87	1,02	12
Cingulado posterior – I	0,95	0,05	0,95	0,84	1,06	12
Temporal anterior – D	0,99	0,03	1,00	0,91	1,05	12
Temporal anterior – I	0,95	0,04	0,95	0,90	1,04	12
Temporal medio – D	1,01	0,06	1,00	0,93	1,15	12
Temporal medio – I	1,00	0,04	0,99	0,94	1,10	12
Temporal posterior – D	1,04	0,05	1,04	0,95	1,11	12
Temporal posterior – I	1,02	0,05	1,02	0,94	1,08	12
Parietal – D	0,98	0,06	0,99	0,88	1,09	12
Parietal – I	1,00	0,05	1,00	0,93	1,09	12
Occipital – D	1,04	0,06	1,03	0,92	1,13	12
Occipital – I	1,05	0,07	1,04	0,98	1,21	12
Estriado – D	0,96	0,05	0,96	0,88	1,05	12

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Estriado – I	0,96	0,07	0,96	0,83	1,05	12
Tálamo – D	0,95	0,14	0,95	0,65	1,21	12
Tálamo – I	1,70	2,63	0,98	0,56	10,03	12

<sup>a</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre bipolar I vs bipolar II (prueba t de Student; p=0.0497).

*Tabla 39. Valoraciones de pruebas SPECT realizadas en los pacientes (según diagnóstico) y en los controles: índices de captación regional respecto a referencia total (total de las áreas)*

Por lo que respecta a la comparación de los índices de perfusión relativa no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes (prueba t de Student/U de Mann-Whitney; p=n.s.).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Bipolar I</b>						
Cerebelo – D	1,00	0,02	1,00	0,95	1,05	21
Cerebelo – I	1,00	0,02	1,00	0,95	1,05	21
Frontal anterior – D	0,95	0,07	0,95	0,81	1,07	21
Frontal anterior – I	0,93	0,07	0,93	0,81	1,11	21
Cingulado anterior – D	0,97	0,08	0,97	0,81	1,13	21
Cingulado anterior – I	0,96	0,08	0,96	0,78	1,09	21
Frontal posterior – D	0,90	0,06	0,89	0,79	1,03	21
Frontal posterior – I	0,88	0,07	0,88	0,75	1,01	21
Cingulado posterior – D	0,91	0,09	0,92	0,77	1,07	21
Cingulado posterior – I	0,91	0,10	0,92	0,76	1,05	21
Temporal anterior – D	0,94	0,06	0,92	0,82	1,10	21
Temporal anterior – I	0,91	0,08	0,90	0,83	1,11	21
Temporal medio – D	0,97	0,07	0,96	0,85	1,12	21
Temporal medio – I	0,95	0,07	0,93	0,87	1,11	21
Temporal posterior – D	0,98	0,08	0,97	0,85	1,16	21
Temporal posterior – I	0,98	0,08	0,98	0,86	1,17	21
Parietal – D	0,93	0,08	0,93	0,78	1,10	21
Parietal – I	0,93	0,09	0,94	0,79	1,11	21
Occipital – D	0,99	0,09	0,97	0,87	1,17	21
Occipital – I	1,01	0,09	0,97	0,92	1,18	21
Estriado – D	0,93	0,10	0,93	0,79	1,12	21
Estriado – I	0,93	0,10	0,91	0,80	1,10	21
Tálamo – D	0,92	0,12	0,90	0,70	1,13	21
Tálamo – I	0,94	0,11	0,93	0,77	1,12	21
<b>Bipolar II</b>						
Cerebelo – D	1,00	0,02	1,00	0,98	1,03	12
Cerebelo – I	1,00	0,02	1,00	0,97	1,02	12
Frontal anterior – D	0,94	0,070	0,94	0,84	1,06	12
Frontal anterior – I	0,92	0,08	0,95	0,79	1,04	12
Cingulado anterior – D	0,99	0,09	0,99	0,86	1,16	12
Cingulado anterior – I	0,98	0,10	0,97	0,82	1,16	12
Frontal posterior – D	0,90	0,06	0,89	0,78	0,99	12

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Frontal posterior – I	0,88	0,07	0,88	0,75	1,00	12
Cingulado posterior – D	0,90	0,07	0,92	0,76	0,97	12
Cingulado posterior – I	0,90	0,08	0,91	0,70	1,04	12
Temporal anterior – D	0,94	0,07	0,94	0,83	1,11	12
Temporal anterior – I	0,90	0,07	0,90	0,79	1,04	12
Temporal medio – D	0,97	0,11	0,94	0,82	1,27	12
Temporal medio – I	0,96	0,10	0,94	0,84	1,21	12
Temporal posterior – D	0,99	0,10	0,99	0,85	1,22	12
Temporal posterior – I	0,97	0,09	0,97	0,83	1,16	12
Parietal – D	0,94	0,10	0,94	0,74	1,12	12
Parietal – I	0,95	0,09	0,95	0,80	1,10	12
Occipital – D	0,99	0,11	0,98	0,83	1,25	12
Occipital - I	1,00	0,11	0,99	0,83	1,25	12
Estriado – D	0,91	0,09	0,90	0,76	1,07	12
Estriado – I	0,92	0,10	0,90	0,78	1,09	12
Tálamo – D	0,91	0,18	0,91	0,61	1,33	12
Tálamo – I	1,59	2,40	0,92	0,52	9,20	12

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (prueba t de Student/U de Mann-Whitney), en ninguna de las variables.

*Tabla 40. Valoraciones de pruebas SPECT realizadas en los pacientes (según diagnóstico) y en los controles: índices de perfusión relativa al cerebelo*

Al igual que en los índices de perfusión relativa, la comparación de los índices de asimetría no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes (prueba t de Student/U de Mann-Whitney; p=n.s.).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Bipolar I</b>						
Cerebelo	1,01	0,04	1,01	0,90	1,10	21
Frontal anterior	0,98	0,05	0,99	0,88	1,06	21
Cingulado anterior	0,99	0,04	0,99	0,90	1,07	21
Frontal posterior	0,98	0,03	0,99	0,92	1,03	21
Cingulado posterior	1,01	0,04	1,00	0,96	1,13	21
Temporal anterior	0,97	0,04	0,97	0,90	1,05	21
Temporal medio	0,98	0,03	0,97	0,91	1,04	21
Temporal posterior	0,99	0,04	1,00	0,90	1,06	21
Parietal	1,00	0,04	1,01	0,93	1,11	21
Occipital	1,02	0,03	1,01	0,97	1,08	21
Estriado	1,00	0,03	0,99	0,95	1,07	21
Tálamo	1,03	0,07	1,04	0,93	1,21	21
<b>Bipolar II</b>						
Cerebelo	0,99	0,03	1,00	0,93	1,03	12
Frontal anterior	0,98	0,04	0,99	0,91	1,06	12
Cingulado anterior	0,99	0,04	1,01	0,91	1,03	12
Frontal posterior	0,98	0,04	0,98	0,89	1,04	12
Cingulado posterior	1,00	0,05	1,00	0,93	1,09	12

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Temporal anterior	0,96	0,06	0,94	0,86	1,09	12
Temporal medio	0,99	0,04	0,98	0,94	1,06	12
Temporal posterior	0,98	0,05	0,96	0,92	1,07	12
Parietal	1,02	0,05	1,02	0,94	1,09	12
Occipital	1,01	0,05	1,00	0,96	1,10	12
Estriado	1,00	0,03	1,01	0,93	1,05	12
Tálamo	1,74	2,63	1,00	0,85	10,10	12

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (t de student y Mann-Whitney), en ninguna de las variables.

*Tabla 41. Valoraciones de pruebas SPECT realizadas en los pacientes (según diagnóstico) y en los controles: índices de asimetría izquierda-derecha*

#### 8.5.4. Descripción de las imágenes obtenidas según sintomatología maníaca

Con el objetivo de discernir las posibles diferencias de perfusión según la intensidad de los síntomas maníacos que presentaba el paciente, se realizó una clasificación de los pacientes según las puntuaciones de la escala YMRS. Se estableció como paciente maníaco aquél que obtuvo una puntuación superior a 20, como paciente hipomaniaco aquél que obtuvo una puntuación entre 12 y 20 y como paciente sin síntomas maníacos aquél que obtuvo una puntuación inferior a 12.

Tras la comparación de los ICR de los grupos de pacientes categorizados según la sintomatología maníaca presentada, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el índice de captación de la región occipital izquierda entre los sujetos controles y los pacientes maníacos (prueba t de Student;  $p < 0,05$ ), mostrando estos últimos una mayor perfusión (1,00 vs 1,04). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el ICR de la región temporal anterior derecha entre los pacientes maníacos y los pacientes sin sintomatología maníaca (prueba t de Student;  $p < 0,05$ ), presentando mayor perfusión los maníacos (0,98 vs 1,01). Se encontró también una menor perfusión del cíngulo anterior izquierdo en pacientes maníacos con respecto a los pacientes hipomaniacos (1,04 vs 0,98), diferencia estadísticamente significativa (prueba t de Student;  $p < 0,05$ ).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Controles</b>						
Cerebelo – D	1,02	0,08	1,02	0,94	1,12	4
Cerebelo – I	1,05	0,08	1,06	0,95	1,15	4
Frontal anterior – D	1,01	0,03	1,02	0,98	1,04	4
Frontal anterior – I	1,01	0,03	1,01	0,98	1,04	4
Cingulado anterior – D	1,03	0,05	1,02	0,98	1,09	4
Cingulado anterior – I	1,03	0,05	1,03	0,99	1,08	4
Frontal posterior – D	0,93	0,04	0,93	0,89	0,98	4
Frontal posterior – I	0,95	0,02	0,95	0,91	0,97	4
Cingulado posterior – D	0,95	0,03	0,95	0,92	0,99	4
Cingulado posterior – I	1,00	0,05	0,98	0,97	1,07	4
Temporal anterior – D	0,98	0,08	0,95	0,92	1,10	4
Temporal anterior – I	0,98	0,09	0,97	0,89	1,08	4
Temporal medio – D	1,01	0,05	1,03	0,94	1,05	4
Temporal medio – I	1,00	0,04	0,99	0,96	1,05	4
Temporal posterior – D	1,02	0,05	1,02	0,96	1,09	4
Temporal posterior – I	1,03	0,03	1,03	0,99	1,07	4
Parietal – D	1,01	0,06	1,03	0,92	1,05	4
Parietal – I	0,99	0,03	0,99	0,95	1,02	4
Occipital – D	1,00	0,03	0,99	0,99	1,04	4
Occipital – I <sup>a</sup>	1,00	0,05	1,01	0,93	1,05	4
Estriado – D	0,94	0,02	0,93	0,92	0,96	4
Estriado – I	0,97	0,05	0,96	0,92	1,03	4
Tálamo – D	0,97	0,10	0,97	0,84	1,09	4
Tálamo – I	0,98	0,10	0,98	0,88	1,10	4
<b>Sin síntomas maníacos</b>						
Cerebelo – D	1,07	0,05	1,07	0,98	1,15	13
Cerebelo – I	1,06	0,06	1,06	0,95	1,15	13
Frontal anterior – D	0,99	0,05	0,98	0,93	1,07	13
Frontal anterior – I	0,97	0,04	0,96	0,90	1,05	13
Cingulado anterior – D	1,01	0,05	1,03	0,93	1,10	13
Cingulado anterior – I	1,00	0,06	1,01	0,88	1,08	13
Frontal posterior – D	0,93	0,03	0,94	0,87	0,97	13
Frontal posterior – I	0,91	0,04	0,92	0,84	0,96	13
Cingulado posterior – D	0,94	0,08	0,92	0,83	1,11	13
Cingulado posterior – I	0,94	0,09	0,91	0,82	1,11	13
Temporal anterior – D <sup>b</sup>	0,98	0,02	0,98	0,94	1,00	13
Temporal anterior – I	0,95	0,04	0,94	0,89	1,01	13
Temporal medio – D	1,02	0,03	1,02	0,98	1,08	13
Temporal medio – I	0,99	0,04	0,99	0,93	1,07	13
Temporal posterior – D	1,03	0,04	1,02	0,96	1,11	13
Temporal posterior – I	1,02	0,04	1,01	0,96	1,13	13
Parietal – D	0,97	0,05	0,97	0,87	1,03	13
Parietal – I	0,97	0,05	0,97	0,88	1,05	13
Occipital – D <sup>a</sup>	1,04	0,05	1,03	0,96	1,13	13
Occipital – I	1,06	0,04	1,06	0,98	1,12	13
Estriado – D	0,97	0,08	0,97	0,85	1,12	13

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Estriado – I	0,96	0,07	0,94	0,85	1,08	13
Tálamo – D	0,94	0,07	0,94	0,84	1,04	13
Tálamo – I	0,97	0,07	0,99	0,85	1,07	13
<b>Hipomaniacos</b>						
Cerebelo – D	1,03	0,07	1,04	0,91	1,11	7
Cerebelo – I	1,05	0,05	1,04	1,00	1,12	7
Frontal anterior – D	0,98	0,03	0,98	0,92	1,02	7
Frontal anterior – I	0,97	0,07	0,97	0,89	1,06	7
Cingulado anterior – D	1,03	0,04	1,04	0,95	1,07	7
Cingulado anterior – I <sup>c</sup>	1,04	0,04	1,05	0,98	1,12	7
Frontal posterior – D	0,95	0,05	0,93	0,90	1,04	7
Frontal posterior – I	0,94	0,05	0,95	0,87	1,01	7
Cingulado posterior – D	0,94	0,07	0,96	0,85	1,01	7
Cingulado posterior – I	0,95	0,06	0,95	0,86	1,05	7
Temporal anterior – D	0,97	0,04	0,97	0,92	1,02	7
Temporal anterior – I	0,94	0,04	0,96	0,88	0,99	7
Temporal medio – D	1,02	0,05	1,01	0,95	1,07	7
Temporal medio – I	1,00	0,04	0,99	0,96	1,06	7
Temporal posterior – D	1,02	0,06	1,01	0,95	1,10	7
Temporal posterior – I	1,01	0,04	0,99	0,95	1,06	7
Parietal – D	0,99	0,06	0,99	0,92	1,09	7
Parietal – I	0,99	0,06	0,98	0,89	1,06	7
Occipital – D	1,04	0,07	1,07	0,92	1,11	7
Occipital - I	1,05	0,06	1,04	0,97	1,14	7
Estriado – D	0,95	0,07	0,93	0,84	1,05	7
Estriado – I	0,95	0,08	0,94	0,88	1,08	7
Tálamo – D	0,95	0,14	0,94	0,72	1,11	7
Tálamo – I	0,97	0,12	0,97	0,79	1,15	7
<b>Maníacos</b>						
Cerebelo – D	1,03	0,06	1,06	0,91	1,08	6
Cerebelo – I	1,03	0,06	1,03	0,96	1,12	6
Frontal anterior – D	1,02	0,03	1,00	0,99	1,07	6
Frontal anterior – I	1,00	0,04	0,99	0,95	1,07	6
Cingulado anterior – D	1,01	0,06	0,98	0,94	1,09	6
Cingulado anterior – I <sup>c</sup>	0,98	0,05	0,97	0,90	1,03	6
Frontal posterior – D	0,93	0,04	0,92	0,89	1,00	6
Frontal posterior – I	0,94	0,02	0,94	0,92	0,96	6
Cingulado posterior – D	1,00	0,05	0,99	0,93	1,09	6
Cingulado posterior – I	1,00	0,05	0,99	0,94	1,07	6
Temporal anterior – D <sup>b</sup>	1,01	0,03	1,01	0,96	1,05	6
Temporal anterior – I	0,96	0,06	0,95	0,89	1,04	6
Temporal medio – D	1,00	0,03	0,99	0,98	1,05	6
Temporal medio – I	0,97	0,01	0,98	0,96	0,99	6
Temporal posterior – D	1,06	0,05	1,08	0,99	1,11	6
Temporal posterior – I	1,04	0,02	1,04	1,01	1,07	6
Parietal – D	0,99	0,04	0,98	0,96	1,04	6
Parietal – I	1,00	0,07	1,01	0,91	1,09	6
Occipital – D	1,02	0,06	1,01	0,92	1,09	6
Occipital - I	1,03	0,05	1,02	0,97	1,11	6

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Estriado – D	0,99	0,05	0,99	0,91	1,04	6
Estriado – I	1,00	0,05	1,00	0,92	1,06	6
Tálamo – D	0,97	0,08	0,99	0,83	1,06	6
Tálamo – I	0,98	0,08	1,01	0,83	1,06	6

<sup>a</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre control vs sin síntomas (prueba t de Student; p=0.033). <sup>b</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre sin síntomas vs maniaco (prueba t de Student; p=0.025). <sup>c</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre hipomaniaco vs maniaco (prueba t de Student; p=0.020).

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control vs hipomaniaco (prueba t de Student/U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control vs maniaco (prueba t de Student/U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos sin síntomas vs hipomaniaco (prueba t de Student/U de Mann Whitney).

No se han hallado diferencias estadísticamente entre los cuatro grupos de pacientes (ANOVA/Kruskal-Wallis).

**Tabla 42.** Valoraciones de pruebas SPECT realizadas en los pacientes (según sintomatología maníaca) y en los controles: índices de captación regional respecto a referencia total (total de las áreas)

Los índices de perfusión relativa al cerebelo de la región frontal anterior izquierda fueron superiores en los pacientes maniacos con respecto a los pacientes sin síntomas maniacos (0,97 vs 0,91) de forma estadísticamente significativa (t de Student; p<0,05). Se observaron también entre los mismos dos grupos de pacientes diferencias estadísticamente significativas (t de Student; p<0,05) en las regiones del cíngulo posterior (0,82 vs 0,97) y temporal anterior derechos (0,92 vs 0,98), presentando los pacientes maniacos en ambos casos un mayor índice de perfusión.

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Controles</b>						
Cerebelo – D	0,99	0,01	0,98	0,98	0,99	4
Cerebelo – I	1,01	0,01	1,02	1,01	1,02	4
Frontal anterior – D	0,98	0,10	0,99	0,86	1,07	4
Frontal anterior – I	0,98	0,07	0,98	0,91	1,04	4
Cíngulo anterior – D	1,00	0,07	1,00	0,91	1,07	4
Cíngulo anterior – I	1,00	0,07	0,99	0,93	1,08	4
Frontal posterior – D	0,91	0,09	0,91	0,79	1,01	4
Frontal posterior – I	0,92	0,06	0,90	0,85	1,00	4
Cíngulo posterior – D	0,92	0,08	0,90	0,85	1,04	4
Cíngulo posterior – I	0,97	0,06	0,96	0,90	1,05	4
Temporal anterior – D	0,95	0,14	0,90	0,84	1,16	4
Temporal anterior – I	0,95	0,16	0,94	0,79	1,14	4
Temporal medio – D	0,98	0,11	1,01	0,83	1,09	4
Temporal medio – I	0,97	0,10	0,97	0,87	1,06	4
Temporal posterior – D	0,99	0,13	0,99	0,85	1,15	4
Temporal posterior – I	1,00	0,11	0,98	0,91	1,13	4
Parietal – D	0,98	0,12	1,01	0,81	1,07	4
Parietal – I	0,96	0,09	0,97	0,84	1,04	4
Occipital – D	0,97	0,10	0,96	0,88	1,10	4



	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Occipital - I	0,97	0,12	0,99	0,82	1,08	4
Estriado – D	0,91	0,07	0,89	0,85	1,00	4
Estriado – I	0,94	0,09	0,93	0,85	1,03	4
Tálamo – D	0,94	0,16	0,91	0,78	1,15	4
Tálamo – I	0,95	0,15	0,92	0,81	1,16	4
<b>Sin síntomas maníacos</b>						
Cerebelo – D	1,00	0,02	1,00	0,98	1,05	13
Cerebelo – I	1,00	0,02	1,00	0,95	1,02	13
Frontal anterior – D	0,93	0,08	0,95	0,81	1,04	13
Frontal anterior – I <sup>a</sup>	0,91	0,06	0,91	0,81	1,00	13
Cingulado anterior – D	0,95	0,07	0,97	0,81	1,03	13
Cingulado anterior – I	0,94	0,08	0,96	0,78	1,04	13
Frontal posterior – D	0,87	0,04	0,89	0,79	0,93	13
Frontal posterior – I	0,86	0,06	0,87	0,75	0,93	13
Cingulado posterior – D <sup>b</sup>	0,88	0,08	0,87	0,78	1,02	13
Cingulado posterior – I	0,88	0,09	0,87	0,76	1,03	13
Temporal anterior – D <sup>c</sup>	0,92	0,05	0,92	0,82	1,04	13
Temporal anterior – I	0,89	0,06	0,86	0,83	1,02	13
Temporal medio – D	0,96	0,07	0,95	0,85	1,12	13
Temporal medio – I	0,93	0,06	0,92	0,87	1,11	13
Temporal posterior – D	0,97	0,07	0,94	0,88	1,11	13
Temporal posterior – I	0,96	0,08	0,95	0,86	1,17	13
Parietal – D	0,91	0,06	0,93	0,78	1,03	13
Parietal – I	0,91	0,08	0,93	0,79	1,09	13
Occipital – D	0,98	0,07	0,95	0,88	1,10	13
Occipital - I	1,00	0,07	0,97	0,92	1,15	13
Estriado – D	0,91	0,10	0,89	0,79	1,12	13
Estriado – I	0,90	0,09	0,88	0,80	1,10	13
Tálamo – D	0,89	0,08	0,86	0,77	1,02	13
Tálamo – I	0,91	0,09	0,89	0,80	1,09	13
<b>Hipomaníacos</b>						
Cerebelo – D	0,99	0,02	0,99	0,95	1,01	7
Cerebelo – I	1,01	0,02	1,01	0,99	1,05	7
Frontal anterior – D	0,94	0,06	0,92	0,88	1,07	7
Frontal anterior – I	0,93	0,10	0,93	0,80	1,11	7
Cingulado anterior – D	0,98	0,05	1,00	0,92	1,04	7
Cingulado anterior – I	1,00	0,05	1,02	0,94	1,06	7
Frontal posterior – D	0,92	0,08	0,87	0,83	1,03	7
Frontal posterior – I	0,91	0,07	0,88	0,82	0,99	7
Cingulado posterior – D	0,90	0,07	0,91	0,77	0,99	7
Cingulado posterior – I	0,91	0,09	0,90	0,77	1,03	7
Temporal anterior – D	0,93	0,02	0,92	0,91	0,96	7
Temporal anterior – I	0,90	0,07	0,89	0,82	1,01	7
Temporal medio – D	0,98	0,09	0,96	0,85	1,10	7
Temporal medio – I	0,97	0,08	0,93	0,88	1,09	7
Temporal posterior – D	0,98	0,10	1,00	0,85	1,10	7
Temporal posterior – I	0,97	0,09	0,97	0,86	1,11	7
Parietal – D	0,96	0,09	0,97	0,83	1,06	7
Parietal – I	0,95	0,09	0,98	0,79	1,03	7

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Occipital – D	1,00	0,10	0,97	0,87	1,17	7
Occipital - I	1,01	0,10	0,97	0,92	1,18	7
Estriado – D	0,91	0,10	0,88	0,81	1,10	7
Estriado – I	0,92	0,10	0,87	0,84	1,09	7
Tálamo – D	0,92	0,15	0,85	0,70	1,09	7
Tálamo – I	0,93	0,13	0,87	0,77	1,09	7
<b>Maníacos</b>						
Cerebelo – D	1,00	0,02	0,99	0,97	1,03	6
Cerebelo – I	1,00	0,02	1,01	0,97	1,03	6
Frontal anterior – D	0,98	0,05	0,97	0,94	1,06	6
Frontal anterior – I <sup>a</sup>	0,97	0,06	0,97	0,88	1,05	6
Cingulado anterior – D	0,98	0,10	0,95	0,86	1,13	6
Cingulado anterior – I	0,95	0,09	0,96	0,82	1,09	6
Frontal posterior – D	0,91	0,06	0,89	0,83	0,99	6
Frontal posterior – I	0,91	0,06	0,90	0,85	1,01	6
Cingulado posterior – D <sup>b</sup>	0,97	0,08	0,94	0,89	1,07	6
Cingulado posterior – I	0,97	0,07	0,97	0,88	1,05	6
Temporal anterior – D <sup>c</sup>	0,98	0,07	0,96	0,91	1,10	6
Temporal anterior – I	0,93	0,10	0,92	0,82	1,11	6
Temporal medio – D	0,98	0,08	0,95	0,91	1,10	6
Temporal medio – I	0,94	0,06	0,94	0,87	1,04	6
Temporal posterior – D	1,03	0,08	1,02	0,94	1,16	6
Temporal posterior – I	1,01	0,07	1,00	0,93	1,14	6
Parietal – D	0,96	0,08	0,93	0,89	1,10	6
Parietal – I	0,97	0,10	0,94	0,85	1,11	6
Occipital – D	0,99	0,11	0,97	0,83	1,16	6
Occipital - I	1,00	0,10	0,97	0,91	1,18	6
Estriado – D	0,96	0,09	0,95	0,83	1,09	6
Estriado – I	0,97	0,09	0,96	0,84	1,10	6
Tálamo – D	0,95	0,13	0,95	0,75	1,13	6
Tálamo – I	0,96	0,13	0,97	0,75	1,12	6

<sup>a</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre sin síntomas vs maníaco (prueba t de Student; p=0.043). <sup>b</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre sin síntomas vs maníaco (prueba t de Student ; p=0.030).

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control vs sin síntomas (prueba t de Student/U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control vs hipomaniaco (prueba t de Student/U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control vs maníaco (prueba t de Student/U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos sin síntomas vs hipomaniaco (prueba t de Student/U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos hipomaniaco vs maníaco (prueba t de Student/U de Mann Whitney).

No se han hallado diferencias estadísticamente entre los cuatro grupos de pacientes (ANOVA/Kruskal-Wallis).

**Tabla 43.** Valoraciones de pruebas SPECT realizadas en los pacientes (según sintomatología maníaca) y en los controles: índices de perfusión relativa al cerebelo

Se observó una mayor asimetría entre región izquierda y derecha del cingulado posterior y del estriado entre los sujetos control y los pacientes sin síntomas maníacos (t de Student; p<0,05). Igualmente, se hallaron también diferencias estadísticamente significativas para el estriado entre los pacientes sin síntomas maníacos y los pacientes

maniacos, presentando estos últimos mayor perfusión (0,98 vs 1,01). Las regiones izquierda y derecha del cíngulo anterior también diferencias estadísticamente significativas entre pacientes hipomaníacos y maniacos (1,02 vs 0,97) y entre pacientes sin síntomas maniacos e hipomaníacos (0,99 vs 1,02).

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
<b>Controles</b>						
Cerebelo	1,03	0,01	1,03	1,01	1,05	4
Frontal anterior	1,00	0,04	0,99	0,96	1,05	4
Cíngulo anterior	1,00	0,03	0,99	0,97	1,04	4
Frontal posterior	1,01	0,05	1,00	0,97	1,08	4
Cíngulo posterior <sup>a</sup>	1,05	0,05	1,05	1,01	1,11	4
Temporal anterior	1,00	0,07	0,98	0,94	1,11	4
Temporal medio	0,98	0,05	0,99	0,93	1,04	4
Temporal posterior	1,01	0,04	0,99	0,97	1,07	4
Parietal	0,98	0,03	0,97	0,96	1,03	4
Occipital	1,00	0,05	1,00	0,94	1,06	4
Estriado <sup>b f</sup>	1,03	0,06	1,01	1,00	1,12	4
Tálamo	1,02	0,05	1,03	0,95	1,06	4
<b>Sin síntomas maniacos</b>						
Cerebelo	0,99	0,04	1,00	0,90	1,05	13
Frontal anterior	0,97	0,05	0,99	0,88	1,06	13
Cíngulo anterior <sup>c</sup>	0,99	0,04	0,98	0,94	1,07	13
Frontal posterior	0,98	0,03	0,99	0,92	1,01	13
Cíngulo posterior <sup>a</sup>	1,00	0,03	1,00	0,96	1,04	13
Temporal anterior	0,97	0,04	0,97	0,90	1,04	13
Temporal medio	0,97	0,04	0,96	0,91	1,04	13
Temporal posterior	0,99	0,04	1,00	0,90	1,06	13
Parietal	1,00	0,03	1,01	0,95	1,06	13
Occipital	1,02	0,03	1,01	0,98	1,08	13
Estriado <sup>b d f</sup>	0,98	0,03	0,98	0,95	1,05	13
Tálamo	1,03	0,08	1,04	0,93	1,21	13
<b>Hipomaníacos</b>						
Cerebelo	1,02	0,04	1,01	0,98	1,10	7
Frontal anterior	0,99	0,05	0,98	0,91	1,05	7
Cíngulo anterior <sup>c e</sup>	1,02	0,02	1,01	0,99	1,05	7
Frontal posterior	0,99	0,03	0,99	0,96	1,02	7
Cíngulo posterior	1,02	0,06	1,00	0,96	1,13	7
Temporal anterior	0,97	0,06	0,94	0,90	1,05	7
Temporal medio	0,98	0,02	0,98	0,96	1,03	7
Temporal posterior	0,99	0,04	0,97	0,95	1,04	7
Parietal	0,99	0,07	0,98	0,93	1,11	7
Occipital	1,01	0,03	1,01	0,97	1,05	7
Estriado <sup>f</sup>	1,01	0,04	0,99	0,97	1,07	7
Tálamo	1,02	0,05	1,03	0,94	1,10	7
<b>Maníacos</b>						
Cerebelo	1,00	0,04	1,01	0,93	1,05	6

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Frontal anterior	0,98	0,02	0,99	0,94	1,00	6
Cingulado anterior <sup>e</sup>	0,97	0,05	0,97	0,90	1,05	6
Frontal posterior	1,01	0,03	1,01	0,96	1,04	6
Cingulado posterior	1,00	0,03	1,00	0,96	1,04	6
Temporal anterior	0,95	0,05	0,95	0,86	1,01	6
Temporal medio	0,97	0,02	0,97	0,94	1,00	6
Temporal posterior	0,98	0,05	0,97	0,94	1,05	6
Parietal	1,01	0,05	1,01	0,93	1,07	6
Occipital	1,01	0,04	1,01	0,97	1,09	6
Estriado <sup>d,f</sup>	1,01	0,01	1,01	0,99	1,02	6
Tálamo	1,01	0,03	1,00	0,98	1,06	6

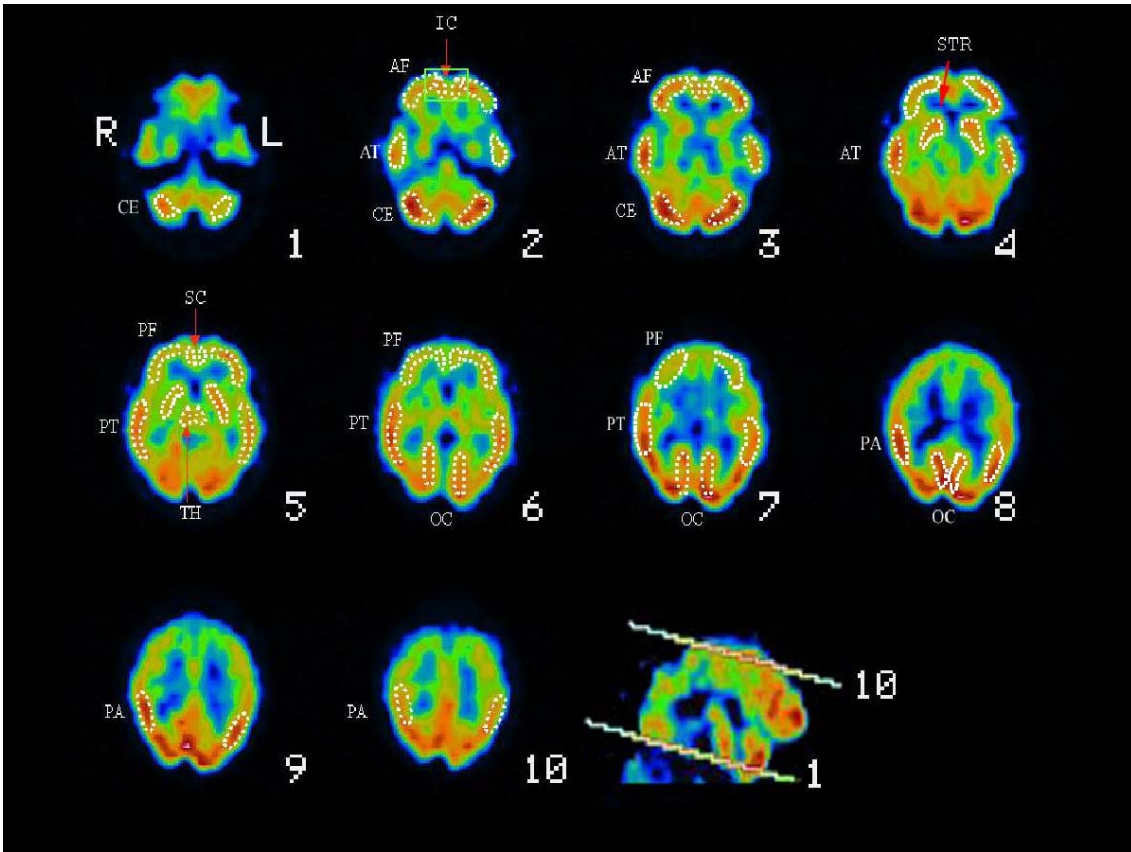
<sup>a</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre control vs sin síntomas (prueba t de Student; p=0.015). <sup>b</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre control vs sin síntomas (U de Mann-Whitney; p=0.032). <sup>c</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre sin síntomas vs hipomaniaco (prueba t de Student; p=0.047). <sup>d</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre sin síntomas vs maniaco (U de Mann-Whitney; p=0.007). <sup>e</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre hipomaniaco vs maniaco (prueba t de Student ; p=0.029).

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control vs hipomaniaco (prueba t de Student/U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control vs maniaco (prueba t de Student/U de Mann Whitney). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos hipomaniaco vs maniaco (prueba t de Student/U de Mann Whitney).

<sup>f</sup> Se han hallado diferencias estadísticamente entre los cuatro grupos de pacientes para el estriado (prueba de Kruskal-Wallis; p=0,027).

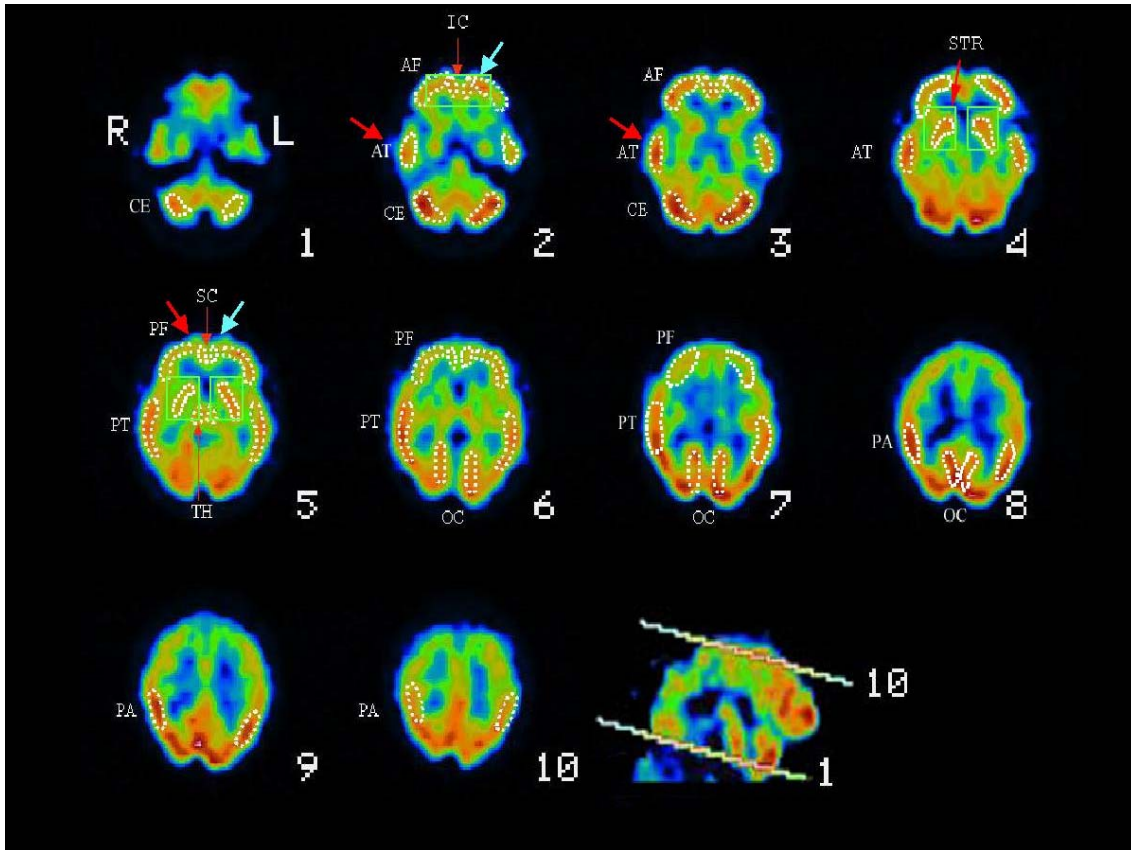
**Tabla 44.** Valoraciones de pruebas SPECT realizadas en los pacientes (según sintomatología maníaca) y en los controles: índices de asimetría izquierda-derecha

Seguidamente se presenta, a modo de resumen, las imágenes donde se señalan las regiones cerebrales que muestran alteración de perfusión en los pacientes bipolares con episodio hipomaniaco e maniaco, respectivamente.



*Asimetría (cuadro verde): cíngulo anterior.*

**Figura 6.** SPECT cerebral en el trastorno bipolar. Pacientes en fase hipomaniaca.



Hipoperfusión (flecha azul): cíngulo anterior izquierdo, cíngulo posterior izquierdo; Hiperperfusión (flecha roja): temporal anterior izquierdo, cíngulo posterior izquierdo; Asimetría (cuadro verde): cíngulo anterior, estriado.

Figura 7. SPECT cerebral en el trastorno bipolar. Pacientes en fase maníaca.

## 8.6. CORRELACIONES ENTRE LAS IMÁGENES OBTENIDAS Y EL ESTADO CLÍNICO

Se procedió al análisis de las posibles correlaciones existentes entre las puntuaciones obtenidas en las distintas escalas de evaluación clínica y los índices de perfusión cerebral calculados según perfusión de referencia y perfusión del cerebelo. Los coeficientes de correlación positivos indican cuanto mayor sea la puntuación obtenida en la escala valorada, mayor será también el índice de perfusión de la región analizada.

### Correlaciones del estado clínico con respecto a ICR

#### Síntomatología psicótica

No se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre el ICR y la sintomatología positiva. Fue hallada una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de sintomatología negativa más acusada y una mayor perfusión de la región occipital izquierda (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ). Se observó también que a mayor gravedad de síntomas psicóticos generales (valorados mediante la subescala PANSS) se producía también una mayor perfusión de las regiones estriadas izquierda (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ) y derecha (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ). En sentido inverso, la región posterior del lóbulo frontal derecho resultaba estar menos irrigada cuanto más grave era la sintomatología psicótica general (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

#### Sintomatología depresiva

Se halló una correlación estadísticamente significativa (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ) entre la mayor gravedad del cuadro depresivo y la perfusión de la región cingular posterior izquierda.

#### Sintomatología maníaca

En el estudio de los síntomas maníacos no se hallaron correlaciones estadísticamente significativas con el ICR.

#### Número de episodios totales

En el estudio de correlaciones entre el número de episodios presentados por el paciente y el ICR tampoco se obtuvieron significaciones estadísticas.

Correlaciones	Rho de Spearman	PANSS POSITIVA	PANSS NEGATIVA	PANSS GENERAL	HDRS	YMRS	Episodios totales
Cerebelo – D	Coeficiente de correlación	-0,2329	0,0347	0,0699	0,2485	-0,1708	0,1169
	Sig. (bilateral)	0,2523	0,8664	0,7345	0,2209	0,4042	0,7477
	n	26	26	26	26	26	10
Cerebelo – I	Coeficiente de correlación	-0,1411	-0,2473	-0,0325	0,0326	-0,1275	0,1231
	Sig. (bilateral)	0,4917	0,2232	0,8746	0,8745	0,5348	0,7348
	n	26	26	26	26	26	10
Frontal anterior – D	Coeficiente de correlación	-0,1208	-0,2694	-0,1809	-0,2207	0,0045	-0,1416
	Sig. (bilateral)	0,5566	0,1833	0,3766	0,2785	0,9827	0,6965
	n	26	26	26	26	26	10
Frontal anterior – I	Coeficiente de correlación	0,1219	-0,2291	-0,0414	-0,3589	0,2268	-0,4739
	Sig. (bilateral)	0,5532	0,2603	0,8407	0,0718	0,2652	0,1665
	n	26	26	26	26	26	10
Cingulado anterior – D	Coeficiente de correlación	0,1562	0,3205	0,2052	-0,0552	0,0667	-0,5785
	Sig. (bilateral)	0,4461	0,1104	0,3147	0,7889	0,7463	0,0798
	n	26	26	26	26	26	10
Cingulado anterior – I	Coeficiente de correlación	0,0098	0,0869	0,0339	0,0154	-0,1093	-0,3508
	Sig. (bilateral)	0,9621	0,6730	0,8694	0,9404	0,5951	0,3203
	n	26	26	26	26	26	10
Frontal posterior – D	Coeficiente de correlación	0,0179	-0,1461	<b>-0,4422</b>	-0,3469	-0,0268	0,0923
	Sig. (bilateral)	0,9310	0,4764	<b>0,0237</b>	0,0825	0,8966	0,7998
	n	26	26	<b>26</b>	26	26	10
Frontal posterior – I	Coeficiente de correlación	0,3106	0,0077	-0,2011	-0,2752	0,2859	0,0739
	Sig. (bilateral)	0,1225	0,9702	0,3247	0,1736	0,1568	0,8393
	n	26	26	26	26	26	10
Cingulado posterior – D	Coeficiente de correlación	0,3061	-0,2109	0,1398	-0,2865	0,2443	0,0062
	Sig. (bilateral)	0,1284	0,3011	0,4959	0,1558	0,2290	0,9865
	n	26	26	26	26	26	10
Cingulado posterior – I	Coeficiente de correlación	0,2668	-0,3051	-0,0110	<b>-0,4062</b>	0,2127	-0,0492
	Sig. (bilateral)	0,1876	0,1296	0,9576	<b>0,0395</b>	0,2968	0,8926
	n	26	26	26	<b>26</b>	26	10



Correlaciones	Rho de Spearman	PANSS POSITIVA	PANSS NEGATIVA	PANSS GENERAL	HDRS	YMRS	Episodios totales
Temporal anterior – D	Coefficiente de correlación	0,0984	0,0441	0,3233	-0,1518	0,1536	-0,1354
	Sig. (bilateral)	0,6325	0,8305	0,1071	0,4590	0,4537	0,7092
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal anterior – I	Coefficiente de correlación	0,0487	0,1867	0,3151	-0,0103	-0,0735	0,3139
	Sig. (bilateral)	0,8133	0,3611	0,1169	0,9602	0,7211	0,3771
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal medio – D	Coefficiente de correlación	-0,2056	0,0053	-0,1987	-0,0418	-0,2732	-0,0062
	Sig. (bilateral)	0,3137	0,9797	0,3306	0,8393	0,1769	0,9865
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal medio – I	Coefficiente de correlación	-0,0879	-0,0746	-0,0469	0,0847	-0,1107	0,0800
	Sig. (bilateral)	0,6694	0,7172	0,8199	0,6809	0,5905	0,8261
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal posterior – D	Coefficiente de correlación	0,0988	0,0939	-0,2274	-0,0093	0,1481	0,3077
	Sig. (bilateral)	0,6313	0,6483	0,2638	0,9642	0,4702	0,3870
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal posterior – I	Coefficiente de correlación	0,1432	0,2273	0,1254	0,0579	0,1096	0,3693
	Sig. (bilateral)	0,4852	0,2640	0,5417	0,7787	0,5940	0,2936
	n	26	26	26	26	26	10
Parietal – D	Coefficiente de correlación	0,0641	0,1709	0,0301	0,0439	0,1306	-0,1662
	Sig. (bilateral)	0,7558	0,4037	0,8838	0,8315	0,5249	0,6464
	n	26	26	26	26	26	10
Parietal – I	Coefficiente de correlación	0,0802	-0,0256	0,0695	-0,0593	0,1302	-0,1662
	Sig. (bilateral)	0,6970	0,9013	0,7357	0,7735	0,5260	0,6464
	n	26	26	26	26	26	10
Occipital – D	Coefficiente de correlación	-0,1327	0,3710	-0,1946	0,1515	-0,0722	0,3816
	Sig. (bilateral)	0,5181	0,0621	0,3409	0,4600	0,7261	0,2766
	n	26	26	26	26	26	10
Occipital – I	Coefficiente de correlación	-0,2640	<b>0,5269</b>	-0,1709	0,3393	-0,2014	0,2462
	Sig. (bilateral)	0,1924	<b>0,0057</b>	0,4038	0,0899	0,3239	0,4929
	n	26	<b>26</b>	26	26	26	10
Estriado – D	Coefficiente de correlación	0,2091	0,3843	<b>0,5415</b>	0,2684	0,0701	-0,1169
	Sig. (bilateral)	0,3054	0,0526	<b>0,0043</b>	0,1850	0,7336	0,7477

Correlaciones	<u>Rho de Spearman</u>	PANSS POSITIVA	PANSS NEGATIVA	PANSS GENERAL	HDRS	YMRS	Episodios totales
	n	26	26	<b>26</b>	26	26	10
Estriado – I	Coefficiente de correlación	0,2710	0,2641	<b>0,6128</b>	0,1971	0,2007	-0,1416
	Sig. (bilateral)	0,1805	0,1923	<b>0,0009</b>	0,3345	0,3256	0,6965
	n	26	26	<b>26</b>	26	26	10
Tálamo – D	Coefficiente de correlación	0,2479	0,0977	0,2521	-0,0548	0,1722	-0,0615
	Sig. (bilateral)	0,2220	0,6348	0,2141	0,7902	0,4003	0,8659
	n	26	26	26	26	26	10
Tálamo – I	Coefficiente de correlación	0,1268	0,0998	0,2319	0,0161	0,0302	-0,1969
	Sig. (bilateral)	0,5372	0,6275	0,2543	0,9377	0,8834	0,5855
	n	26	26	26	26	26	10

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

*Tabla 45. Correlaciones entre los índices de perfusión relativa respecto a referencia total (total de las áreas) y las puntuaciones obtenidas en las escalas de evaluación clínica*

## **Correlaciones del estado clínico con respecto a IPR**

### Sintomatología psicótica

Al igual que en las correlaciones con respecto a ICR, se pudo constatar que a mayor gravedad de la sintomatología negativa, más elevados eran los niveles de perfusión de la región occipital izquierdo (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ). Por lo que refiere a la sintomatología psicótica general se encontraron las mismas significaciones que en el análisis con respecto a ICR: a más sintomatología, mayor es la perfusión de las regiones estriadas derecha e izquierda (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

### Sintomatología depresiva

No se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre la sintomatología depresiva valorada mediante la escala HDRS y el IPR.

### Sintomatología maníaca

En el estudio de los síntomas maníacos no se hallaron correlaciones de interés con el IPR.

### Número de episodios totales

En el estudio de correlaciones entre el número de episodios presentados por el paciente y el IPR no se obtuvieron significaciones estadísticas, al igual que en ICR.

Correlaciones	Rho de Spearman	PANSS POSITIVA	PANSS NEGATIVA	PANSS GENERAL	HDRS	YMRS	Episodios totales
Cerebelo – D	Coeficiente de correlación	-0,1912	0,1745	0,0702	0,3085	-0,1677	-0,1477
	Sig. (bilateral)	0,3495	0,3940	0,7332	0,1252	0,4129	0,6838
	n	26	26	26	26	26	10
Cerebelo – I	Coeficiente de correlación	0,1912	-0,1745	-0,0702	-0,3085	0,1677	0,1477
	Sig. (bilateral)	0,3495	0,3940	0,7332	0,1252	0,4129	0,6838
	n	26	26	26	26	26	10
Frontal anterior – D	Coeficiente de correlación	0,0525	-0,0638	-0,0757	-0,1885	0,1079	-0,1046
	Sig. (bilateral)	0,7988	0,7570	0,7132	0,3564	0,5998	0,7736
	n	26	26	26	26	26	10
Frontal anterior – I	Coeficiente de correlación	0,1859	0,0224	0,0589	-0,2807	0,2388	-0,2954
	Sig. (bilateral)	0,3631	0,9134	0,7750	0,1648	0,2400	0,4073
	n	26	26	26	26	26	10
Cingulado anterior – D	Coeficiente de correlación	0,1058	0,3538	0,0675	-0,0884	0,0450	-0,4801
	Sig. (bilateral)	0,6071	0,0762	0,7433	0,6675	0,8271	0,1603
	n	26	26	26	26	26	10
Cingulado anterior – I	Coeficiente de correlación	0,1247	0,1944	0,0565	-0,1073	-0,0048	-0,2339
	Sig. (bilateral)	0,5440	0,3412	0,7839	0,6019	0,9814	0,5155
	n	26	26	26	26	26	10
Frontal posterior – D	Coeficiente de correlación	0,1551	0,0130	-0,2387	-0,2670	0,1172	0,0615
	Sig. (bilateral)	0,4492	0,9499	0,2402	0,1873	0,5686	0,8659
	n	26	26	26	26	26	10
Frontal posterior – I	Coeficiente de correlación	0,2546	0,1426	-0,0819	-0,1745	0,2162	0,0308
	Sig. (bilateral)	0,2095	0,4872	0,6910	0,3940	0,2889	0,9327
	n	26	26	26	26	26	10
Cingulado posterior – D	Coeficiente de correlación	0,2605	-0,0715	0,0784	-0,2550	0,1959	-0,1169
	Sig. (bilateral)	0,1986	0,7287	0,7033	0,2087	0,3376	0,7477
	n	26	26	26	26	26	10
Cingulado posterior – I	Coeficiente de correlación	0,2977	-0,1387	0,0620	-0,3404	0,2399	-0,1169

Correlaciones	Rho de Spearman	PANSS POSITIVA	PANSS NEGATIVA	PANSS GENERAL	HDRS	YMRS	Episodios totales
	Sig. (bilateral)	0,1397	0,4991	0,7635	0,0889	0,2379	0,7477
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal anterior – D	Coeficiente de correlación	0,1709	0,1513	0,0469	-0,2540	0,1928	0,4124
	Sig. (bilateral)	0,4039	0,4605	0,8199	0,2106	0,3454	0,2363
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal anterior – I	Coeficiente de correlación	0,1877	0,1850	0,1692	-0,1121	0,0718	0,1231
	Sig. (bilateral)	0,3585	0,3657	0,4086	0,5857	0,7273	0,7348
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal medio – D	Coeficiente de correlación	0,0312	0,0455	-0,1398	-0,1453	-0,0512	-0,1292
	Sig. (bilateral)	0,8799	0,8252	0,4959	0,4787	0,8038	0,7219
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal medio – I	Coeficiente de correlación	0,1993	0,0732	-0,0178	-0,1213	0,1495	-0,0923
	Sig. (bilateral)	0,3291	0,7223	0,9312	0,5549	0,4661	0,7998
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal posterior – D	Coeficiente de correlación	0,1905	0,1576	-0,1189	-0,0761	0,1979	0,2339
	Sig. (bilateral)	0,3513	0,4418	0,5631	0,7118	0,3324	0,5155
	n	26	26	26	26	26	10
Temporal posterior – I	Coeficiente de correlación	0,2038	0,1569	0,0404	-0,0511	0,1653	0,0492
	Sig. (bilateral)	0,3180	0,4439	0,8446	0,8043	0,4197	0,8926
	n	26	26	26	26	26	10
Parietal – D	Coeficiente de correlación	0,1208	0,2105	0,0086	-0,0442	0,1320	-0,1169
	Sig. (bilateral)	0,5566	0,3019	0,9669	0,8302	0,5205	0,7477
	n	26	26	26	26	26	10
Parietal – I	Coeficiente de correlación	0,1548	-0,0140	0,0267	-0,1251	0,1430	-0,1477
	Sig. (bilateral)	0,4503	0,9458	0,8969	0,5426	0,4860	0,6838
	n	26	26	26	26	26	10
Occipital – D	Coeficiente de correlación	0,0410	0,3503	-0,1278	0,0456	0,0512	0,2831
	Sig. (bilateral)	0,8425	0,0794	0,5340	0,8250	0,8038	0,4280
	n	26	26	26	26	26	10
Occipital – I	Coeficiente de correlación	-0,0711	<b>0,4680</b>	-0,1223	0,1947	-0,0715	0,2770
	Sig. (bilateral)	0,7300	<b>0,0159</b>	0,5518	0,3406	0,7286	0,4385
	n	26	<b>26</b>	26	26	26	10

Correlaciones	Rho de Spearman	PANSS POSITIVA	PANSS NEGATIVA	PANSS GENERAL	HDRS	YMRS	Episodios totales
Estriado – D	Coefficiente de correlación	0,2752	0,2669	<b>0,4086</b>	0,0778	0,1577	-0,1969
	Sig. (bilateral)	0,1735	0,1874	<b>0,0382</b>	0,7056	0,4416	0,5855
	n	26	26	<b>26</b>	26	26	10
Estriado – I	Coefficiente de correlación	0,3320	0,2316	<b>0,4275</b>	0,0600	0,2251	-0,3877
	Sig. (bilateral)	0,0976	0,2550	<b>0,0294</b>	0,7710	0,2689	0,2682
	n	26	26	<b>26</b>	26	26	10
Tálamo – D	Coefficiente de correlación	0,2479	0,1223	0,2713	-0,0130	0,1684	-0,1169
	Sig. (bilateral)	0,2220	0,5519	0,1801	0,9496	0,4109	0,7477
	n	26	26	26	26	26	10
Tálamo – I	Coefficiente de correlación	0,1863	0,1065	0,2065	-0,0346	0,1052	-0,1785
	Sig. (bilateral)	0,3622	0,6046	0,3114	0,8667	0,6092	0,6218
	n	26	26	26	26	26	10

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

Tabla 46. Correlaciones entre las índices de perfusión relativa respecto a cerebelo y las puntuaciones obtenidas en las escalas de evaluación clínica

## **Correlaciones del estado clínico con respecto a IA**

### Sintomatología psicótica

Se observó una correlación entre la mayor asimetría de perfusión en la región frontal posterior (más perfusión relativa en el hemisferio izquierdo) y las peores puntuaciones en la subescala para la evaluación de los síntomas positivos de la PANSS (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ). Se constató también de modo estadísticamente significativo una mayor asimetría (más perfusión relativa en el hemisferio izquierdo) en aquellos pacientes que tenían peores puntuaciones en la subescala general de la PANSS (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

### Sintomatología depresiva

No se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre la sintomatología depresiva valorada mediante la escala HDRS y el IA.

### Sintomatología maníaca

Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre los mayores índices de asimetría de las regiones frontal posterior y estriado, y las peores puntuaciones de la escala YMRS.

### Número de episodios totales

En el estudio de correlaciones entre el número de episodios presentados por el paciente y el IA no se obtuvieron significaciones estadísticas, al igual que en ICR e IPR.

Correlaciones	Rho de Spearman	PANSS POSITIVA	PANSS NEGATIVA	PANSS GENERAL	HDRS	YMRS	Episodios totales
Cerebelo	Coefficiente de correlación	0,1912	-0,1745	-0,0702	-0,3085	0,1677	0,2308
	Sig. (bilateral)	0,3495	0,3940	0,7332	0,1252	0,4129	0,2779
	N	26	26	26	26	26	24
Frontal anterior	Coefficiente de correlación	0,0837	0,0795	0,0641	-0,1525	0,1055	-0,0493
	Sig. (bilateral)	0,6844	0,6994	0,7559	0,4570	0,6080	0,8190
	N	26	26	26	26	26	24
Cingulado anterior	Coefficiente de correlación	0,0298	-0,2536	-0,1497	-0,0991	-0,0873	-0,1108
	Sig. (bilateral)	0,8852	0,2112	0,4655	0,6302	0,6716	0,6062
	N	26	26	26	26	26	24
Frontal posterior	Coefficiente de correlación	<b>0,3806</b>	0,1822	0,3466	0,1261	<b>0,4141</b>	0,0371
	Sig. (bilateral)	<b>0,0551</b>	0,3731	0,0828	0,5392	<b>0,0355</b>	0,8634
	N	<b>26</b>	26	26	26	<b>26</b>	24
Cingulado posterior	Coefficiente de correlación	-0,1289	-0,2231	-0,2339	-0,0980	-0,1055	-0,0515
	Sig. (bilateral)	0,5304	0,2732	0,2500	0,6338	0,6080	0,8112
	N	26	26	26	26	26	24
Temporal anterior	Coefficiente de correlación	-0,0186	0,1531	0,1082	0,0607	-0,1488	0,3499
	Sig. (bilateral)	0,9283	0,4553	0,5987	0,7684	0,4682	0,0937
	N	26	26	26	26	26	24
Temporal medio	Coefficiente de correlación	0,1600	0,0217	0,2607	0,2057	0,1282	0,0100
	Sig. (bilateral)	0,4348	0,9161	0,1984	0,3135	0,5326	0,9629
	N	26	26	26	26	26	24
Temporal posterior	Coefficiente de correlación	-0,0634	0,2757	<b>0,4854</b>	0,2225	-0,1766	0,2923
	Sig. (bilateral)	0,7584	0,1728	<b>0,0120</b>	0,2747	0,3880	0,1657
	N	26	26	<b>26</b>	26	26	24
Parietal	Coefficiente de correlación	-0,0781	-0,1590	0,0171	-0,0158	-0,1089	-0,0537
	Sig. (bilateral)	0,7046	0,4377	0,9338	0,9391	0,5963	0,8033
	N	26	26	26	26	26	24
Occipital	Coefficiente de correlación	-0,0742	0,0984	0,1764	0,2180	-0,1065	-0,2583
	Sig. (bilateral)	0,7185	0,6324	0,3887	0,2847	0,6045	0,2230



Correlaciones	Rho de Spearman	PANSS POSITIVA	PANSS NEGATIVA	PANSS GENERAL	HDRS	YMRS	Episodios totales
	N	26	26	26	26	26	24
Estriado	Coefficiente de correlación	0,3309	-0,1755	0,1702	-0,3239	<b>0,4924</b>	-0,1030
	Sig. (bilateral)	0,0987	0,3911	0,4057	0,1065	<b>0,0106</b>	0,6321
	N	26	26	26	26	<b>26</b>	24
Tálamo	Coefficiente de correlación	-0,0595	0,0105	-0,0798	-0,0093	-0,0973	-0,0188
	Sig. (bilateral)	0,7727	0,9594	0,6983	0,9642	0,6365	0,9307
	N	26	26	26	26	26	24

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

*Tabla 47. Correlaciones entre los índices de perfusión relativa respecto a índice de asimetría y las puntuaciones obtenidas en las escalas de evaluación clínica*

## Correlaciones del estado clínico con respecto a ICR e IPR e IA

La tabla presentada a continuación describe de forma condensada los hallazgos estadísticamente significativos del análisis de correlaciones realizado entre las variables de estado clínico y de perfusión (ICR, IPR e IA).

REGIÓN	A mayor puntuación de					
	PANSS POSITIVA	PANSS NEGATIVA	PANSS GENERAL	HDRS	YMRS	Episodios totales (n°)
Frontal posterior – D	↑ Asim. <sup>3</sup>		↓ Perf. <sup>1</sup>		↑ Asim. <sup>3</sup>	
Frontal posterior – I	↓ Asim. <sup>3</sup>				↓ Asim. <sup>3</sup>	
Cingulado posterior – D						
Cingulado posterior – I				↓ Perf. <sup>1</sup>		
Temporal posterior – D			↑ Asim. <sup>3</sup>			
Temporal posterior – I			↓ Asim. <sup>3</sup>			
Occipital – D						
Occipital – I		↑ Perf. <sup>1,2</sup>				
Estriado – D			↑ Perf. <sup>1,2</sup>		↑ Asim. <sup>3</sup>	
Estriado – I			↑ Perf. <sup>1,2</sup>		↓ Asim. <sup>3</sup>	

Asim.= asimetría izquierda-derecha; Perf.= perfusión.

<sup>1</sup> En ICR; <sup>2</sup> en IPR; <sup>3</sup> en IA

↓ = menor; ↑ = mayor

*Tabla 48. Resumen de los hallazgos del análisis de correlaciones entre el estado clínico y el índice de perfusión*

### 8.7. CORRELACIONES ENTRE LAS IMÁGENES OBTENIDAS Y LAS FUNCIONES COGNITIVAS

Se procedió al análisis de las posibles correlaciones existentes entre las puntuaciones obtenidas en los distintos tests de evaluación neuropsicológica y los índices de perfusión cerebral ICR, IPR e IA. En los tres casos se observó que el grado de alteración de algunas funciones cognitivas estaba claramente relacionada con el nivel de perfusión de regiones concretas del encéfalo.

Para la interpretación de los resultados presentados seguidamente mediante tabla debe tenerse en cuenta que los coeficientes de correlación de signo positivo indican que cuanto menor sea la puntuación obtenida en el test valorado, menor será también el índice de perfusión de la región analizada. Un coeficiente de correlación negativo es

indicativo de linialidad inversa, por lo que a menor puntuación obtenida en el test valorado, mayor será el índice de perfusión. Finalmente, para su interpretación clínica deberá tenerse en cuenta el significado clínico del aumento de puntuación del test valorado.

## **Correlaciones de las funciones cognitivas con respecto a ICR**

### Test de WCST

En el análisis de correlaciones entre la perfusión cerebral a partir del índice de captación regional según área de referencia se puso de manifiesto una clara relación estadísticamente significativa entre la mayor gravedad de alteraciones de la función ejecutiva (mayor número de errores y de respuestas perseverativas en la administración del test) y la menor perfusión cerebelo en ambos hemisferios (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ), de la región posterior del lóbulo frontal derecho. En sentido inverso, se observó que la mayor gravedad de las alteraciones de la función ejecutiva se relacionaba con una mayor irrigación de la región posterior del lóbulo temporal izquierdo y derecho (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ) y del lóbulo occipital izquierdo y derecho (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

### Subtest de WAIS - Vocabulario

Los resultados obtenidos no permitieron establecer que las alteraciones de inteligencia general premórbida detectadas mediante el subtest de vocabulario de la escala WAIS correlacionasen con el nivel de perfusión de ninguna ROI a partir de su ICR. (Rho de Spearman;  $p = n.s.$ ).

### Subtest de WAIS - Dígitos

Se constató de forma estadísticamente significativa que a mayor puntuación de la subescala de dígitos, indicativa de una mayor alteración de la capacidad de atención de los pacientes, el ICR de la región parietal izquierda era también mayor (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

### Test de Trazos

A partir del análisis de correlaciones a partir del ICR se constató que a mayor alteración de la velocidad psicomotriz la perfusión de la región posterior del lóbulo temporal izquierdo era mayor (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

### Test de WMS – subtests de memoria lógica y reproducción visual

Se observó que los pacientes que presentaban menor rendimiento de la memoria también tenían valores de ICR menores (menor perfusión) en el cerebelo y la región frontal anterior (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ). Se establecieron también correlaciones entre la mayor perfusión del estriado derecho e izquierdo y la peor función mnésica (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

### Test de STROOP

Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre el peor rendimiento en tareas atencionales valorado mediante el test de STROOP y la mayor perfusión en las regiones temporal media derecha e izquierda (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ) valorada a partir del ICR. El grado de perfusión del estriado derecho también correlacionó de modo estadísticamente significativo (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ) con una menor puntuación en tareas atencionales.

### Test de CVLT

Las pérdida de capacidad de aprendizaje verbal fue mayor en aquellos pacientes que presentaban menor perfusión en las regiones frontal posterior (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ) y cingular posterior (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ). También se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre un peor rendimiento neuropsicológico en la ejecución de la prueba y la mayor perfusión en la región occipital (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

### Test de FAS

No se observó relación entre la fluidez verbal evaluada mediante el test de FAS y los niveles de perfusión de las distintas regiones cerebrales valoradas.

Correlaciones	Rho de Spearman	WCST					WAIS -Vocabulario		Test de Trazos	WAIS – Dígitos
		Categorías	Aciertos	Errores	Errores perseverativos	Respuestas perseverativa	PT	IQ	PT	PT
Cerebelo – D	Coefficiente de correlación	0,3288	0,1533	<b>-0,4004</b>	<b>-0,4454</b>	<b>-0,4716</b>	0,0248	0,0248	-0,1574	0,0431
	Sig. (bilateral)	0,1010	0,4545	<b>0,0427</b>	<b>0,0226</b>	<b>0,0150</b>	0,9082	0,9082	0,4626	0,8415
	N	26	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Cerebelo – I	Coefficiente de correlación	<b>0,4953</b>	0,0667	<b>-0,5380</b>	<b>-0,5982</b>	<b>-0,5957</b>	0,3656	0,3656	-0,2313	0,3743
	Sig. (bilateral)	<b>0,0101</b>	0,7460	<b>0,0046</b>	<b>0,0012</b>	<b>0,0013</b>	0,0789	0,0789	0,2768	0,0715
	N	<b>26</b>	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Frontal anterior – D	Coefficiente de correlación	0,1719	0,1383	-0,0917	0,1165	0,1227	0,0998	0,0998	-0,0113	0,0814
	Sig. (bilateral)	0,4012	0,5005	0,6559	0,5710	0,5504	0,6425	0,6425	0,9582	0,7054
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Frontal anterior – I	Coefficiente de correlación	-0,2104	-0,0976	0,1170	0,1182	0,1155	0,0626	0,0626	0,0278	-0,0563
	Sig. (bilateral)	0,3022	0,6354	0,5691	0,5653	0,5742	0,7715	0,7715	0,8973	0,7938
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Cingulado anterior – D	Coefficiente de correlación	-0,3239	-0,0982	0,2663	0,3470	0,3808	-0,1345	-0,1345	0,0635	-0,0268
	Sig. (bilateral)	0,1065	0,6331	0,1886	0,0824	0,0550	0,5311	0,5311	0,7682	0,9010
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Cingulado anterior – I	Coefficiente de correlación	-0,1730	0,1985	0,2057	0,3011	0,3246	-0,0852	-0,0852	0,2061	-0,0387
	Sig. (bilateral)	0,3980	0,3309	0,3134	0,1349	0,1057	0,6922	0,6922	0,3340	0,8575
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Frontal posterior – D	Coefficiente de correlación	0,2914	-0,1862	<b>-0,4209</b>	-0,2566	-0,2629	0,3661	0,3661	-0,3748	0,2485
	Sig. (bilateral)	0,1486	0,3624	<b>0,0322</b>	0,2057	0,1944	0,0785	0,0785	0,0712	0,2416
	N	26	26	<b>26</b>	26	26	24	24	24	24
Frontal posterior – I	Coefficiente de correlación	0,1936	-0,0818	-0,2700	-0,0798	-0,1004	0,0941	0,0941	-0,1974	0,0677
	Sig. (bilateral)	0,3433	0,6912	0,1822	0,6983	0,6255	0,6619	0,6619	0,3552	0,7531
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Cingulado posterior – D	Coefficiente de correlación	0,0206	-0,1475	-0,1841	-0,2138	-0,1964	-0,0280	-0,0280	-0,3122	-0,0013
	Sig. (bilateral)	0,9203	0,4720	0,3679	0,2944	0,3362	0,8968	0,8968	0,1375	0,9951
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Cingulado posterior – I	Coefficiente de correlación	0,0855	0,0380	-0,2426	-0,2977	-0,2763	0,1513	0,1513	-0,2765	0,1104

Correlaciones	Rho de Spearman	WCST					WAIS -Vocabulario		Test de Trazos	WAIS – Dígitos
		Categorías	Aciertos	Errores	Errores perseverativos	Respuestas perseverativa	PT	IQ	PT	PT
	Sig. (bilateral)	0,6778	0,8538	0,2323	0,1397	0,1719	0,4803	0,4803	0,1909	0,6075
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Temporal anterior – D	Coefficiente de correlación	0,3067	0,1711	-0,3860	-0,2614	-0,2602	-0,0204	-0,0204	0,1322	-0,1544
	Sig. (bilateral)	0,1276	0,4032	0,0514	0,1971	0,1993	0,9246	0,9246	0,5381	0,4713
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Temporal anterior – I	Coefficiente de correlación	0,0382	0,2968	0,1030	0,0997	0,1100	0,0936	0,0936	<b>0,5078</b>	-0,0475
	Sig. (bilateral)	0,8531	0,1410	0,6165	0,6280	0,5926	0,6634	0,6634	<b>0,0113</b>	0,8255
	N	26	26	26	26	26	24	24	<b>24</b>	24
Temporal medio – D	Coefficiente de correlación	-0,2333	0,0613	0,2433	0,1638	0,1923	-0,1247	-0,1247	0,2157	-0,3374
	Sig. (bilateral)	0,2513	0,7662	0,2310	0,4241	0,3467	0,5616	0,5616	0,3115	0,1069
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Temporal medio – I	Coefficiente de correlación	0,0332	0,1287	-0,0903	-0,2220	-0,2218	0,1771	0,1771	0,2696	-0,1931
	Sig. (bilateral)	0,8720	0,5309	0,6607	0,2757	0,2762	0,4079	0,4079	0,2027	0,3660
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Temporal posterior – D	Coefficiente de correlación	<b>-0,4648</b>	-0,3587	<b>0,5257</b>	<b>0,4621</b>	<b>0,4744</b>	-0,2618	-0,2618	-0,3800	-0,0440
	Sig. (bilateral)	<b>0,0167</b>	0,0719	<b>0,0058</b>	<b>0,0175</b>	<b>0,0143</b>	0,2165	0,2165	0,0670	0,8383
	N	<b>26</b>	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Temporal posterior – I	Coefficiente de correlación	<b>-0,4812</b>	-0,0192	<b>0,6396</b>	<b>0,5286</b>	<b>0,5183</b>	-0,1611	-0,1611	-0,0504	-0,1034
	Sig. (bilateral)	<b>0,0128</b>	0,9260	<b>0,0004</b>	<b>0,0055</b>	<b>0,0067</b>	0,4521	0,4521	0,8150	0,6307
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Parietal – D	Coefficiente de correlación	-0,2036	-0,0151	0,1947	0,1501	0,1724	-0,0856	-0,0856	-0,2417	-0,0620
	Sig. (bilateral)	0,3186	0,9418	0,3405	0,4644	0,3997	0,6907	0,6907	0,2551	0,7734
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Parietal – I	Coefficiente de correlación	-0,3754	-0,0103	0,3330	0,2583	0,2889	-0,3080	-0,3080	0,0748	<b>-0,4988</b>
	Sig. (bilateral)	0,0588	0,9603	0,0965	0,2026	0,1522	0,1432	0,1432	0,7284	<b>0,0131</b>
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	<b>24</b>
Occipital – D	Coefficiente de correlación	<b>-0,5003</b>	-0,2109	<b>0,5452</b>	<b>0,5838</b>	<b>0,5642</b>	-0,2938	-0,2938	0,0009	-0,1196
	Sig. (bilateral)	<b>0,0092</b>	0,3012	<b>0,0040</b>	<b>0,0017</b>	<b>0,0027</b>	0,1635	0,1635	0,9968	0,5776
	N	<b>26</b>	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Occipital – I	Coefficiente de correlación	<b>-0,4946</b>	-0,2766	<b>0,5530</b>	<b>0,5639</b>	<b>0,5323</b>	-0,1553	-0,1553	-0,0583	-0,0260

Correlaciones	Rho de Spearman	WCST					WAIS -Vocabulario		Test de Trazos	WAIS – Dígitos
		Categorías	Aciertos	Errores	Errores perseverativos	Respuestas perseverativa	PT	IQ	PT	PT
	Sig. (bilateral)	<b>0,0102</b>	0,1714	<b>0,0034</b>	<b>0,0027</b>	<b>0,0051</b>	0,4687	0,4687	0,7868	0,9042
	N	<b>26</b>	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Estriado – D	Coefficiente de correlación	-0,2249	-0,1479	0,2899	0,1733	0,1762	-0,1069	-0,1069	0,1922	-0,0304
	Sig. (bilateral)	0,2692	0,4710	0,1509	0,3971	0,3893	0,6189	0,6189	0,3683	0,8880
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Estriado – I	Coefficiente de correlación	-0,2009	-0,0801	0,2953	0,1939	0,2022	-0,0896	-0,0896	0,2470	0,0119
	Sig. (bilateral)	0,3251	0,6973	0,1430	0,3426	0,3218	0,6770	0,6770	0,2447	0,9561
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Tálamo – D	Coefficiente de correlación	0,0768	0,2886	-0,0736	-0,0764	-0,0871	0,0608	0,0608	0,3391	-0,2393
	Sig. (bilateral)	0,7094	0,1528	0,7209	0,7107	0,6724	0,7778	0,7778	0,1050	0,2601
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Tálamo – I	Coefficiente de correlación	0,0974	0,1410	-0,0253	-0,0678	-0,0737	0,1198	0,1198	0,3365	0,0000
	Sig. (bilateral)	0,6360	0,4920	0,9023	0,7420	0,7205	0,5771	0,5771	0,1079	1,0000
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

*Tabla 49. Correlaciones entre los índices de captación regional respecto a referencia total (total de las áreas) y las puntuaciones obtenidas en los tests de evaluación de la función cognitiva (I)*



Correlaciones	Rho de Spearman	WMS				STROOP			
		Memoria Lógica Corto Plazo	Memoria Lógica Largo Plazo	Reprod. Visual Corto Plazo	Reprod. Visual Largo Plazo	Palabras - PT	Colores - PT	Palabra/Color PT	Interfer. PT
Cerebelo – D	Coefficiente de correlación	0,3290	0,3355	-0,0337	0,1431	0,1459	0,1254	-0,0085	-0,0548
	Sig. (bilateral)	0,1084	0,1011	0,8759	0,5048	0,4866	0,5505	0,9678	0,7949
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Cerebelo – I	Coefficiente de correlación	<b>0,4690</b>	<b>0,4739</b>	-0,1299	0,0350	0,1385	0,3626	0,2076	-0,1519
	Sig. (bilateral)	<b>0,0180</b>	<b>0,0167</b>	0,5453	0,8710	0,5090	0,0749	0,3194	0,4687
	N	<b>25</b>	<b>25</b>	24	24	25	25	25	25
Frontal anterior – D	Coefficiente de correlación	0,0592	0,0264	0,3100	0,2752	0,1230	0,0066	0,1418	-0,0862
	Sig. (bilateral)	0,7786	0,9004	0,1404	0,1930	0,5579	0,9752	0,4991	0,6820
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Frontal anterior – I	Coefficiente de correlación	0,0000	-0,1249	<b>0,5002</b>	0,3369	0,1683	-0,0625	-0,0302	-0,0241
	Sig. (bilateral)	1,0000	0,5520	<b>0,0128</b>	0,1074	0,4213	0,7667	0,8860	0,9090
	N	25	25	<b>24</b>	24	25	25	25	25
Cingulado anterior – D	Coefficiente de correlación	0,0197	0,0558	-0,1832	-0,1269	0,2438	0,1651	0,0534	-0,0361
	Sig. (bilateral)	0,9254	0,7909	0,3915	0,5546	0,2403	0,4303	0,7997	0,8639
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Cingulado anterior – I	Coefficiente de correlación	0,2388	0,2486	-0,2427	-0,2568	-0,0182	0,0089	-0,0240	-0,0140
	Sig. (bilateral)	0,2503	0,2308	0,2532	0,2257	0,9312	0,9664	0,9093	0,9471
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Frontal posterior – D	Coefficiente de correlación	0,2214	0,3669	-0,2007	0,2350	0,1339	0,2434	0,3745	0,1118
	Sig. (bilateral)	0,2876	0,0712	0,3470	0,2691	0,5235	0,2410	0,0651	0,5945
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Frontal posterior – I	Coefficiente de correlación	-0,0194	0,1206	-0,2785	0,0263	0,1853	0,2561	0,3315	0,3262
	Sig. (bilateral)	0,9269	0,5658	0,1875	0,9031	0,3751	0,2165	0,1055	0,1115
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Cingulado posterior – D	Coefficiente de correlación	-0,0608	0,0116	-0,0962	0,1160	0,2840	0,3533	0,1871	-0,2781
	Sig. (bilateral)	0,7730	0,9560	0,6548	0,5895	0,1689	0,0832	0,3706	0,1783
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Cingulado posterior – I	Coefficiente de correlación	0,0697	0,1396	-0,1176	0,1046	0,1393	0,2750	0,2014	-0,2559
	Sig. (bilateral)	0,7407	0,5056	0,5841	0,6268	0,5066	0,1833	0,3344	0,2169

Correlaciones	Rho de Spearman	WMS				STROOP			
		Memoria Lógica Corto Plazo	Memoria Lógica Largo Plazo	Reprod. Visual Corto Plazo	Reprod. Visual Largo Plazo	Palabras - PT	Colores - PT	Palabra/Color PT	Interfer. PT
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Temporal anterior – D	Coefficiente de correlación	-0,0909	-0,1338	-0,0861	0,0744	0,1563	0,2465	0,1197	-0,0548
	Sig. (bilateral)	0,6655	0,5237	0,6890	0,7298	0,4556	0,2349	0,5688	0,7949
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Temporal anterior – I	Coefficiente de correlación	-0,1146	-0,2312	-0,0573	-0,2577	-0,2349	-0,0069	-0,0856	-0,0136
	Sig. (bilateral)	0,5856	0,2663	0,7903	0,2241	0,2584	0,9737	0,6841	0,9486
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Temporal medio – D	Coefficiente de correlación	-0,0255	-0,0163	0,0433	-0,0573	-0,3773	<b>-0,6260</b>	<b>-0,4683</b>	-0,0711
	Sig. (bilateral)	0,9035	0,9384	0,8408	0,7902	0,0630	<b>0,0008</b>	<b>0,0182</b>	0,7357
	N	25	25	24	24	25	<b>25</b>	<b>25</b>	25
Temporal medio – I	Coefficiente de correlación	0,1115	-0,0275	0,2759	0,1536	<b>-0,4059</b>	<b>-0,4447</b>	-0,3044	0,0470
	Sig. (bilateral)	0,5958	0,8960	0,1919	0,4737	<b>0,0441</b>	<b>0,0259</b>	0,1390	0,8235
	N	25	25	24	24	<b>25</b>	<b>25</b>	25	25
Temporal posterior – D	Coefficiente de correlación	-0,3692	-0,2847	0,1539	0,0473	0,0387	-0,2330	-0,0488	0,1414
	Sig. (bilateral)	0,0693	0,1678	0,4727	0,8264	0,8543	0,2624	0,8168	0,5003
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Temporal posterior – I	Coefficiente de correlación	-0,3526	-0,3886	0,3953	0,1763	-0,0658	-0,1473	0,0035	0,0804
	Sig. (bilateral)	0,0839	0,0549	0,0559	0,4098	0,7547	0,4821	0,9868	0,7025
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Parietal – D	Coefficiente de correlación	-0,0766	0,0392	-0,1141	-0,0193	0,2879	0,0390	-0,0039	-0,0299
	Sig. (bilateral)	0,7158	0,8525	0,5954	0,9289	0,1629	0,8533	0,9853	0,8872
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Parietal – I	Coefficiente de correlación	-0,2903	-0,2560	-0,0039	-0,0844	-0,0913	-0,2986	-0,3091	-0,0237
	Sig. (bilateral)	0,1593	0,2168	0,9854	0,6948	0,6642	0,1472	0,1328	0,9105
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Occipital – D	Coefficiente de correlación	-0,1235	-0,0845	0,1539	0,0735	0,0070	-0,2989	0,0360	0,3270
	Sig. (bilateral)	0,5566	0,6878	0,4727	0,7328	0,9736	0,1466	0,8643	0,1106
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Occipital – I	Coefficiente de correlación	-0,0635	0,0027	0,1697	0,0433	0,0166	-0,2935	-0,0589	0,3328
	Sig. (bilateral)	0,7631	0,9897	0,4280	0,8407	0,9371	0,1544	0,7798	0,1040
	N	25	25	24	24	25	25	25	25

Correlaciones	Rho de Spearman	WMS				STROOP			
		Memoria Lógica Corto Plazo	Memoria Lógica Largo Plazo	Reprod. Visual Corto Plazo	Reprod. Visual Largo Plazo	Palabras - PT	Colores - PT	Palabra/Color PT	Interfer. PT
Estriado – D	Coefficiente de correlación	<b>-0,4141</b>	<b>-0,4127</b>	-0,0923	<b>-0,4358</b>	<b>-0,3970</b>	-0,2033	-0,3273	-0,0785
	Sig. (bilateral)	<b>0,0396</b>	<b>0,0404</b>	0,6681	<b>0,0333</b>	<b>0,0494</b>	0,3298	0,1103	0,7093
	N	<b>25</b>	<b>25</b>	24	<b>24</b>	<b>25</b>	25	25	25
Estriado – I	Coefficiente de correlación	<b>-0,4249</b>	<b>-0,4747</b>	-0,0367	<b>-0,4511</b>	-0,2689	-0,0112	-0,2351	-0,0874
	Sig. (bilateral)	<b>0,0342</b>	<b>0,0165</b>	0,8647	<b>0,0269</b>	0,1937	0,9577	0,2580	0,6779
	N	<b>25</b>	<b>25</b>	24	<b>24</b>	25	25	25	25
Tálamo – D	Coefficiente de correlación	-0,2276	-0,3002	-0,0997	-0,1510	-0,3115	-0,0683	-0,1735	0,0443
	Sig. (bilateral)	0,2740	0,1449	0,6430	0,4814	0,1296	0,7457	0,4068	0,8336
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Tálamo – I	Coefficiente de correlación	-0,1981	-0,2889	0,0761	-0,1177	-0,1122	0,0590	-0,2088	-0,0672
	Sig. (bilateral)	0,3424	0,1613	0,7238	0,5839	0,5933	0,7793	0,3166	0,7497
	N	25	25	24	24	25	25	25	25

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

*Tabla 50. Correlaciones entre los índices de captación regional respecto a referencia total (total de las áreas) y las puntuaciones obtenidas en los tests de evaluación de la función cognitiva (II)*

Correlaciones	Rho de Spearman	CVLT							FAS	
		Lista A total	Lista B	Lista A corto plazo libre	Lista A corto plazo guiada	Lista A largo plazo libre	Lista A largo plazo guiada	Reconocim.	PD	Categoría animales
Cerebelo – D	Coefficiente de correlación	0,0610	-0,2199	0,0976	0,1770	0,0388	0,0771	-0,0752	-0,1052	0,1098
	Sig. (bilateral)	0,7673	0,2804	0,6353	0,3870	0,8506	0,7081	0,7149	0,6168	0,6094
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Cerebelo – I	Coefficiente de correlación	0,2895	-0,1039	0,1862	0,3027	0,2303	0,3161	0,3139	0,0936	0,2210
	Sig. (bilateral)	0,1515	0,6133	0,3624	0,1328	0,2576	0,1157	0,1183	0,6562	0,2995
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Frontal anterior – D	Coefficiente de correlación	0,0606	0,1351	0,0498	0,0265	0,1368	0,0892	-0,0339	-0,0609	0,0885
	Sig. (bilateral)	0,7686	0,5107	0,8089	0,8977	0,5051	0,6649	0,8692	0,7725	0,6810
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Frontal anterior – I	Coefficiente de correlación	-0,1295	-0,1043	-0,1153	-0,1932	-0,0327	-0,1288	-0,0808	-0,0532	-0,0065
	Sig. (bilateral)	0,5284	0,6121	0,5750	0,3443	0,8742	0,5307	0,6946	0,8007	0,9758
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Cingulado anterior – D	Coefficiente de correlación	0,0394	-0,0361	0,1367	-0,0375	0,0784	-0,0678	0,3405	0,1799	-0,1556
	Sig. (bilateral)	0,8485	0,8612	0,5054	0,8555	0,7035	0,7420	0,0887	0,3894	0,4679
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Cingulado anterior – I	Coefficiente de correlación	0,0771	-0,0148	0,1827	-0,0148	0,0437	-0,0492	0,2985	0,1191	-0,0466
	Sig. (bilateral)	0,7082	0,9426	0,3716	0,9428	0,8323	0,8112	0,1385	0,5708	0,8287
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Frontal posterior – D	Coefficiente de correlación	0,3566	<b>0,4317</b>	0,2814	<b>0,3961</b>	<b>0,5081</b>	<b>0,5144</b>	0,0199	0,2905	0,1491
	Sig. (bilateral)	0,0737	<b>0,0277</b>	0,1638	<b>0,0452</b>	<b>0,0080</b>	<b>0,0072</b>	0,9229	0,1589	0,4870
	N	26	<b>26</b>	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	26	25	24
Frontal posterior – I	Coefficiente de correlación	0,2264	<b>0,3917</b>	0,1890	0,3196	0,3589	0,3374	-0,1207	0,3872	0,1294
	Sig. (bilateral)	0,2660	<b>0,0478</b>	0,3552	0,1115	0,0718	0,0918	0,5568	0,0558	0,5466
	N	26	<b>26</b>	26	26	26	26	26	25	24
Cingulado posterior – D	Coefficiente de correlación	0,2494	0,1061	0,2426	0,3158	<b>0,3995</b>	0,3646	0,2915	0,3102	0,1713
	Sig. (bilateral)	0,2192	0,6061	0,2324	0,1160	<b>0,0432</b>	0,0670	0,1484	0,1313	0,4236
	N	26	26	26	26	<b>26</b>	26	26	25	24
Cingulado posterior – I	Coefficiente de correlación	0,3515	0,1945	0,3641	0,3775	<b>0,5184</b>	<b>0,4621</b>	0,3237	0,3048	0,2680
	Sig. (bilateral)	0,0783	0,3411	0,0675	0,0573	<b>0,0067</b>	<b>0,0175</b>	0,1067	0,1385	0,2054

Correlaciones		Rho de Spearman		CVLT					FAS	
				Lista A total	Lista B	Lista A corto plazo libre	Lista A corto plazo guiada	Lista A largo plazo libre	Lista A largo plazo guiada	Reconocim.
N		26	26	26	26	<b>26</b>	<b>26</b>	26	25	24
Temporal anterior – D	Coefficiente de correlación	0,1089	0,0212	0,0498	0,2528	0,1502	0,0826	0,1127	0,2084	0,1569
	Sig. (bilateral)	0,5963	0,9181	0,8089	0,2128	0,4639	0,6882	0,5836	0,3174	0,4641
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Temporal anterior – I	Coefficiente de correlación	-0,0942	-0,2291	-0,1751	0,0034	-0,2111	-0,1360	0,3783	-0,0046	-0,1172
	Sig. (bilateral)	0,6471	0,2602	0,3922	0,9867	0,3006	0,5077	0,0567	0,9825	0,5854
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Temporal medio – D	Coefficiente de correlación	-0,1158	0,0414	-0,1073	-0,1422	-0,1540	-0,2541	-0,1841	-0,1506	-0,1966
	Sig. (bilateral)	0,5732	0,8410	0,6019	0,4882	0,4526	0,2104	0,3680	0,4723	0,3573
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Temporal medio – I	Coefficiente de correlación	-0,0284	-0,0884	-0,1229	-0,1760	-0,1719	-0,1291	-0,1676	-0,2081	0,0227
	Sig. (bilateral)	0,8903	0,6677	0,5499	0,3898	0,4011	0,5296	0,4130	0,3183	0,9163
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Temporal posterior – D	Coefficiente de correlación	-0,3090	-0,0392	-0,1983	-0,1977	-0,1664	-0,1264	<b>-0,4602</b>	-0,0008	-0,0789
	Sig. (bilateral)	0,1245	0,8490	0,3315	0,3330	0,4166	0,5385	<b>0,0180</b>	0,9971	0,7141
	N	26	26	26	26	26	26	<b>26</b>	25	24
Temporal posterior – I	Coefficiente de correlación	-0,2402	-0,2001	-0,2090	-0,2111	-0,1186	-0,1463	-0,3209	-0,0196	-0,1199
	Sig. (bilateral)	0,2373	0,3270	0,3054	0,3005	0,5639	0,4757	0,1099	0,9257	0,5770
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Parietal – D	Coefficiente de correlación	0,1189	0,1648	0,2101	0,0796	0,2080	0,0971	-0,0031	0,2936	0,1726
	Sig. (bilateral)	0,5630	0,4212	0,3030	0,6992	0,3079	0,6370	0,9878	0,1543	0,4200
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Parietal – I	Coefficiente de correlación	-0,2484	-0,0438	-0,2388	-0,2645	-0,2083	-0,2438	-0,2135	0,0543	-0,1438
	Sig. (bilateral)	0,2212	0,8316	0,2400	0,1916	0,3071	0,2301	0,2950	0,7965	0,5026
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Occipital – D	Coefficiente de correlación	-0,3498	-0,2365	-0,1776	-0,3551	-0,3187	<b>-0,4844</b>	-0,2198	-0,3155	-0,3225
	Sig. (bilateral)	0,0798	0,2447	0,3855	0,0751	0,1126	<b>0,0121</b>	0,2806	0,1244	0,1243
	N	26	26	26	26	26	<b>26</b>	26	25	24
Occipital – I	Coefficiente de correlación	-0,3200	-0,1308	-0,1987	-0,3265	-0,3166	<b>-0,4273</b>	-0,3598	-0,2824	-0,3452
	Sig. (bilateral)	0,1110	0,5241	0,3306	0,1035	0,1151	<b>0,0295</b>	0,0710	0,1714	0,0985
	N	26	26	26	26	26	<b>26</b>	26	25	24

Correlaciones	Rho de Spearman	CVLT							FAS	
		Lista A total	Lista B	Lista A corto plazo libre	Lista A corto plazo guiada	Lista A largo plazo libre	Lista A largo plazo guiada	Reconocim.	PD	Categoría animales
Estriado – D	Coefficiente de correlación	-0,0182	0,0269	-0,0710	-0,1171	-0,1966	-0,2035	-0,0871	-0,0493	-0,0540
	Sig. (bilateral)	0,9298	0,8963	0,7305	0,5689	0,3357	0,3188	0,6721	0,8149	0,8020
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Estriado – I	Coefficiente de correlación	-0,0702	0,0000	-0,1592	-0,2111	-0,2812	-0,2696	0,0168	0,0023	-0,0353
	Sig. (bilateral)	0,7332	1,0000	0,4372	0,3005	0,1640	0,1829	0,9351	0,9913	0,8699
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Tálamo – D	Coefficiente de correlación	-0,0668	0,0304	-0,0858	-0,0096	-0,0959	-0,0606	0,0017	-0,0462	-0,0017
	Sig. (bilateral)	0,7458	0,8828	0,6767	0,9627	0,6412	0,7687	0,9932	0,8263	0,9935
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Tálamo – I	Coefficiente de correlación	-0,0898	0,1559	-0,1533	-0,0558	-0,1877	-0,1150	-0,0395	0,0975	0,0915
	Sig. (bilateral)	0,6628	0,4469	0,4546	0,7866	0,3585	0,5759	0,8479	0,6430	0,6706
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

*Tabla 51. Correlaciones entre los índices de captación regional respecto a referencia total (total de las áreas) y las puntuaciones obtenidas en los tests de evaluación de la función cognitiva (III)*

## **Correlaciones de las funciones cognitivas con respecto a IPR**

### Test de WCST

En el análisis de correlaciones entre la perfusión cerebral a partir del índice de perfusión regional según captación del cerebelo se puso de relieve una clara relación estadísticamente significativa entre la mayor gravedad de alteraciones de la función ejecutiva (mayor número de errores y de respuestas perseverativas en la administración del test) y la mayor perfusión de las regiones anteriores derecha e izquierda del lóbulo frontal (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ), derecha e izquierda del cíngulo anterior (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ), de las distintas regiones del lóbulo temporal, de la región parietal izquierda (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ), del lóbulo occipital (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ) y del lóbulo estriado (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

### Subtest de WAIS - Vocabulario

Puntuaciones inferiores en el subtest de Vocabulario (WAIS), indicador del nivel intelectual premórbido, se relacionaron con niveles de perfusión menores del cerebelo izquierdo de forma estadísticamente significativa.

Las peores puntuaciones se correlacionaron también de forma estadísticamente significativa con una mayor perfusión del cerebelo derecho y del occipital derecho.

### Subtest de WAIS - Dígitos

No se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones del subtest de WAIS con el IPR.

### Test de Trazos

Al igual que en ICR, la mayor irrigación de la región temporal anterior izquierda mostró estar relacionado con una peor ejecución de la prueba.

### Test de WMS – subtests de memoria lógica y reproducción visual

Se constató que los pacientes que presentaban menor rendimiento de la memoria también tenían valores de IPR menores (menor perfusión) en la región frontal anterior izquierda, en la región anterior del lóbulo temporal, en el temporal medio del hemisferio izquierdo, en lóbulo temporal posterior, lóbulo estriado y región derecha del lóbulo occipital y del tálamo.

### Test de STROOP

Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre el peor rendimiento en tareas atencionales valorado mediante el test de STROOP y la mayor perfusión en la región temporal media, lóbulo occipital, tálamo, región temporal anterior y el estriado derecho valorada a partir del IPR.

### Test de CVLT

No se presentaron importantes correlaciones entre las alteraciones neuropsicológicas detectadas mediante el test de aprendizaje verbal de California y las regiones con hipoperfusión que en el análisis de ICR.

### Test de FAS

La perfusión de la región occipital izquierda valorada a partir del IPR se correlacionó de forma estadísticamente significativa con el número de respuestas en la categoría de animales.



Correlaciones	Rho de Spearman	WCST					WAIS -Vocabulario		Test de Trazos	WAIS – Dígitos
		Categorías	Aciertos	Errores	Errores perseverativos	Respuestas perseverativa	PT	IQ	PT	PT
Cerebelo – D	Coefficiente de correlación	-0,0817	0,1195	0,1095	0,0990	0,0823	<b>-0,5343</b>	<b>-0,5343</b>	0,1435	-0,2789
	Sig. (bilateral)	0,6914	0,5611	0,5943	0,6304	0,6895	<b>0,0072</b>	<b>0,0072</b>	0,5036	0,1869
	N	26	26	26	26	26	<b>24</b>	<b>24</b>	24	24
Cerebelo – I	Coefficiente de correlación	0,0817	-0,1195	-0,1095	-0,0990	-0,0823	<b>0,5343</b>	<b>0,5343</b>	-0,1435	0,2789
	Sig. (bilateral)	0,6914	0,5611	0,5943	0,6304	0,6895	<b>0,0072</b>	<b>0,0072</b>	0,5036	0,1869
	N	26	26	26	26	26	<b>24</b>	<b>24</b>	24	24
Frontal anterior – D	Coefficiente de correlación	-0,2051	-0,0486	0,2734	<b>0,4231</b>	<b>0,4305</b>	0,0129	0,0129	0,0835	-0,0629
	Sig. (bilateral)	0,3149	0,8136	0,1765	<b>0,0313</b>	<b>0,0281</b>	0,9524	0,9524	0,6982	0,7703
	N	26	26	26	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Frontal anterior – I	Coefficiente de correlación	<b>-0,4209</b>	-0,1188	<b>0,3908</b>	<b>0,4371</b>	<b>0,4346</b>	-0,1384	-0,1384	0,2504	-0,2507
	Sig. (bilateral)	<b>0,0323</b>	0,5633	<b>0,0484</b>	<b>0,0255</b>	<b>0,0265</b>	0,5188	0,5188	0,2379	0,2373
	N	<b>26</b>	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Cingulado anterior – D	Coefficiente de correlación	<b>-0,5328</b>	-0,0873	<b>0,5445</b>	<b>0,6156</b>	<b>0,6447</b>	-0,1992	-0,1992	0,2165	-0,0867
	Sig. (bilateral)	<b>0,0051</b>	0,6716	<b>0,0040</b>	<b>0,0008</b>	<b>0,0004</b>	0,3506	0,3506	0,3095	0,6872
	N	<b>26</b>	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Cingulado anterior – I	Coefficiente de correlación	<b>-0,4663</b>	0,0965	<b>0,5099</b>	<b>0,5522</b>	<b>0,5724</b>	-0,1056	-0,1056	0,3452	-0,1913
	Sig. (bilateral)	<b>0,0163</b>	0,6390	<b>0,0078</b>	<b>0,0034</b>	<b>0,0022</b>	0,6233	0,6233	0,0985	0,3704
	N	<b>26</b>	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Frontal posterior – D	Coefficiente de correlación	-0,2291	-0,2091	0,2136	0,3320	0,3297	0,0155	0,0155	-0,0496	-0,0906
	Sig. (bilateral)	0,2602	0,3052	0,2949	0,0976	0,1000	0,9426	0,9426	0,8181	0,6737
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Frontal posterior – I	Coefficiente de correlación	-0,2120	-0,1903	0,1992	0,3213	0,3033	-0,0470	-0,0470	-0,0165	-0,1091
	Sig. (bilateral)	0,2986	0,3517	0,3293	0,1094	0,1320	0,8272	0,8272	0,9389	0,6119
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Cingulado posterior – D	Coefficiente de correlación	-0,2689	-0,1807	0,1865	0,1641	0,1837	-0,0910	-0,0910	-0,1496	-0,1408
	Sig. (bilateral)	0,1841	0,3770	0,3616	0,4231	0,3690	0,6725	0,6725	0,4855	0,5118
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Cingulado posterior – I	Coefficiente de correlación	-0,2078	-0,0257	0,1215	0,0624	0,0792	0,0453	0,0453	-0,0609	-0,0919

Correlaciones	Rho de Spearman	WCST					WAIS -Vocabulario		Test de Trazos	WAIS – Dígitos
		Categorías	Aciertos	Errores	Errores perseverativos	Respuestas perseverativa	PT	IQ	PT	PT
	Sig. (bilateral) N	0,3085 26	0,9009 26	0,5544 26	0,7622 26	0,7006 26	0,8337 24	0,8337 24	0,7775 24	0,6692 24
Temporal anterior – D	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral) N	-0,0962 0,6400 26	0,1954 0,3386 26	0,1869 0,3607 26	0,2891 0,1520 26	0,2924 0,1472 26	-0,1739 0,4163 24	-0,1739 0,4163 24	0,3096 0,1410 24	-0,2230 0,2949 24
Temporal anterior – I	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral) N	-0,2708 0,1809 26	0,1547 0,4505 26	<b>0,4274</b> <b>0,0294</b> <b>26</b>	<b>0,4145</b> <b>0,0352</b> <b>26</b>	<b>0,4336</b> <b>0,0269</b> <b>26</b>	-0,0825 0,7014 24	-0,0825 0,7014 24	<b>0,4313</b> <b>0,0354</b> <b>24</b>	-0,1122 0,6018 24
Temporal medio – D	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral) N	<b>-0,4083</b> <b>0,0384</b> <b>26</b>	-0,0349 0,8655 26	<b>0,4695</b> <b>0,0155</b> <b>26</b>	<b>0,4611</b> <b>0,0177</b> <b>26</b>	<b>0,4843</b> <b>0,0122</b> <b>26</b>	-0,1686 0,4309 24	-0,1686 0,4309 24	0,2522 0,2345 24	-0,2789 0,1869 24
Temporal medio – I	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral) N	-0,3090 0,1246 26	-0,0178 0,9312 26	0,3323 0,0972 26	0,3422 0,0870 26	0,3537 0,0763 26	-0,1114 0,6044 24	-0,1114 0,6044 24	0,2861 0,1753 24	-0,3150 0,1339 24
Temporal posterior – D	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral) N	<b>-0,5419</b> <b>0,0042</b> <b>26</b>	-0,2632 0,1939 26	<b>0,6188</b> <b>0,0008</b> <b>26</b>	<b>0,6012</b> <b>0,0012</b> <b>26</b>	<b>0,6149</b> <b>0,0008</b> <b>26</b>	-0,2822 0,1815 24	-0,2822 0,1815 24	-0,1261 0,5572 24	-0,1694 0,4289 24
Temporal posterior – I	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral) N	<b>-0,5454</b> <b>0,0040</b> <b>26</b>	-0,0801 0,6973 26	<b>0,6769</b> <b>0,0001</b> <b>26</b>	<b>0,6461</b> <b>0,0004</b> <b>26</b>	<b>0,6536</b> <b>0,0003</b> <b>26</b>	-0,2902 0,1689 24	-0,2902 0,1689 24	0,1348 0,5301 24	-0,1988 0,3517 24
Parietal – D	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral) N	-0,3697 0,0631 26	-0,0602 0,7700 26	0,3877 0,0503 26	0,3604 0,0705 26	0,3805 0,0552 26	-0,0794 0,7122 24	-0,0794 0,7122 24	0,0174 0,9357 24	-0,1760 0,4108 24
Parietal – I	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral) N	<b>-0,4587</b> <b>0,0184</b> <b>26</b>	-0,0486 0,8136 26	<b>0,4692</b> <b>0,0156</b> <b>26</b>	<b>0,3988</b> <b>0,0436</b> <b>26</b>	<b>0,4216</b> <b>0,0319</b> <b>26</b>	-0,2103 0,3239 24	-0,2103 0,3239 24	0,2235 0,2938 24	-0,3735 0,0722 24
Occipital – D	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral) N	<b>-0,5629</b> <b>0,0028</b> <b>26</b>	-0,2235 0,2724 26	<b>0,6283</b> <b>0,0006</b> <b>26</b>	<b>0,6835</b> <b>0,0001</b> <b>26</b>	<b>0,6725</b> <b>0,0002</b> <b>26</b>	<b>-0,4145</b> <b>0,0440</b> <b>24</b>	<b>-0,4145</b> <b>0,0440</b> <b>24</b>	0,0852 0,6922 24	-0,2274 0,2852 24
Occipital – I	Coeficiente de correlación	<b>-0,5729</b>	-0,1681	<b>0,6639</b>	<b>0,7006</b>	<b>0,6876</b>	-0,3661	-0,3661	0,0643	-0,2367

Correlaciones	Rho de Spearman	WCST					WAIS -Vocabulario		Test de Trazos	WAIS – Dígitos
		Categorías	Aciertos	Errores	Errores perseverativos	Respuestas perseverativa	PT	IQ	PT	PT
	Sig. (bilateral)	<b>0,0022</b>	0,4118	<b>0,0002</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,0785	0,0785	0,7652	0,2655
	N	<b>26</b>	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Estriado – D	Coefficiente de correlación	-0,2998	-0,0777	<b>0,4018</b>	0,3042	0,3249	-0,1633	-0,1633	0,2739	-0,0955
	Sig. (bilateral)	0,1368	0,7060	<b>0,0419</b>	0,1308	0,1053	0,4458	0,4458	0,1953	0,6573
	N	26	26	<b>26</b>	26	26	24	24	24	24
Estriado – I	Coefficiente de correlación	-0,3727	-0,1229	<b>0,4760</b>	<b>0,3933</b>	<b>0,4117</b>	-0,1500	-0,1500	0,2348	-0,1021
	Sig. (bilateral)	0,0607	0,5498	<b>0,0140</b>	<b>0,0468</b>	<b>0,0367</b>	0,4842	0,4842	0,2695	0,6351
	N	26	26	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	24	24	24	24
Tálamo – D	Coefficiente de correlación	-0,1088	0,1554	0,1188	0,1250	0,1217	-0,0262	-0,0262	0,3617	-0,3295
	Sig. (bilateral)	0,5966	0,4484	0,5634	0,5428	0,5538	0,9033	0,9033	0,0824	0,1159
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24
Tálamo – I	Coefficiente de correlación	-0,1046	0,1427	0,1975	0,1569	0,1542	0,0621	0,0621	0,2652	-0,1135
	Sig. (bilateral)	0,6109	0,4867	0,3336	0,4440	0,4519	0,7731	0,7731	0,2104	0,5975
	N	26	26	26	26	26	24	24	24	24

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

*Tabla 52. Correlaciones entre las índices de perfusión relativa respecto a cerebelo y las puntuaciones obtenidas en los tests de evaluación de la función cognitiva (I)*

Correlaciones	Rho de Spearman	WMS				STROOP			
		Memoria Lógica Corto Plazo	Memoria Lógica Largo Plazo	Reprod. Visual Corto Plazo	Reprod. Visual Largo Plazo	Palabras - PT	Colores - PT	Palabra/Color PT	Interfer. PT
Cerebelo – D	Coefficiente de correlación	-0,1734	-0,2114	0,1425	0,0718	-0,0793	-0,2615	-0,2579	0,0451
	Sig. (bilateral)	0,4072	0,3105	0,5064	0,7390	0,7063	0,2067	0,2132	0,8307
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Cerebelo – I	Coefficiente de correlación	0,1734	0,2114	-0,1425	-0,0718	0,0793	0,2615	0,2579	-0,0451
	Sig. (bilateral)	0,4072	0,3105	0,5064	0,7390	0,7063	0,2067	0,2132	0,8307
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Frontal anterior – D	Coefficiente de correlación	-0,2318	-0,2401	0,2934	0,1553	-0,0298	-0,0953	0,0860	0,0800
	Sig. (bilateral)	0,2648	0,2477	0,1641	0,4686	0,8876	0,6505	0,6828	0,7038
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Frontal anterior – I	Coefficiente de correlación	-0,3119	<b>-0,4049</b>	0,3717	0,1352	0,0101	-0,2218	-0,1236	0,0555
	Sig. (bilateral)	0,1290	<b>0,0447</b>	0,0737	0,5288	0,9619	0,2866	0,5563	0,7920
	N	25	<b>25</b>	24	24	25	25	25	25
Cingulado anterior – D	Coefficiente de correlación	-0,1583	-0,1509	-0,0153	-0,1523	0,0352	-0,1200	-0,0860	0,0113
	Sig. (bilateral)	0,4498	0,4716	0,9434	0,4775	0,8673	0,5679	0,6828	0,9574
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Cingulado anterior – I	Coefficiente de correlación	-0,1037	-0,1447	-0,0079	-0,2030	-0,2171	-0,2403	-0,1805	0,0299
	Sig. (bilateral)	0,6218	0,4902	0,9709	0,3414	0,2973	0,2472	0,3879	0,8872
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Frontal posterior – D	Coefficiente de correlación	-0,2744	-0,1947	0,0057	0,0901	-0,0596	-0,0571	0,1495	0,1806
	Sig. (bilateral)	0,1844	0,3510	0,9790	0,6753	0,7772	0,7864	0,4757	0,3877
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Frontal posterior – I	Coefficiente de correlación	-0,3266	-0,2211	-0,0857	-0,0368	-0,0553	-0,0347	0,1534	0,3344
	Sig. (bilateral)	0,1110	0,2883	0,6905	0,8646	0,7928	0,8691	0,4642	0,1023
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Cingulado posterior – D	Coefficiente de correlación	-0,2752	-0,2083	-0,0634	0,0350	0,1316	0,1331	0,0798	-0,2152
	Sig. (bilateral)	0,1831	0,3178	0,7685	0,8710	0,5308	0,5260	0,7046	0,3017
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Cingulado posterior – I	Coefficiente de correlación	-0,1838	-0,1672	0,0262	0,0648	0,0433	0,0930	0,0422	-0,2074
	Sig. (bilateral)	0,3791	0,4245	0,9031	0,7637	0,8370	0,6585	0,8412	0,3199

Correlaciones	Rho de Spearman	WMS				STROOP			
		Memoria Lógica Corto Plazo	Memoria Lógica Largo Plazo	Reprod. Visual Corto Plazo	Reprod. Visual Largo Plazo	Palabras - PT	Colores - PT	Palabra/Color PT	Interfer. PT
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Temporal anterior – D	Coefficiente de correlación	-0,3878	<b>-0,4173</b>	-0,0555	-0,1208	-0,0994	-0,1867	-0,0980	0,0377
	Sig. (bilateral)	0,0554	<b>0,0379</b>	0,7966	0,5740	0,6363	0,3716	0,6412	0,8581
	N	25	<b>25</b>	24	24	25	25	25	25
Temporal anterior – I	Coefficiente de correlación	-0,3727	<b>-0,4580</b>	-0,0341	-0,2949	-0,2964	-0,1794	-0,1243	0,0412
	Sig. (bilateral)	0,0665	<b>0,0213</b>	0,8743	0,1618	0,1503	0,3909	0,5538	0,8451
	N	25	<b>25</b>	24	24	25	25	25	25
Temporal medio – D	Coefficiente de correlación	-0,2786	-0,2990	0,1277	-0,0416	-0,2558	<b>-0,4108</b>	-0,2514	0,0217
	Sig. (bilateral)	0,1774	0,1465	0,5521	0,8471	0,2172	<b>0,0414</b>	0,2255	0,9178
	N	25	25	24	24	25	<b>25</b>	25	25
Temporal medio – I	Coefficiente de correlación	-0,3568	<b>-0,4305</b>	0,1430	-0,0228	-0,3389	<b>-0,4100</b>	-0,2018	0,1515
	Sig. (bilateral)	0,0800	<b>0,0317</b>	0,5051	0,9160	0,0974	<b>0,0418</b>	0,3334	0,4698
	N	25	<b>25</b>	24	24	25	<b>25</b>	25	25
Temporal posterior – D	Coefficiente de correlación	<b>-0,4896</b>	<b>-0,4297</b>	0,1229	-0,0333	-0,0859	-0,2959	-0,0945	0,1344
	Sig. (bilateral)	<b>0,0130</b>	<b>0,0320</b>	0,5673	0,8774	0,6831	0,1510	0,6532	0,5219
	N	<b>25</b>	<b>25</b>	24	24	25	25	25	25
Temporal posterior – I	Coefficiente de correlación	<b>-0,4756</b>	<b>-0,5174</b>	0,2532	0,0074	-0,1424	-0,2812	-0,1201	0,0738
	Sig. (bilateral)	<b>0,0163</b>	<b>0,0081</b>	0,2326	0,9725	0,4972	0,1733	0,5675	0,7259
	N	<b>25</b>	<b>25</b>	24	24	25	25	25	25
Parietal – D	Coefficiente de correlación	-0,2562	-0,2145	0,0345	0,0254	0,1281	-0,1122	-0,0627	0,0221
	Sig. (bilateral)	0,2164	0,3032	0,8727	0,9063	0,5418	0,5932	0,7657	0,9164
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Parietal – I	Coefficiente de correlación	-0,3084	-0,3188	0,0936	-0,0840	-0,1095	-0,2770	-0,2587	0,0443
	Sig. (bilateral)	0,1336	0,1204	0,6636	0,6963	0,6023	0,1802	0,2117	0,8336
	N	25	25	24	24	25	25	25	25
Occipital – D	Coefficiente de correlación	<b>-0,4427</b>	<b>-0,4041</b>	0,0695	-0,0599	-0,1505	-0,3823	-0,0399	0,2990
	Sig. (bilateral)	<b>0,0267</b>	<b>0,0451</b>	0,7468	0,7808	0,4727	0,0593	0,8498	0,1465
	N	<b>25</b>	<b>25</b>	24	24	25	25	25	25
Occipital – I	Coefficiente de correlación	-0,3781	-0,3134	0,0450	-0,0774	-0,1896	<b>-0,4336</b>	-0,1530	0,2342
	Sig. (bilateral)	0,0624	0,1272	0,8345	0,7191	0,3640	<b>0,0304</b>	0,4653	0,2599
	N	25	25	24	24	25	<b>25</b>	25	25

Correlaciones	Rho de Spearman	WMS				STROOP			
		Memoria Lógica Corto Plazo	Memoria Lógica Largo Plazo	Reprod. Visual Corto Plazo	Reprod. Visual Largo Plazo	Palabras - PT	Colores - PT	Palabra/Color PT	Interfer. PT
Estriado – D	Coefficiente de correlación	<b>-0,4938</b>	<b>-0,5364</b>	-0,0398	<b>-0,4139</b>	-0,3571	-0,2226	-0,3168	-0,0664
	Sig. (bilateral)	<b>0,0121</b>	<b>0,0057</b>	0,8535	<b>0,0444</b>	0,0797	0,2849	0,1228	0,7525
	N	<b>25</b>	<b>25</b>	24	<b>24</b>	25	25	25	25
Estriado – I	Coefficiente de correlación	<b>-0,5356</b>	<b>-0,5651</b>	-0,0350	<b>-0,4196</b>	-0,2995	-0,1400	-0,2506	-0,0520
	Sig. (bilateral)	<b>0,0058</b>	<b>0,0032</b>	0,8711	<b>0,0412</b>	0,1458	0,5044	0,2270	0,8049
	N	<b>25</b>	<b>25</b>	24	<b>24</b>	25	25	25	25
Tálamo – D	Coefficiente de correlación	-0,3491	<b>-0,4014</b>	-0,0520	-0,1676	<b>-0,4175</b>	-0,2488	-0,2487	0,0777
	Sig. (bilateral)	0,0872	<b>0,0467</b>	0,8092	0,4338	<b>0,0378</b>	0,2304	0,2307	0,7121
	N	25	<b>25</b>	24	24	<b>25</b>	25	25	25
Tálamo – I	Coefficiente de correlación	-0,3038	-0,3917	0,1771	-0,0389	-0,1679	-0,0351	-0,1631	-0,0140
	Sig. (bilateral)	0,1398	0,0528	0,4078	0,8566	0,4223	0,8677	0,4361	0,9471
	N	25	25	24	24	25	25	25	25

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

Tabla 53. Correlaciones entre las índices de perfusión relativa respecto a cerebelo y las puntuaciones obtenidas en los tests de evaluación de la función cognitiva (II)

Correlaciones	Rho de Spearman	CVLT							FAS	
		Lista A total	Lista B	Lista a corto plazo libre	Lista a corto plazo guiada	Lista a largo plazo libre	Lista a largo plazo guiada	Reconocim.	PD	Categoría animales
Cerebelo – D	Coefficiente de correlación	-0,2086	0,0590	-0,1090	-0,1464	-0,2760	-0,2266	-0,4868	-0,1772	-0,0275
	Sig. (bilateral)	0,3064	0,7745	0,5960	0,4755	0,1722	0,2657	0,0117	0,3967	0,8987
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Cerebelo – I	Coefficiente de correlación	0,2086	-0,0590	0,1090	0,1464	0,2760	0,2266	<b>0,4868</b>	0,1772	0,0275
	Sig. (bilateral)	0,3064	0,7745	0,5960	0,4755	0,1722	0,2657	<b>0,0117</b>	0,3967	0,8987
	N	26	26	26	26	26	26	<b>26</b>	25	24
Frontal anterior – D	Coefficiente de correlación	-0,0891	0,2040	-0,1073	-0,1836	-0,0368	-0,1081	-0,1284	-0,0170	-0,0445
	Sig. (bilateral)	0,6652	0,3175	0,6019	0,3694	0,8584	0,5991	0,5317	0,9359	0,8366
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Frontal anterior – I	Coefficiente de correlación	-0,2542	-0,0325	-0,2350	-0,3058	-0,1901	-0,2975	-0,1638	-0,0744	-0,1761
	Sig. (bilateral)	0,2102	0,8747	0,2478	0,1286	0,3523	0,1400	0,4240	0,7239	0,4105
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Cingulado anterior – D	Coefficiente de correlación	-0,1295	0,0184	-0,0305	-0,2311	-0,0828	-0,2486	0,1442	0,0100	-0,3012
	Sig. (bilateral)	0,5284	0,9290	0,8826	0,2560	0,6874	0,2207	0,4822	0,9621	0,1527
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Cingulado anterior – I	Coefficiente de correlación	-0,1045	-0,0088	-0,0651	-0,2060	-0,1189	-0,2069	0,1221	0,0574	-0,2031
	Sig. (bilateral)	0,6115	0,9658	0,7522	0,3128	0,5628	0,3105	0,5522	0,7852	0,3412
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Frontal posterior – D	Coefficiente de correlación	-0,0137	0,3613	-0,0332	-0,0417	0,1217	0,0720	-0,1540	0,1044	-0,0902
	Sig. (bilateral)	0,9470	0,0697	0,8720	0,8398	0,5537	0,7268	0,4526	0,6194	0,6750
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Frontal posterior – I	Coefficiente de correlación	0,0353	<b>0,3924</b>	-0,0066	-0,0031	0,0959	0,0372	-0,2177	0,1946	-0,0196
	Sig. (bilateral)	0,8641	<b>0,0474</b>	0,9746	0,9880	0,6412	0,8569	0,2854	0,3513	0,9275
	N	26	<b>26</b>	26	26	26	26	26	25	24
Cingulado posterior – D	Coefficiente de correlación	0,0815	0,1817	0,1246	0,0768	0,2551	0,1680	0,2086	0,1938	-0,0048
	Sig. (bilateral)	0,6921	0,3743	0,5442	0,7092	0,2085	0,4120	0,3065	0,3533	0,9823
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Cingulado posterior – I	Coefficiente de correlación	0,1028	0,1453	0,1184	0,0627	0,2582	0,1598	0,2058	0,1965	0,0362
	Sig. (bilateral)	0,6174	0,4788	0,5647	0,7610	0,2029	0,4356	0,3132	0,3465	0,8667

Correlaciones		Rho de Spearman	CVLT						FAS		
			Lista A total	Lista B	Lista a corto plazo libre	Lista a corto plazo guiada	Lista a largo plazo libre	Lista a largo plazo guiada	Reconocim.	PD	Categoría animales
N			26	26	26	26	26	26	26	25	24
Temporal anterior – D	Coefficiente de correlación		-0,0925	0,0679	-0,1177	0,0114	-0,0196	-0,0864	-0,0595	0,0613	-0,1373
	Sig. (bilateral)		0,6531	0,7418	0,5670	0,9561	0,9243	0,6747	0,7728	0,7711	0,5224
	N		26	26	26	26	26	26	26	25	24
Temporal anterior – I	Coefficiente de correlación		-0,1692	-0,0534	-0,1838	-0,1719	-0,2166	-0,2104	0,1666	0,0135	-0,1556
	Sig. (bilateral)		0,4085	0,7956	0,3688	0,4012	0,2879	0,3023	0,4160	0,9490	0,4679
	N		26	26	26	26	26	26	26	25	24
Temporal medio – D	Coefficiente de correlación		-0,2110	0,1245	-0,1776	-0,2556	-0,1784	-0,2544	-0,1337	-0,0759	-0,2210
	Sig. (bilateral)		0,3007	0,5447	0,3855	0,2076	0,3832	0,2097	0,5150	0,7184	0,2995
	N		26	26	26	26	26	26	26	25	24
Temporal medio – I	Coefficiente de correlación		-0,1716	0,0643	-0,1724	-0,2445	-0,1784	-0,1832	-0,1596	-0,0878	-0,1185
	Sig. (bilateral)		0,4018	0,7548	0,3998	0,2286	0,3832	0,3704	0,4361	0,6763	0,5812
	N		26	26	26	26	26	26	26	25	24
Temporal posterior – D	Coefficiente de correlación		-0,2861	0,0686	-0,2021	-0,2731	-0,1805	-0,2131	-0,3878	0,0108	-0,1251
	Sig. (bilateral)		0,1566	0,7392	0,3221	0,1770	0,3776	0,2959	0,0503	0,9592	0,5603
	N		26	26	26	26	26	26	26	25	24
Temporal posterior – I	Coefficiente de correlación		-0,3035	-0,0371	-0,2250	-0,3169	-0,1970	-0,2455	-0,2530	-0,0898	-0,2083
	Sig. (bilateral)		0,1317	0,8571	0,2692	0,1147	0,3348	0,2267	0,2123	0,6696	0,3286
	N		26	26	26	26	26	26	26	25	24
Parietal – D	Coefficiente de correlación		-0,0483	0,1729	0,0467	-0,1161	0,0657	-0,0630	-0,0143	0,1491	-0,0109
	Sig. (bilateral)		0,8147	0,3983	0,8207	0,5723	0,7500	0,7598	0,9445	0,4769	0,9597
	N		26	26	26	26	26	26	26	25	24
Parietal – I	Coefficiente de correlación		-0,2484	0,0725	-0,2399	-0,3065	-0,1877	-0,2589	-0,1564	0,0655	-0,1752
	Sig. (bilateral)		0,2212	0,7249	0,2379	0,1277	0,3585	0,2015	0,4453	0,7558	0,4129
	N		26	26	26	26	26	26	26	25	24
Occipital – D	Coefficiente de correlación		-0,3645	-0,0484	-0,2021	-0,3541	-0,2950	<b>-0,4273</b>	-0,2663	-0,2554	-0,3264
	Sig. (bilateral)		0,0671	0,8142	0,3221	0,0760	0,1435	<b>0,0295</b>	0,1884	0,2178	0,1195
	N		26	26	26	26	26	<b>26</b>	26	25	24
Occipital – I	Coefficiente de correlación		-0,3649	-0,0513	-0,2070	-0,3306	-0,2833	-0,3791	-0,3153	-0,3163	<b>-0,4075</b>
	Sig. (bilateral)		0,0669	0,8036	0,3103	0,0990	0,1608	0,0562	0,1166	0,1234	<b>0,0481</b>
	N		26	26	26	26	26	26	26	25	<b>24</b>



Correlaciones	Rho de Spearman	CVLT							FAS	
		Lista A total	Lista B	Lista a corto plazo libre	Lista a corto plazo guiada	Lista a largo plazo libre	Lista a largo plazo guiada	Reconocim.	PD	Categoría animales
Estriado – D	Coefficiente de correlación	-0,1220	0,0484	-0,1609	-0,1994	-0,2420	-0,2575	-0,0710	-0,0239	-0,1103
	Sig. (bilateral)	0,5528	0,8142	0,4322	0,3287	0,2336	0,2040	0,7302	0,9098	0,6080
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Estriado – I	Coefficiente de correlación	-0,1216	0,1064	-0,1557	-0,2418	-0,2289	-0,2410	-0,0490	0,0374	-0,0867
	Sig. (bilateral)	0,5540	0,6049	0,4474	0,2341	0,2606	0,2356	0,8121	0,8592	0,6870
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Tálamo – D	Coefficiente de correlación	-0,1274	0,0534	-0,1429	-0,1577	-0,1678	-0,1732	-0,0819	-0,1217	-0,0793
	Sig. (bilateral)	0,5350	0,7956	0,4860	0,4415	0,4127	0,3975	0,6908	0,5621	0,7126
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24
Tálamo – I	Coefficiente de correlación	-0,1675	0,0788	-0,1959	-0,1670	-0,2245	-0,1897	-0,0948	0,0566	0,0588
	Sig. (bilateral)	0,4134	0,7018	0,3375	0,4147	0,2703	0,3533	0,6449	0,7880	0,7848
	N	26	26	26	26	26	26	26	25	24

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

*Tabla 54. Correlaciones entre las índices de perfusión relativa respecto a cerebelo y las puntuaciones obtenidas en los tests de evaluación de la función cognitiva (III)*

## **Correlaciones de las funciones cognitivas con respecto a IA**

Igualmente que para los anteriores análisis realizados, se llevó a cabo un estudio de las correlaciones entre los índices de asimetría para cada una de las regiones de interés y las puntuaciones obtenidas de las distintas pruebas neuropsicológicas empleadas en el presente estudio. Como en los casos anteriores, se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre el grado de asimetría izquierda-derecha para distintas ROI y la peor ejecución de los tests.

### Test de WCST

En el análisis de correlaciones entre el índice de asimetría no puso de manifiesto ninguna relación estadísticamente significativa entre la mayor gravedad de alteraciones de la función ejecutiva (mayor número de errores y de respuestas perseverativas en la administración del test) y la menor perfusión cerebelo en ambos hemisferios (Rho de Spearman;  $p=n.s.$ ), aunque para algunas regiones se observaron correlaciones aisladas con el número de aciertos o la puntuación de las categorías (Rho de Spearman;  $p<0,05$ ).

### Subtest de WAIS - Vocabulario

Se observó que una peor puntuación en la evaluación de la inteligencia general premórbida detectada mediante el subtest de vocabulario de la escala WAIS se relacionaba con valores inferiores de IA para el cerebelo (Rho de Spearman;  $p<0,05$ ).

### Subtest de WAIS - Dígitos

Se constató de forma estadísticamente significativa que a mayor puntuación de la subescala de dígitos, indicativa de una mayor alteración de la capacidad de atención de los pacientes, el IA de la región parietal era menor (Rho de Spearman;  $p<0,05$ ).

### Test de Trazos

A partir del análisis de correlaciones a partir del IA se constató que a mayor alteración de la velocidad psicomotriz la asimetría izquierda-derecha de la región posterior del lóbulo temporal era mayor (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

### Test de WMS – subtests de memoria lógica y reproducción visual

Las alteraciones del rendimiento de la memoria no correlacionaron con el índice de asimetría de ninguna ROI de forma estadísticamente significativa (Rho de Spearman;  $p = n.s.$ ).

### Test de STROOP

Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre el peor rendimiento en tareas atencionales valorado mediante el test de STROOP y los mayores IA (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ) para la región frontal posterior y la región parietal.

### Test de CVLT

Las pérdida de capacidad de aprendizaje verbal fue mayor en aquellos pacientes que presentaban inferior índice de asimetría izquierda-derecha (Rho de Spearman;  $p < 0,05$ ).

### Test de FAS

No se observó relación entre la fluidez verbal evaluada mediante el test de FAS y los índices de asimetría de las distintas regiones cerebrales valoradas.

Correlaciones	Rho de Spearman	WCST					WAIS -Vocabulario		Test de Trazos	WAIS – Dígitos
		Categorías	Aciertos	Errores	Errores perseverativos	Respuestas perseverativa	PT	IQ	PT	PT
Cerebelo	Coefficiente de correlación	0,0576	-0,0244	-0,1027	-0,0973	-0,0825	<b>0,4956</b>	<b>0,4956</b>	-0,1761	0,2294
	Sig. (bilateral)	0,7708	0,9020	0,6030	0,6222	0,6762	<b>0,0100</b>	<b>0,0100</b>	0,3896	0,2596
	N	28	28	28	28	28	<b>26</b>	<b>26</b>	26	26
Frontal anterior	Coefficiente de correlación	<b>-0,3742</b>	-0,0156	0,2698	0,0685	0,0554	0,0951	0,0951	0,0550	0,0017
	Sig. (bilateral)	<b>0,0498</b>	0,9371	0,1650	0,7289	0,7795	0,6439	0,6439	0,7894	0,9933
	N	<b>28</b>	28	28	28	28	26	26	26	26
Cingulado anterior	Coefficiente de correlación	0,0000	<b>0,4564</b>	0,0803	0,1061	0,1050	0,0080	0,0080	0,2766	0,0087
	Sig. (bilateral)	1,0000	<b>0,0146</b>	0,6848	0,5910	0,5948	0,9689	0,9689	0,1714	0,9665
	N	28	<b>28</b>	28	28	28	26	26	26	26
Frontal posterior	Coefficiente de correlación	-0,1875	0,1318	0,2580	0,3117	0,3006	-0,2273	-0,2273	0,0106	-0,1778
	Sig. (bilateral)	0,3393	0,5039	0,1850	0,1064	0,1202	0,2641	0,2641	0,9590	0,3849
	N	28	28	28	28	28	26	26	26	26
Cingulado posterior	Coefficiente de correlación	0,0403	<b>0,4136</b>	-0,0687	-0,2010	-0,2051	0,1479	0,1479	-0,2267	0,0083
	Sig. (bilateral)	0,8388	<b>0,0287</b>	0,7281	0,3052	0,2950	0,4708	0,4708	0,2655	0,9678
	N	28	<b>28</b>	28	28	28	26	26	26	26
Temporal anterior	Coefficiente de correlación	-0,1107	0,2468	0,2284	0,1513	0,1574	0,1808	0,1808	0,2732	-0,0076
	Sig. (bilateral)	0,5750	0,2054	0,2423	0,4421	0,4237	0,3767	0,3767	0,1770	0,9705
	N	28	28	28	28	28	26	26	26	26
Temporal medio	Coefficiente de correlación	0,0979	-0,0118	-0,2076	-0,2887	-0,3159	0,2490	0,2490	0,0851	0,0703
	Sig. (bilateral)	0,6202	0,9526	0,2891	0,1363	0,1015	0,2199	0,2199	0,6793	0,7327
	N	28	28	28	28	28	26	26	26	26
Temporal posterior	Coefficiente de correlación	-0,0348	<b>0,3832</b>	0,1167	0,0814	0,0617	0,1231	0,1231	<b>0,5145</b>	-0,1147
	Sig. (bilateral)	0,8606	<b>0,0441</b>	0,5543	0,6804	0,7551	0,5491	0,5491	<b>0,0072</b>	0,5769
	N	28	<b>28</b>	28	28	28	26	26	<b>26</b>	26
Parietal	Coefficiente de correlación	-0,1976	-0,0477	0,2161	0,1554	0,1621	-0,2787	-0,2787	0,2663	<b>-0,5319</b>
	Sig. (bilateral)	0,3135	0,8097	0,2694	0,4296	0,4100	0,1679	0,1679	0,1885	<b>0,0052</b>
	N	28	28	28	28	28	26	26	26	<b>26</b>
Occipital	Coefficiente de correlación	-0,1244	0,0600	0,1082	0,0425	0,0354	0,3039	0,3039	-0,0981	0,1792
	Sig. (bilateral)	0,5282	0,7617	0,5837	0,8300	0,8582	0,1312	0,1312	0,6335	0,3812

Correlaciones	Rho de Spearman	WCST					WAIS -Vocabulario		Test de Trazos	WAIS – Dígitos
		Categorías	Aciertos	Errores	Errores perseverativos	Respuestas perseverativa	PT	IQ	PT	PT
	N	28	28	28	28	28	26	26	26	26
Estriado	Coefficiente de correlación	-0,1070	0,0975	0,0518	0,1450	0,1366	0,0150	0,0150	0,0126	-0,0710
	Sig. (bilateral)	0,5877	0,6215	0,7936	0,4615	0,4883	0,9419	0,9419	0,9511	0,7302
	N	28	28	28	28	28	26	26	26	26
Tálamo	Coefficiente de correlación	-0,1116	-0,2794	0,1676	0,1236	0,1229	-0,0136	-0,0136	-0,0585	0,3798
	Sig. (bilateral)	0,5718	0,1499	0,3939	0,5308	0,5334	0,9473	0,9473	0,7767	0,0556
	N	28	28	28	28	28	26	26	26	26

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

*Tabla 55. Correlaciones entre los índices de asimetría y las puntuaciones obtenidas en los tests de evaluación de la función cognitiva (I)*

Correlaciones	Rho de Spearman	WMS				STROOP			
		Memoria Lógica Corto Plazo	Memoria Lógica Largo Plazo	Reprod. Visual Corto Plazo	Reprod. Visual Largo Plazo	Palabras - PT	Colores - PT	Palabra/Color PT	Interfer. PT
Cerebelo	Coefficiente de correlación	0,1839	0,2505	-0,0589	0,0131	0,0955	0,2079	0,2248	-0,0305
	Sig. (bilateral)	0,3585	0,2076	0,7752	0,9494	0,6357	0,2981	0,2597	0,8800
	N	27	27	26	26	27	27	27	27
Frontal anterior	Coefficiente de correlación	0,0680	-0,0003	0,2530	0,0957	0,0362	-0,0912	-0,1956	-0,0422
	Sig. (bilateral)	0,7363	0,9988	0,2124	0,6420	0,8576	0,6509	0,3282	0,8345
	N	27	27	26	26	27	27	27	27
Cingulado anterior	Coefficiente de correlación	0,1418	0,0821	0,0540	-0,1160	-0,3212	-0,2529	-0,1934	-0,0490
	Sig. (bilateral)	0,4806	0,6841	0,7932	0,5726	0,1024	0,2032	0,3337	0,8084
	N	27	27	26	26	27	27	27	27
Frontal posterior	Coefficiente de correlación	-0,2119	-0,1481	-0,0107	-0,1545	0,0049	-0,0511	0,0368	<b>0,4077</b>
	Sig. (bilateral)	0,2887	0,4609	0,9587	0,4510	0,9806	0,8001	0,8552	<b>0,0348</b>
	N	27	27	26	26	27	27	27	<b>27</b>
Cingulado posterior	Coefficiente de correlación	0,1571	0,2207	0,1156	0,1972	-0,2324	-0,1564	-0,0519	-0,0862
	Sig. (bilateral)	0,4338	0,2687	0,5737	0,3342	0,2434	0,4358	0,7971	0,6690
	N	27	27	26	26	27	27	27	27
Temporal anterior	Coefficiente de correlación	0,0351	-0,0015	0,1098	-0,1095	-0,2294	-0,1672	-0,1293	0,0970
	Sig. (bilateral)	0,8622	0,9939	0,5934	0,5946	0,2498	0,4047	0,5205	0,6303
	N	27	27	26	26	27	27	27	27
Temporal medio	Coefficiente de correlación	0,0384	-0,0519	0,2685	0,1900	-0,1498	0,0557	-0,0028	0,0376
	Sig. (bilateral)	0,8490	0,7970	0,1848	0,3526	0,4557	0,7825	0,9891	0,8524
	N	27	27	26	26	27	27	27	27
Temporal posterior	Coefficiente de correlación	-0,0120	-0,1152	0,2075	0,0296	-0,1655	-0,0407	-0,1569	-0,1675
	Sig. (bilateral)	0,9527	0,5670	0,3090	0,8859	0,4094	0,8402	0,4345	0,4037
	N	27	27	26	26	27	27	27	27
Parietal	Coefficiente de correlación	-0,2789	-0,3021	-0,0478	-0,1683	<b>-0,4575</b>	<b>-0,4809</b>	-0,3608	0,0874
	Sig. (bilateral)	0,1589	0,1256	0,8165	0,4111	<b>0,0164</b>	<b>0,0111</b>	0,0645	0,6645
	N	27	27	26	26	<b>27</b>	<b>27</b>	27	27
Occipital	Coefficiente de correlación	0,1196	0,2090	0,1039	-0,0069	-0,0844	0,0294	-0,2048	-0,1515
	Sig. (bilateral)	0,5523	0,2955	0,6133	0,9734	0,6754	0,8843	0,3055	0,4507

		WMS				STROOP			
Estriado	N	27	27	26	26	27	27	27	27
	Coefficiente de correlación	-0,1344	-0,1438	0,2630	0,2044	<b>0,5361</b>	<b>0,4010</b>	0,2066	-0,0169
	Sig. (bilateral)	0,5040	0,4742	0,1943	0,3164	<b>0,0039</b>	<b>0,0382</b>	0,3011	0,9332
	N	27	27	26	26	<b>27</b>	<b>27</b>	27	27
Tálamo	Coefficiente de correlación	0,0188	-0,0522	0,1535	-0,1019	0,2533	0,2281	0,0654	-0,1250
	Sig. (bilateral)	0,9260	0,7958	0,4540	0,6204	0,2024	0,2525	0,7459	0,5344
	N	27	27	26	26	27	27	27	27

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

*Tabla 56. Correlaciones entre los índices de asimetría y las puntuaciones obtenidas en los tests de evaluación de la función cognitiva (II)*

Correlaciones	Rho de Spearman	CVLT							FAS	
		Lista A total	Lista B	Lista a corto plazo libre	Lista a corto plazo guiada	Lista a largo plazo libre	Lista a largo plazo guiada	Reconocim.	PD	Categoría animales
Cerebelo	Coefficiente de correlación	0,2029	-0,0284	0,1231	0,1217	0,2653	0,2223	0,4067	0,1590	0,0367
	Sig. (bilateral)	0,3003	0,8860	0,5326	0,5371	0,1724	0,2555	0,0318	0,4284	0,8588
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26
Frontal anterior	Coefficiente de correlación	-0,1399	-0,2315	-0,1450	-0,1625	-0,1078	-0,1722	0,0216	-0,0138	-0,1464
	Sig. (bilateral)	0,4778	0,2358	0,4617	0,4087	0,5852	0,3810	0,9133	0,9457	0,4756
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26
Cingulado anterior	Coefficiente de correlación	0,0483	0,0897	0,0505	-0,0405	-0,0577	-0,0410	0,0101	0,0783	0,1635
	Sig. (bilateral)	0,8073	0,6500	0,7987	0,8379	0,7704	0,8357	0,9594	0,6980	0,4248
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26
Frontal posterior	Coefficiente de correlación	-0,0998	-0,0292	-0,0297	-0,1124	-0,1523	-0,2102	-0,2997	0,1822	0,1813
	Sig. (bilateral)	0,6133	0,8826	0,8809	0,5691	0,4391	0,2830	0,1213	0,3630	0,3754
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26
Cingulado posterior	Coefficiente de correlación	0,0935	0,1507	0,1308	0,0154	0,1507	0,1344	-0,2089	-0,0422	0,2201
	Sig. (bilateral)	0,6360	0,4441	0,5069	0,9379	0,4441	0,4952	0,2860	0,8345	0,2801
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26
Temporal anterior	Coefficiente de correlación	-0,1091	-0,1785	-0,1683	-0,1171	-0,1957	-0,1292	0,1932	-0,0862	-0,1405
	Sig. (bilateral)	0,5804	0,3635	0,3920	0,5530	0,3182	0,5123	0,3245	0,6690	0,4935
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26
Temporal medio	Coefficiente de correlación	0,0625	-0,0420	-0,0277	-0,1223	-0,0440	0,0303	-0,1140	-0,0345	0,1114
	Sig. (bilateral)	0,7519	0,8320	0,8886	0,5353	0,8241	0,8783	0,5636	0,8642	0,5880
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26
Temporal posterior	Coefficiente de correlación	-0,0005	-0,1958	-0,0826	-0,1240	-0,1171	-0,1755	0,1756	-0,0523	-0,0781
	Sig. (bilateral)	0,9978	0,3180	0,6760	0,5297	0,5528	0,3717	0,3714	0,7957	0,7043
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26
Parietal	Coefficiente de correlación	<b>-0,4009</b>	-0,0993	<b>-0,4258</b>	-0,2909	<b>-0,3923</b>	-0,3287	-0,2770	-0,2458	-0,3201
	Sig. (bilateral)	<b>0,0345</b>	0,6151	<b>0,0239</b>	0,1332	<b>0,0389</b>	0,0877	0,1536	0,2165	0,1108
	N	<b>28</b>	28	<b>28</b>	28	<b>28</b>	28	28	27	26
Occipital	Coefficiente de correlación	0,0946	0,2012	-0,0444	-0,0058	0,0132	0,0843	-0,1686	0,2076	0,0607
	Sig. (bilateral)	0,6320	0,3046	0,8227	0,9767	0,9469	0,6697	0,3911	0,2988	0,7684



Correlaciones	Rho de Spearman	CVLT						FAS		
		Lista A total	Lista B	Lista a corto plazo libre	Lista a corto plazo guiada	Lista a largo plazo libre	Lista a largo plazo guiada	Reconocim.	PD	Categoría animales
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26
Estriado	Coefficiente de correlación	-0,0346	0,0230	-0,0676	-0,1733	0,0025	-0,0355	0,1728	0,2742	0,1231
	Sig. (bilateral)	0,8614	0,9076	0,7323	0,3779	0,9900	0,8575	0,3792	0,1663	0,5493
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26
Tálamo	Coefficiente de correlación	-0,0211	-0,0003	-0,0480	-0,0466	-0,1388	-0,0736	0,0473	0,2580	0,1203
	Sig. (bilateral)	0,9151	0,9989	0,8085	0,8140	0,4811	0,7099	0,8110	0,1938	0,5583
	N	28	28	28	28	28	28	28	27	26

Se han señalado en negrita las relaciones estadísticamente significativas

*Tabla 57. Correlaciones entre los índices de asimetría) y las puntuaciones obtenidas en los tests de evaluación de la función cognitiva (III)*

### Correlaciones de las funciones cognitivas con respecto a ICR e IPR e IA

Se obtuvieron mayores correlaciones estadísticamente significativas entre las distintas alteraciones de las funciones cognitivas valoradas y la hipoperfusión regional en el análisis realizado a partir de la perfusión expresada mediante el índice de captación regional calculado según área de referencia (ICR).

De forma complementaria, se hallaron mayores significaciones estadísticas con respecto a la relación de la merma de las funciones cognitivas y la hiperperfusión regional en el análisis realizado a partir de la perfusión expresada mediante el índice de perfusión relativo calculado según captación del cerebelo como referencia (IPR).

Finalmente, debe observarse que ambos análisis no presentaron significaciones en sentido discordante en ningún caso.

Por lo que respecta a los hallazgos concretos de correlaciones entre función cognitiva y nivel de perfusión se presenta seguidamente una tabla-resumen.

Peor función cognitiva								
REGIÓN	WCST	WAIS Vocab.	WAIS Dígitos	Test de Trazos	WMS	STROOP	CVLT	FAS
Cerebelo – D	↓ Perf. <sup>1</sup>	↑ Perf. <sup>2</sup> ↓ Asim. <sup>3</sup>						
Cerebelo – I	↓ Perf. <sup>1</sup>	↓ Perf. <sup>1,2</sup> ↑ Asim. <sup>3</sup>						
Frontal anterior – D	↑ Perf. <sup>2</sup>							
Frontal anterior – I	↑ Perf. <sup>1,2</sup>				↓ Perf. <sup>2</sup>			
Cingulado anterior – D	↑ Perf. <sup>2</sup>							
Cingulado anterior – I	↑ Perf. <sup>2</sup>							
Frontal posterior – D	↓ Perf. <sup>1</sup>						↓ Perf. <sup>1</sup>	
Frontal posterior – I								
Cingulado posterior – D								
Cingulado posterior – I							↑ Perf. <sup>1</sup>	
Temporal anterior – D					↓ Perf. <sup>2</sup>			

Peor función cognitiva								
REGIÓN	WCST	WAIS Vocab.	WAIS Dígitos	Test de Trazos	WMS	STROOP	CVLT	FAS
Temporal anterior – I	↑ Perf. <sup>2</sup>			↑ Perf. <sup>1,2</sup>	↓ Perf. <sup>2</sup>			
Temporal medio – D	↑ Perf. <sup>2</sup>					↑ Perf. <sup>1,2</sup>		
Temporal medio – I					↓ Perf. <sup>2</sup>	↑ Perf. <sup>1,2</sup>		
Temporal posterior – D	↑ Perf. <sup>1,2</sup>			↑ Asim. <sup>3</sup>	↓ Perf. <sup>2</sup>		↓ Perf. <sup>1</sup>	
Temporal posterior – I	↑ Perf. <sup>1,2</sup>			↓ Asim. <sup>3</sup>	↓ Perf. <sup>2</sup>			
Parietal – D				↓ Asim. <sup>3</sup>		↑ Asim. <sup>3</sup>	↓ Asim. <sup>3</sup>	
Parietal – I	↑ Perf. <sup>2</sup>		↑ Perf. <sup>1</sup>	↑ Asim. <sup>3</sup>		↓ Asim. <sup>3</sup>	↑ Asim. <sup>3</sup>	
Occipital – D	↑ Perf. <sup>1,2</sup>	↑ Perf. <sup>2</sup>			↓ Perf. <sup>2</sup>		↓ Perf. <sup>1</sup>	
Occipital – I	↑ Perf. <sup>1,2</sup>					↑ Perf. <sup>2</sup>	↓ Perf. <sup>1</sup>	↑ Perf. <sup>2</sup>
Estriado – D	↓ Perf. <sup>1,2</sup>				↓ Perf. <sup>1,2</sup>	↑ Perf. <sup>1</sup> ↑ Asim. <sup>3</sup>		
Estriado – I	↓ Perf. <sup>1,2</sup>				↓ Perf. <sup>1,2</sup>	↓ Asim. <sup>3</sup>		
Tálamo – D					↓ Perf. <sup>2</sup>	↑ Perf. <sup>2</sup>		
Tálamo – I								

Asim.= asimetría izquierda-derecha; Perf.= perfusión.

<sup>1</sup> En ICR; <sup>2</sup> en IPR; <sup>3</sup> en IA

↓ = menor; ↑ = mayor

*Tabla 58. Resumen de los hallazgos del análisis de correlaciones entre función cognitiva y el índice de perfusión*

## **9. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

### **9.1. DESVIACIONES DEL PROTOCOLO**

Durante el proceso de selección y desarrollo del estudio no se pudieron completar las dos valoraciones programadas (tests neuropsicológicos y prueba tomográfica mediante SPECT) debido en algunos casos a la falta de colaboración de algunos pacientes y controles, y debido también en algún otro caso a la imposibilidad de realizar mediciones SPECT en la fase aguda de la enfermedad, tal y como se expuso en el apartado 7.1 de resultados.

De todos modos se consideró esta limitación como una limitación aceptable en este estudio, puesto que prácticamente todos los estudios de neuroimagen en pacientes con trastorno bipolar comparten esta misma limitación (ver Tabla 5, apartado 3.6.). Ello es debido al alto coste en recursos y tiempo que comportan las técnicas de neuroimagen, al no encontrarse todavía incorporadas de forma rutinaria en los procesos asistenciales llevados a cabo en los servicios hospitalarios de Psiquiatría.

### **9.2. DESCRIPCIÓN DEL ESTADO CLÍNICO**

Se evaluaron las principales características clínicas de los pacientes incluidos en la muestra mediante las tres subescalas de la escala PANSS, la HDRS, la YMRS y la GAF (funcionamiento psicosocial).

Los resultados de la escala PANSS referentes a la sintomatología psicótica revelaron una mayor sintomatología positiva entre los pacientes en fase maníaca, en concordancia con su perfil clínico (American Psychiatric Association 1994). Del mismo modo, los pacientes en estado depresivo presentaron una mayor puntuación de la subescala negativa de la PANSS, probablemente por la correlación que existe entre sintomatología depresiva y negativa, ya que la PANSS incluye ítems que evalúan funcionamiento cognitivo y social. La tercera subescala de la PANSS referente a los síntomas de psicopatología general mostró puntuaciones similares para pacientes maníacos y depresivos.

Por lo que a sintomatología depresiva se refiere, se constató que los pacientes en fase depresiva presentaban las mayores puntuaciones en la valoración de la escala HDRS. Dicha escala fue validada el año 1960 por Hamilton (Hamilton 1960) para la evaluación de sintomatología depresiva, y desde entonces su uso en clínica ha progresado hasta ser una de las más utilizadas actualmente. Los resultados, como resultaba presumible, indicaron una concordancia entre el estado clínico depresivo determinado a partir de la escala SADS y la mayor sintomatología depresiva encontrada en la puntuación de la escala HDRS.

Igualmente, en referencia a las puntuaciones de la escala YMRS (Young et al 1978), los pacientes en estado maníaco presentaron puntuaciones medias claramente superiores, indicativas de una mayor presencia de sintomatología psicótica. Este hallazgo, al que puede aplicarse el mismo razonamiento que se utilizó para la sintomatología depresiva, el resultado esperable *a priori* se ajustó al finalmente obtenido.

Las puntuaciones en la escala GAF mostraron diferencias significativas entre eutímicos, depresivos y maníacos. El grupo de pacientes eutímicos presentaron mejores puntuaciones en la escala GAF, lo cual es coherente con su mejor estado clínico puesto que la fase eutímica de los pacientes con trastorno bipolar se caracteriza por la ausencia de sintomatología maníaca o depresiva, lo cual permite que estos pacientes puedan desempeñar de manera más óptima las distintas actividades de la vida diaria evaluadas mediante la escala GAF (American Psychiatric Association 1980).

### **9.3. DESCRIPCIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS**

Los resultados obtenidos mediante las pruebas neuropsicológicas empleadas no mostraron diferencias en el grado de alteración de la función cognitiva de los pacientes y controles. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de la FAS y de la WMS.

## **Funciones ejecutivas**

- En el presente proyecto se empleó el test WCST para evaluar las funciones ejecutivas, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles, ni entre pacientes con trastorno bipolar tipo I y tipo II. Este resultado no es concordante con los hallazgos de algunos estudios recientes acerca del rendimiento en pacientes bipolares eutímicos que sugieren un peor rendimiento en estos pacientes en tests que implican actividad de la región frontal. En cualquier caso, también debe mencionarse que otros autores han señalado que el rendimiento de los pacientes bipolares en otro tipo de tareas frontales no está disminuido como por ejemplo con el test del trazo (o TMT) o el test de STROOP (Van Gorp et al 1998), lo que concordaría más con nuestro estudio. Además, en este sentido también se ha señalado como crítica al hallazgo de un bajo rendimiento en bipolares eutímicos que estos déficit pueden estar asociados al factor de confusión de la cronicidad del trastorno.
- La fluidez verbal, evaluada a través del FAS, está claramente disminuida en los pacientes depresivos con respecto a los pacientes maníacos o hipomaníacos. Diversos estudios anteriormente han señalado déficit en la ejecución de pruebas de fluidez verbal por parte de pacientes bipolares durante episodios depresivos (Calev et al 1989, Borkowska & Rybakowski 2001).

## **Aprendizaje y memoria**

- En este estudio se empleó el test CVLT, cuyas puntuaciones no mostraron diferencias entre pacientes y controles en el rendimiento en este test de aprendizaje y recuerdo. Los resultados obtenidos los subtests del WMS y el test FAS de fluencia verbal, a diferencia del test CVLT, sí mostraron un peor rendimiento en tareas de aprendizaje y recuerdo en los pacientes en fase depresiva.

La memoria de reconocimiento evaluada en el test CVLT no muestra alteraciones, al igual que observaron otros autores (Calev & Erwin 1985). No obstante, en su estudio se observó un peor rendimiento por parte de los pacientes en estado depresivo en el test CVLT, mostrando dificultades en la capacidad para codificar la

información así como en la evocación de dicha información, a diferencia de nuestro estudio.

### **Atención**

- La atención no apareció alterada en los pacientes incluidos en el estudio según las puntuaciones obtenidas en el test de STROOP y el subtest de Dígitos. Los resultados obtenidos no coinciden por tanto con los hallazgos de Taylor & Abrams (Taylor & Abrams 1986) que indicaban que los pacientes con manía presentan frecuentemente una disminución de la atención selectiva que se corresponde con un aumento de distraibilidad.

### **Funciones psicomotoras**

- Al igual que en la atención, las funciones psicomotoras evaluadas mediante el test del Trazo (o TMT) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. No coinciden por lo tanto con los hallazgos de Taylor & Abrams (Taylor & Abrams 1986) que indicaron que los pacientes con manía presentan déficit en la ejecución de la parte B del TMT indicativos de una menor flexibilidad cognitiva, dificultad para alterar conceptos, lo que reflejaría a su vez disfunción ejecutiva.

Pacientes en fases eutímicas y controles obtienen resultados similares, sin haberse encontrado en ningún caso diferencias estadísticamente significativas, por lo que los tests neuropsicológicos no parecen ser un buen instrumento para detectar en fases incipientes la aparición de un episodio depresivo o maníaco, dejando un reto al que la neuroimagen puede dar respuesta. Por esta razón, sería interesante desarrollar estudios longitudinales que incluyan pacientes con ciclación rápida. El efecto de la ciclación rápida no ha sido investigado (Bearden et al 2001).

Como resumen, puede concluirse que se confirma una vez más la existencia de ciertas alteraciones neuropsicológicas en los pacientes bipolares, especialmente en lo que hace referencia a las tareas que implican aprendizaje y recuerdo.

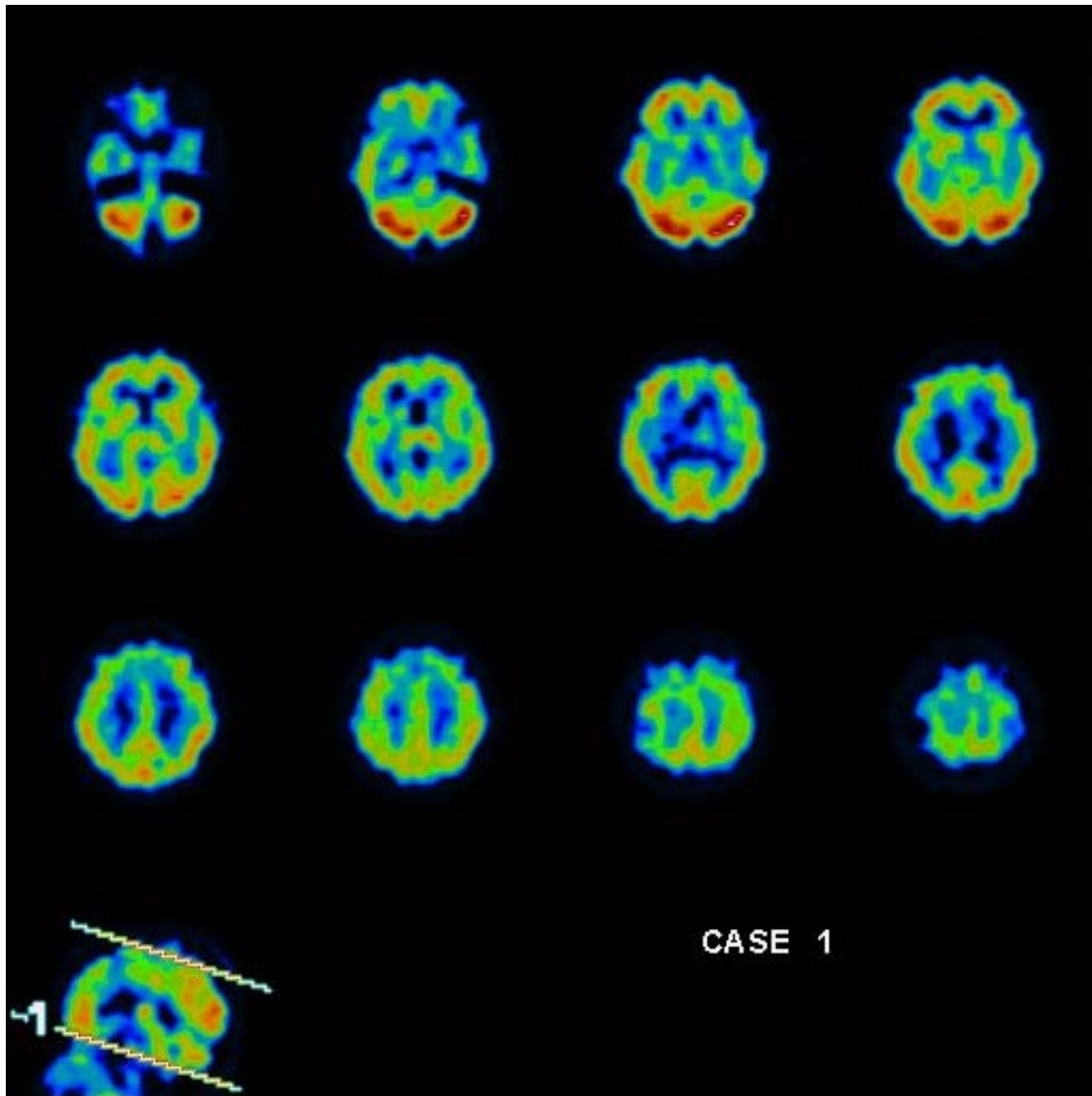
#### 9.4. DESCRIPCIÓN DE LAS IMÁGENES OBTENIDAS

Los resultados obtenidos correspondientes a los pacientes bipolares se concretaron en los siguientes hallazgos:

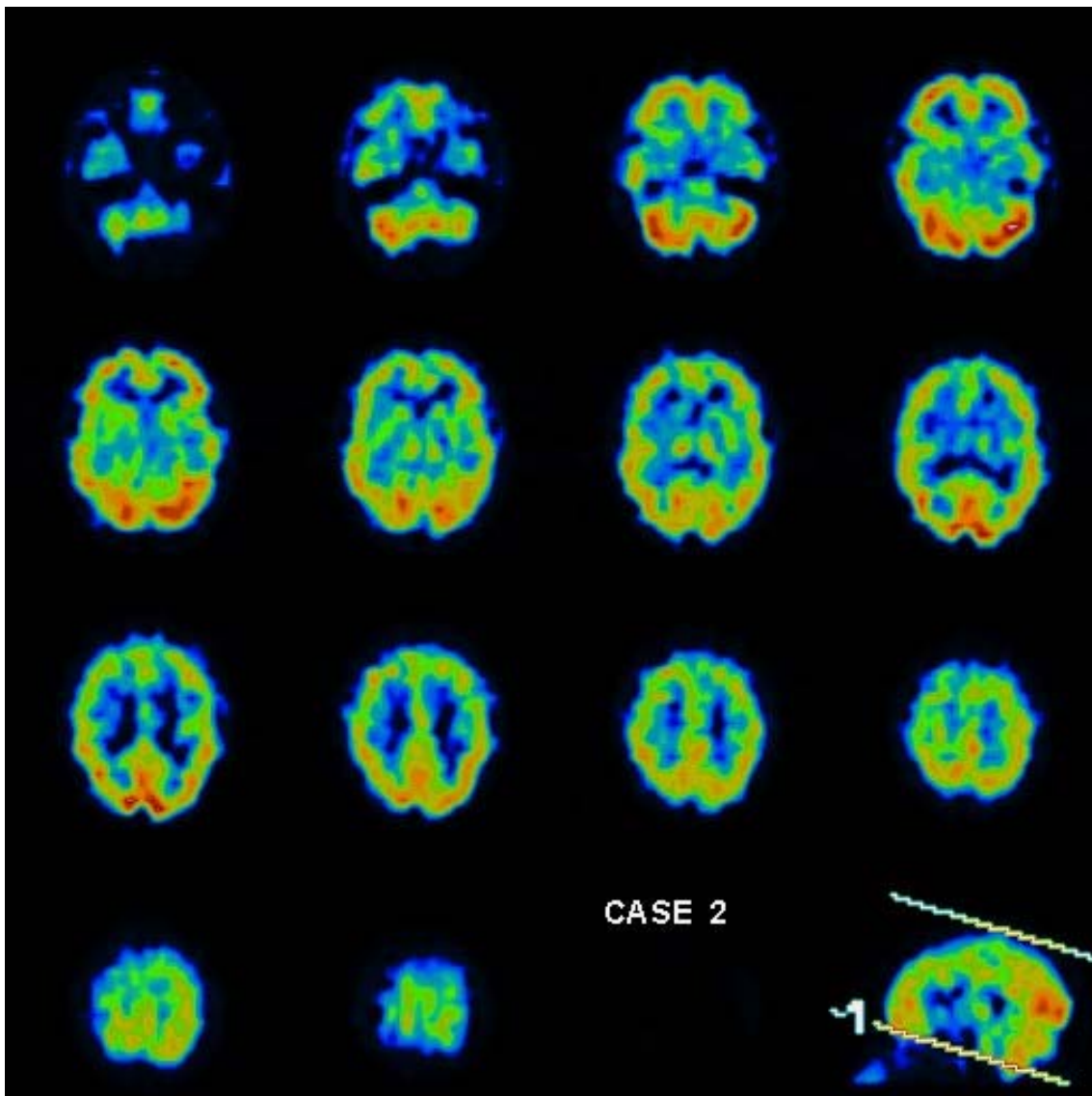
- 1- Los pacientes bipolares en fase depresiva presentaron menor flujo cerebral que los sujetos control en la región **frontal anterior izquierda** (evidenciado mediante el índice de captación regional). Al tomarse el cerebelo como referencia para transformar las lecturas obtenidas (índice de perfusión relativa), fueron halladas diferencias destacables entre depresivos y sujetos control en los dos hemisferios del **cerebelo**, siendo en bipolares depresivos superior en el cerebelo derecho e inferior en el izquierdo. Dicha distribución asimétrica se corroboró igualmente con el índice de asimetría, encontrándose que los pacientes en fase depresiva efectivamente tenían mayor perfusión en el hemisferio derecho con respecto al izquierdo que los sujetos control. En la región del **cingulado posterior izquierdo** se manifestaron también diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes y controles, tanto en índices de perfusión relativa como en índices de asimetría. Concretamente se constató además que la región del cingulado posterior izquierdo de los pacientes en fase depresiva presentaba una importante hipoperfusión con respecto a los maníacos/hipomaníacos, y que los pacientes depresivos presentaban menos asimetría de perfusión que los controles. En general, dichos hallazgos no fueron concordantes con las observaciones de otros estudios. Así por ejemplo, Tutus *et al.* (Tutus et al 1998) encontraron para los pacientes depresivos una hiperperfusión del lóbulo frontal derecho, que en el presente estudio no pudo ser confirmado. Gyulai *et al.* (Gyulai et al 1997), en su estudio realizado en pacientes bipolares cicladores rápidos, observaron una asimetría en el lóbulo temporal anterior en fase disfórica/depresiva. Aunque el IA del lóbulo temporal anterior de los pacientes del presente estudio mostraron una leve asimetría con hipoperfusión en el hemisferio izquierdo (IA=0,97), esta no supuso ninguna diferencia con respecto a los pacientes eutímicos. A pesar de lo constatado, el análisis visual del flujo sanguíneo cerebral regional con HMPAO-Tc<sup>99m</sup> puede ser de interés clínico en la depresión bipolar, puesto que existe una relación entre la perfusión cerebral y la intensidad de los síntomas depresivos. No obstante, esta exploración puede ser normal en pacientes depresivos bipolares, puesto que las diferencias de perfusión objetivadas incluso



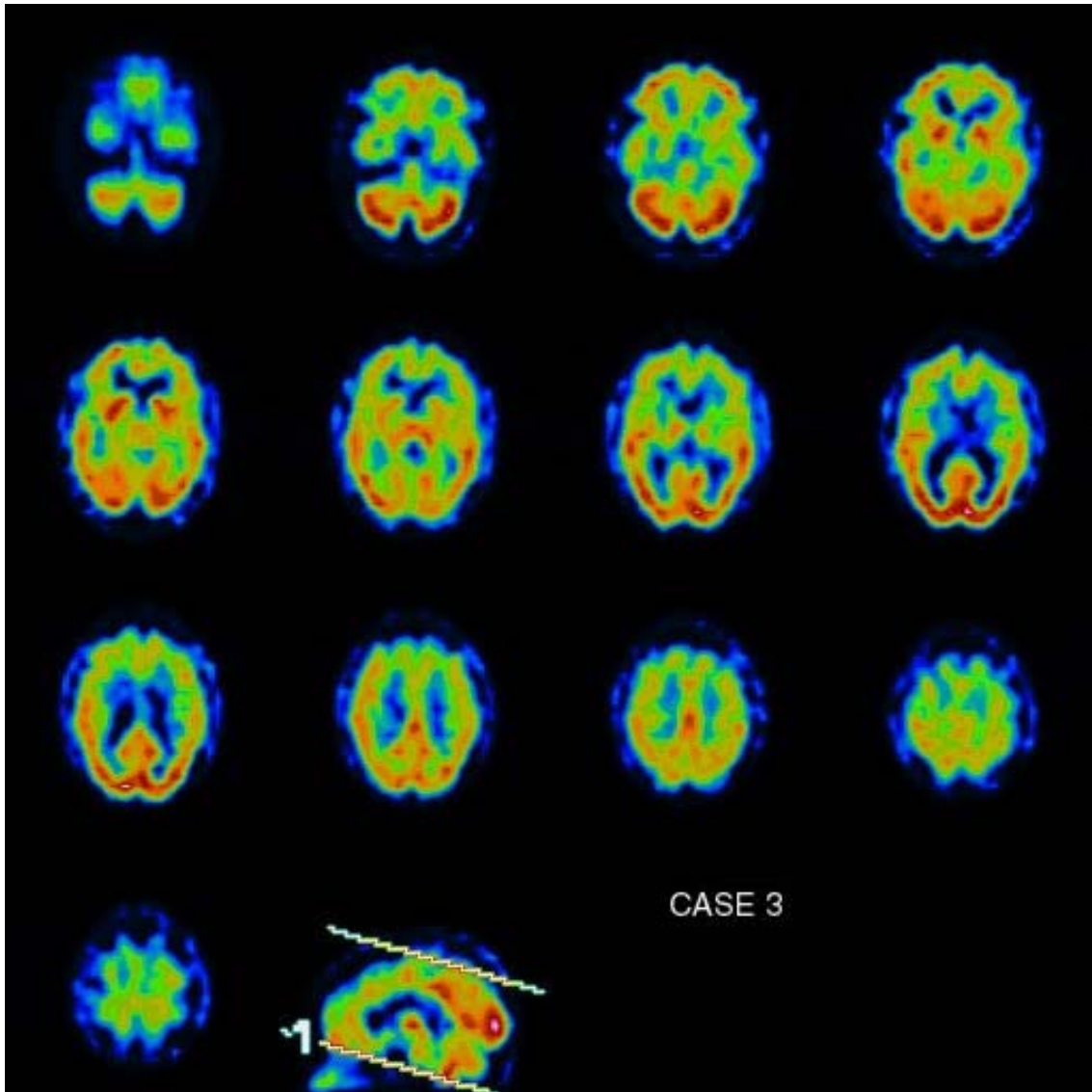
visualmente, localizadas fundamentalmente en las regiones frontales y en los ganglios basales (Benabarre et al 2001d).



*Figura 8. Imagen obtenida de paciente bipolar con episodio depresivo. Se constata una disminución de la perfusión de predominio frontal.*



*Figura 9. Imagen obtenida de paciente bipolar con episodio depresivo. Se constata una disminución de la perfusión de predominio en ganglios basales.*



*Figura 10. Imagen obtenida de paciente bipolar con episodio depresivo. Se constata una disminución de la perfusión en regiones frontales y en ganglios basales.*

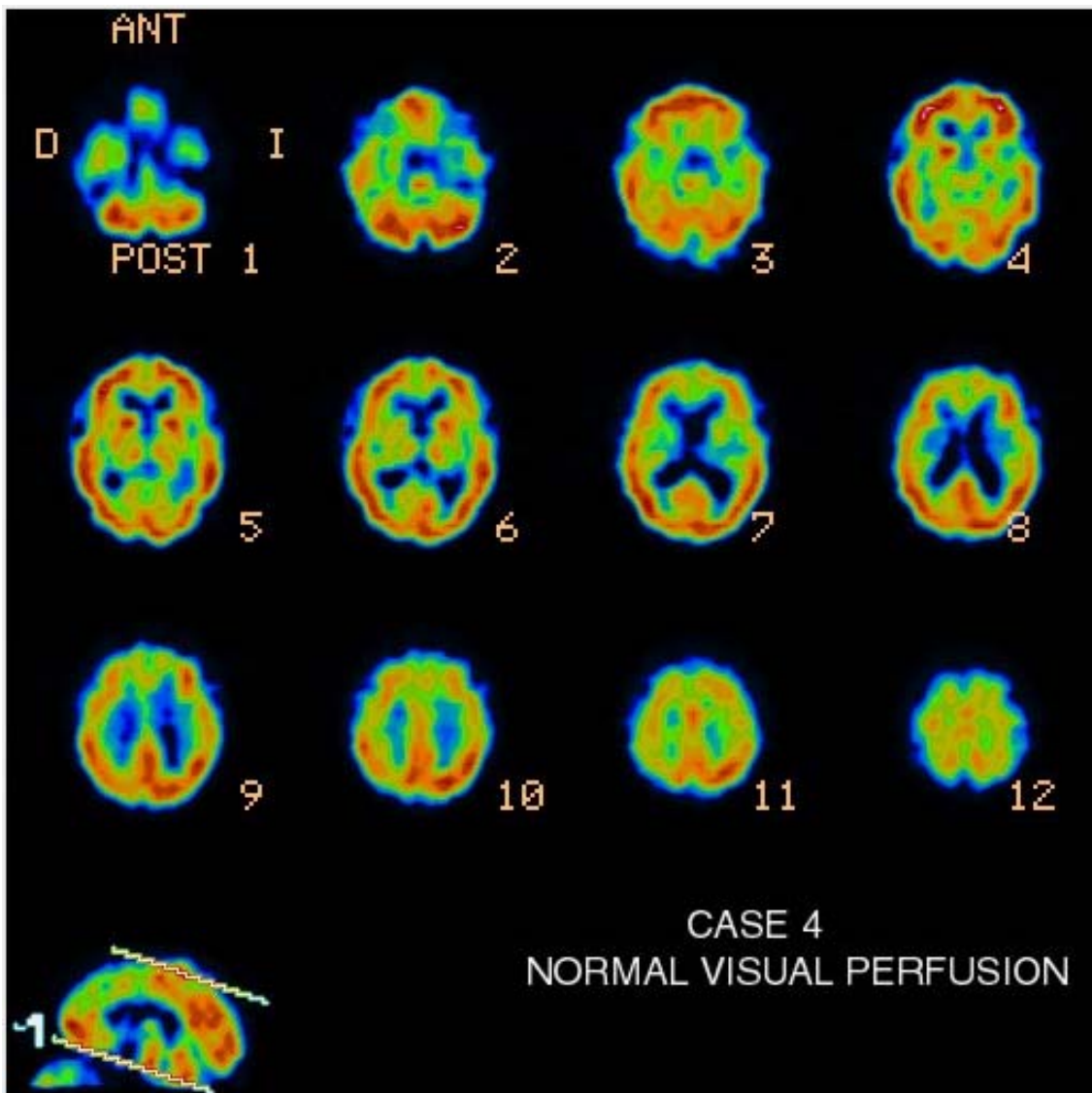


Figura 11. Ejemplo de una perfusión normal.

- 2- Los pacientes bipolares en fase maníaca/hipomaníaca se caracterizaron por presentar una menor perfusión del **cingulado posterior izquierdo** (IPR=0,93) que los sujetos control (IPR=0,97), aunque la hipoperfusión no fue tan acusada como en los pacientes en fase depresiva (IPR=0,88). En el estudio realizado por Migliorelli *et al.* (Migliorelli et al 1993) se observó una hiperperfusión de la región **temporal basal derecha** en los pacientes maníacos, que también se pudo observar en el presente estudio tras la estratificación de los pacientes bipolares según su puntuación en la escala YMRS, se evidenció de forma estadísticamente significativa una mayor perfusión en la región temporal basal derecha de los pacientes en fase maníaca (YMRS<20) con respecto a los pacientes sin sintomatología maníaca (YMRS<7). También en el estudio presentado en 1995 por O'Connell *et al.* (O'Connell et al 1995), aunque en menor medida, se observó cierta tendencia en pacientes maníacos de la perfusión en la región temporal basal derecha. Los resultados del presente estudio, tras haber estratificado según la intensidad de los síntomas maníacos mostraron también una alteración de la perfusión del **cingulado anterior** de los pacientes maníacos con respecto a los hipomaníacos, definidos estos como pacientes con YMRS entre 7 y 20. Los resultados del estudio realizado por Goodwin *et al.* (Goodwin et al 1997) en que estudió mediante SPECT con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO a 14 pacientes bipolares estabilizados con litio, a los que tras retirarse el tratamiento mostraron, en aquellos pacientes que aumentaron los síntomas maníacos también incrementó la perfusión del cingulado anterior. La estratificación de las puntuaciones de la YMRS, mostraron también alteraciones en la asimetría de perfusión del **estriado** en los pacientes maníacos e hipomaníacos de nuestro estudio. Finalmente, se encontró que los pacientes con episodio maníaco presentaban una hipoperfusión aunque de forma menos acusada que los pacientes con episodio depresivo.
- 3- De la comparación de las imágenes obtenidas entre pacientes bipolares tipo I y pacientes bipolares tipo II, prácticamente no se hallaron diferencias en los índices de perfusión de las distintas regiones de interés. Debe mencionarse únicamente la mayor perfusión del cingulado anterior derecho en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo II (ICR=1,04) con respecto a los pacientes con trastorno

bipolar tipo I (ICR=1,01). No se han encontrado publicados estudios de neuroimagen en los que se comparase entre los dos tipos de diagnóstico bipolar.

#### **9.5. CORRELACIONES ENTRE LAS IMÁGENES OBTENIDAS Y EL ESTADO CLÍNICO**

Se observaron correlaciones entre las puntuaciones obtenidas en la escala PANSS y la perfusión sanguínea de las regiones frontal posterior derecha, occipital izquierda y estriado derecho e izquierdo. Concretamente, se constató que a peor puntuación de la subescala de sintomatología general de la PANSS el índice de captación regional de la región frontal posterior derecha era menor. En la región frontal posterior se correlacionaron además las puntuaciones de la subescala de sintomatología positiva de la PANSS con el índice de asimetría izquierda-derecha. Otros hallazgos con respecto a la sintomatología psicótica fueron las correlaciones entre una mayor puntuación de la subescala general de la PANSS y una mayor perfusión del estriado, y entre una mayor puntuación en la subescala negativa de la PANSS y una mayor perfusión del occipital izquierdo.

En situaciones basales, la SPECT muestra una disminución del flujo sanguíneo cerebral, especialmente en los lóbulos frontales, en más del 80% de los pacientes esquizofrénicos (Steinberg et al 1995). La PET ofrece un cuadro parecido de anomalías. Los estudios con SPECT y PET del flujo sanguíneo cerebral regional han correlacionado la presencia de síntomas específicos o perfiles de síntomas con alteraciones en el flujo sanguíneo de diferentes regiones. El estudio realizado por Sabri *et al.* (Sabri et al 1997) se halló una clara hipofrontalidad e hipotemporalidad en pacientes esquizofrénicos en fase aguda, que tras el control farmacológico de los síntomas los pacientes dejaron de presentar el patrón de hipotemporalidad, y la hipofrontalidad se circunscribió únicamente en dos de las cuatro regiones frontales viendo además reducida su intensidad. Y con respecto a las correlaciones observadas, los síntomas positivos se relacionaron exclusivamente en la fase aguda de la enfermedad con la perfusión de distintas regiones cerebrales, y en cambio, en la fase de remisión únicamente se encontraron correlaciones con las puntuaciones de la subescala negativa. En nuestro estudio, se ha venido a confirmar en pacientes bipolares dichos hallazgos, puesto que no se han hallado correlaciones entre la

perfusión del lóbulo temporal y la sintomatología psicótica, pero sí se han constatado correlaciones entre los síntomas negativos y las regiones frontal, occipital y estriado.

La menor perfusión del cíngulo posterior izquierdo estuvo correlacionada con las peores puntuaciones de la escala HDRS que evalúa la sintomatología depresiva. El resultado obtenido es consistente con los resultados de Galynker *et al.* (Galynker et al 1998) que relacionaron también la sintomatología depresiva valorada mediante la HDRS-DS con la hipoperfusión de la región del cíngulo. Una de las conclusiones enunciadas por Galynker *et al.* (Galynker et al 1998) fue que los síntomas negativos y los síntomas depresivos responden a patrones distintos de perfusión cerebral, y que por ello debían ser evaluados separadamente en cualquier estudio con pacientes depresivos. Los resultados del presente estudio deben interpretarse en el mismo sentido, aplicando la misma consideración para el estudio de los pacientes con trastornos afectivos.

#### **9.6. CORRELACIONES ENTRE LAS IMÁGENES OBTENIDAS Y LAS FUNCIONES COGNITIVAS**

Hasta la actualidad no se han publicado estudios que relacionen técnicas de neuroimagen para la detección de marcadores diagnósticos y su correlación con test neuropsicológicos, por lo que los resultados del presente estudio, pese a estar limitados por el reducido tamaño de la muestra, sin duda son innovadores. En concreto pueden concluirse las siguientes observaciones acerca de la relación entre funciones cognitivas e imágenes obtenidas.

Las disfunciones cognitivas encontradas a través de la batería de pruebas neuropsicológicas empleadas guardaron relación con los valores obtenidos mediante hallazgos neuroanatomofuncionales en los siguientes términos:

- 1- A peor rendimiento en funciones ejecutivas (WCST) se observó menor perfusión en cerebelo. Igualmente se observó un empeoramiento intelectual (subtest de vocabulario - WAIS) a menor asimetría izquierda-derecha. Probablemente la implicación del cerebelo se debe al desarrollo de tareas motrices gráficas así como de tareas que requieren atención.

- 2- A peor rendimiento en funciones ejecutivas (WCST), memoria lógica (WMS) y aprendizaje verbal (CVLT) se encontró menor perfusión en región frontal. La realización de las pruebas anteriores implica la activación del cortex frontal, puesto que exigen dirección de la atención, planificación, ordenación temporal y categorización entre otras funciones.
- 3- A menor rendimiento en aprendizaje verbal (CVLT) y en funciones ejecutivas (WCST) se observó mayor perfusión en región del cíngulo. El giro cíngulo está implicado también en el TB (Drevets et al 1997), se relaciona con alteraciones mnésicas, especialmente por sus conexiones con tálamo e hipocampo.
- 4- A menor rendimiento en funciones ejecutivas (WCST) y psicomotoras (TMT) mayor perfusión en región temporal anterior. Lóbulo temporal medial y tálamo trabajan conjuntamente para establecer la memoria a largo plazo y las proyecciones al lóbulo frontal y proporcionan la vía por la cual las recolecciones de información se transforman en acción (Junque & Barroso 1994). No obstante, a peor rendimiento en la función mnésica (WMS) se observó una menor perfusión de la región temporal anterior.
- 5- A peor rendimiento en tareas atencionales (STROOP) y ejecutivas (WCST) mayor perfusión en región temporal media. En la ejecución de tareas que implican atención se halla involucrada el área temporal medial (Marzi 1999).
- 6- A peor rendimiento en funciones mnésicas (WMS) y aprendizaje verbal (CVLT) menor perfusión en región temporal posterior. Estructuras del lóbulo temporal se hallan implicadas en tareas de memoria declarativa como el CVLT. Esta relación ya fue apuntada en pacientes bipolares por van Gorp (van Gorp et al 1999), y ha sido señalada la relación con memoria declarativa en (Junque & Barroso 1994). Alteraciones en el circuito fronto-basal probablemente no causan disfunciones cognitivas en pacientes bipolares pero sí pueden incrementar la probabilidad de que se manifiesten (Bearden et al 2001).
- 7- A peor rendimiento en memoria de fijación (subtest de dígitos del test WAIS) y en la función ejecutiva (WCST) mayor perfusión en región parietal. Los lóbulos parietales están probablemente implicados en el almacenamiento de la memoria a corto plazo, es posible que el izquierdo esté más asociado a la memoria verbal a CP (León-Carrión 1995).



- 8- A mejor rendimiento en funciones ejecutivas (WCST), de inteligencia (subtest de vocabulario del test WAIS) y de atención (STROOP), y peor rendimiento en aprendizaje verbal (CVLT) mayor perfusión en región occipital.
- 9- A peor rendimiento en memoria (WMS), función ejecutiva (WCST) y tareas atencionales (STROOP) mayor perfusión en región del estriado. Otros estudios (Deptula et al 1991, Massman et al 1992, Wolfe 1987) sugieren también que en pacientes bipolares estarían implicadas estructuras del estriado que estarían relacionadas con disfunciones cognitivas principalmente mnésicas pero también atencionales.
- 10- A peor rendimiento en memoria (WMS) y mayor rendimiento en tareas atencionales (STROOP) mayor perfusión del tálamo.

## 10. CONCLUSIONES

**Hipótesis 1. Nuestros pacientes, afectados por un trastorno bipolar, presentaron alteraciones neurofuncionales en forma de asimetrías de perfusión de los lóbulos temporal y prefrontal de forma dependiente y característica en cada fase clínica de la enfermedad:**

- a) Los pacientes con mayor sintomatología maníaca (YMRS>20), presentaron mayor perfusión de la región temporal anterior derecha que aquellos pacientes sin sintomatología maníaca (YMRS<12).
- b) Los pacientes en fase depresiva se caracterizaron por una hipoperfusión de la región frontal anterior izquierda. No obstante, no se observaron alteraciones de perfusión en el córtex temporal.
- c) No se hallaron asimetrías de perfusión en los pacientes en fase de remisión, aunque tampoco se observó ninguna alteración de la perfusión frontal anterior.

**Hipótesis 2. La intensidad de las alteraciones neurofuncionales observadas correlacionaron con la intensidad de los síntomas evaluados según las escalas de Hamilton y de Young, y la presencia de síntomas psicóticos valorados mediante la escala PANSS y su congruencia con el estado de ánimo:**

- a) Nuestros pacientes con mayor presencia de sintomatología negativa (valorada mediante la subescala negativa de la PANSS) presentaron mayor perfusión de la región occipital izquierda.
- b) Nuestros pacientes con mayor presencia de sintomatología psicótica general (subescala de psicopatología general de la PANSS) presentaron menor perfusión en la región frontal posterior derecha y una mayor perfusión en el estriado. Asimismo, también presentaban mayor asimetría de perfusión izquierda-derecha en la región temporal posterior.
- c) Nuestros pacientes con mayor sintomatología positiva (valorada mediante la subescala positiva de la PANSS) presentaron mayor asimetría de perfusión izquierda-derecha en la región frontal posterior.

- d) Nuestros pacientes con sintomatología depresiva más acusada (valorada mediante la escala HDRS) presentaron una menor perfusión del cíngulo posterior izquierdo. En el mismo sentido se observó que los pacientes en fase depresiva presentaron menor perfusión del cíngulo posterior izquierdo que los pacientes en fase maníaca/hipomaníaca. Asimismo, se observaron diferencias en la perfusión del cerebelo y del cíngulo posterior en pacientes depresivos con respecto a los sujetos controles aunque no se correlacionaron de forma estadísticamente significativa.
- e) Nuestros pacientes con mayor sintomatología maníaca (valorada mediante la escala YMRS) presentaron una mayor asimetría de perfusión izquierda-derecha de la región frontal posterior y del estriado. Dichos hallazgos se complementaron con la constatación de una mayor perfusión de las regiones frontal anterior izquierda, temporal anterior derecha y cíngulo posterior derecho en los pacientes con mayor sintomatología maníaca (YMRS>20) con respecto a los pacientes sin síntomas maníacos (YMRS<12).
- f) Los pacientes mostraron puntuaciones significativamente distintas en la escala GAF, siendo el grupo de pacientes eutímicos los que tenían una puntuación media más alta.

**Hipótesis 3. Los hallazgos neurofuncionales guardaron relación con las disfunciones cognitivas encontradas a través de la batería de pruebas neuropsicológicas:**

- a) En nuestros pacientes la menor perfusión de la región frontal posterior derecha y del estriado estuvo correlacionada con una peor función ejecutiva (valorada mediante el test de WCST). La mayor perfusión de las regiones frontal anterior, cíngulo anterior, temporal, parietal izquierda y occipital estuvo correlacionada con una peor función ejecutiva de los pacientes.
- b) En nuestros pacientes la inteligencia global premórbida apareció más alterada en aquellos pacientes con mayor asimetría de perfusión izquierda-derecha del cerebelo y mayor perfusión de la región occipital derecha.
- c) La atención y la memoria inmediata apareció más afectada en aquellos pacientes con mayor perfusión de la región parietal izquierda.

- d) El peor funcionamiento en aquellas tareas que requerían atención (valorado mediante el test de trazos) estuvo correlacionado con una mayor perfusión del temporal anterior izquierdo y con la asimetría de perfusión de las regiones temporal posterior y parietal.
- e) El peor funcionamiento mnésico (valorado mediante el test WMS) estuvo correlacionado con una menor perfusión de las regiones frontal anterior izquierda, temporal, occipital derecha, estriado y tálamo derecho.
- f) El peor funcionamiento en los procesos atencionales (valorado mediante el test STROOP) estuvo correlacionado con una mayor perfusión de las regiones temporal medio, occipital izquierdo y tálamo derecho, así como con una mayor asimetría de perfusión de las regiones parietal y estriada.
- g) Las capacidades cognitivas de aprendizaje y memoria aparecieron más afectadas en aquellos pacientes con menor perfusión de la región frontal posterior, temporal posterior derecha y occipital, con una mayor perfusión del cíngulo posterior derecho y una menor asimetría izquierda derecha de la región parietal.

**Hipótesis 4. Las alteraciones neurofuncionales detectadas mediante SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO constituirán un marcador diagnóstico para el trastorno bipolar, por las diferencias que hay en la asimetría de perfusión de las regiones temporal y prefrontal con los sujetos control:**

- a) Los resultados obtenidos en el presente estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los índices de asimetría correspondientes a la región frontal anterior entre pacientes bipolares y controles.
- b) Los resultados obtenidos en el presente estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los índices de asimetría correspondientes a las regiones temporal anterior, medio y posterior entre pacientes bipolares y controles.

## Conclusión Final

Los resultados obtenidos mediante la técnica de SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO mostraron alteraciones en la irrigación sanguínea de las distintas regiones cerebrales de los pacientes con trastorno bipolar, que a su vez se relacionaron con su rendimiento cognitivo además de con su sintomatología clínica.

Los resultados de este trabajo sugieren que el **cerebro del paciente con manía** sigue un patrón de perfusión singular y distinto al de los pacientes depresivos, que vendría caracterizado por la asimetría de perfusión en la región del estriado. Esta alteración en el **estriado** en el nivel de irrigación cerebral parece explicar la **sintomatología maníaca** del paciente bipolar, por lo que puede considerarse como la alteración más específica de la manía que a su vez parece causar también cierto **déficit en tareas atencionales**. No obstante, la perfusión cerebral del paciente bipolar con manía sigue un patrón más complejo en el que también destacan alteraciones en otras regiones tales como el **cingulado** y la **región temporal anterior** que parecen explicar alteraciones en funciones cognitivas como pueden ser un **mayor rendimiento en tareas de tipo ejecutivo**, y un **peor rendimiento mnésico**.

Con base a los resultados obtenidos en este trabajo, en primer lugar debe destacarse que los pacientes bipolares en fase maníaca parecen presentar hipoperfusión y asimetría izquierda-derecha en el **cingulado anterior izquierdo**, así como hiperperfusión en la **región temporal anterior derecha**. Estas alteraciones en estas regiones cerebrales no aparecen relacionadas con un empeoramiento de ninguna de las funciones cognitivas estudiadas, pero por el contrario se observa que una mayor perfusión en el **cingulado anterior izquierdo** se corresponde con un **mejor rendimiento en funciones ejecutivas** (WCST), y una mayor perfusión en la **región temporal anterior derecha** se corresponde con un **mejor rendimiento mnésico** (WMS). También se observa la existencia de una relación entre la menor perfusión en la región **occipital** y la **mayor fluencia verbal** (FAS), que a su vez coincide con una **menor sintomatología negativa** (subescala negativa de la escala PANSS), **mejor función ejecutiva** (WCST) y **atencional** (STROOP), y una **menor capacidad de aprendizaje verbal** (CVLT) especialmente a largo plazo. Estos resultados coinciden plenamente con lo esperable de acuerdo al perfil clínico del paciente maníaco, caracterizado por síntomas de autoestima

exagerada, poca necesidad de dormir, verborrea, percepción de un pensamiento acelerado, distraibilidad, agitación psicomotora e impliación en actividades o proyectos con alto riesgo potencial, tal y como se expone el DSM-IV. Los pacientes bipolares en fase maníaca también muestran la asimetría en la perfusión del **estriado** que se acaba de mencionar, que aparece estar relacionada con un **peor rendimiento en tareas atencionales** (STROOP), y a su vez con una mayor gravedad de la sintomatología maníaca (YMRS). Por último, los pacientes en fase maníaca presentan una hipoperfusión de la región **frontal anterior izquierda**, si bien para estos pacientes no parece ser tan acusada como en los pacientes depresivos. Esta menor perfusión de la región frontal anterior izquierda se relaciona con un **peor rendimiento mnésico** (WMS), al igual que en los pacientes depresivos, aunque en estos últimos esta alteración de la memoria se presenta de forma más acusada. La aparente contradicción en los resultados en el rendimiento mnésico, disminuido debido a una menor perfusión frontal anterior izquierda y aumentado por una mayor perfusión del cíngulo anterior izquierdo, puede asociarse a recientes teorías que sugieren que el perfil de irrigación subyacente en el cambio de fase depresiva a fase maníaca, estaría caracterizado por un aumento en la irrigación del cíngulo anterior izquierdo, acompañado de una progresiva recuperación de la perfusión sanguínea de la región frontal anterior (propia del estado depresivo). Sin embargo, son necesarias más investigaciones que permitan integrar las distintas alteraciones de perfusión localizadas para poder confirmar hipótesis teóricas como la que se acaba de mencionar.

Por otra parte, los pacientes bipolares en fase depresiva se caracterizan por presentar una hipoperfusión manifiesta de la región **frontal anterior izquierda**, que aparece estar relacionada con un **peor rendimiento mnésico** (WMS). Estos pacientes también parecen presentar alteraciones en la perfusión de los dos hemisferios del **cerebelo**, consistentes concretamente en una hiperperfusión del hemisferio derecho y en una hipoperfusión del hemisferio izquierdo responsables del bajo índice de asimetría izquierda-derecha. Este perfil de perfusión del cerebelo asimétrico parece explicar el **peor rendimiento intelectual** (subtest de vocabulario de la escala WAIS) observado en estos pacientes. Finalmente, estos pacientes también presentan una hipoperfusión manifiesta de la región del **cíngulo posterior izquierdo**, alteración que está directamente relacionada con la mayor **gravedad de los síntomas depresivos** (HDRS) y la disminución en **la capacidad de aprendizaje verbal** (CVLT), siendo ambos rasgos clínicos definitorios de los pacientes deprimidos.

Asimismo, puede confirmarse que genéricamente en los pacientes con trastorno bipolar la hipoperfusión de la región frontal posterior derecha también aparece acompañada de una mayor sintomatología psicótica y una peor función ejecutiva (WCST), al igual que se ha demostrado para los pacientes con esquizofrenia. La replicación en pacientes bipolares en este trabajo de este hallazgo ampliamente descrito y contrastado para la esquizofrenia, viene a confirmar que la sintomatología psicótica que presentan los pacientes bipolares se manifiesta en términos de perfusión cerebral del mismo modo que en los pacientes esquizofrénicos, y mermando igualmente las funciones ejecutivas de la persona que los padece.

Por último, los resultados de nuestro estudio, en los que se compara por primera vez la perfusión y la función cognitiva entre pacientes bipolares según su diagnóstico, parecen señalar también que los pacientes con trastorno bipolar tipo I presentan una mayor perfusión del **cingulado anterior derecho** que los de tipo II, hiperperfusión que estaría relacionada con una **peor función ejecutiva** (WCST).

Esta tesis deja todavía abiertos muchos interrogantes. Será muy interesante en un futuro evaluar la neuroimagen funcional de perfusión y la neuropsicología de pacientes bipolares eutímicos, con el fin de buscar marcadores de rasgo de la enfermedad. También puede ser de interés el continuar estudiando longitudinalmente las distintas fases del trastorno y sobre todo valorar la perfusión cerebral con pruebas de activación cognitiva tanto en manía como en depresión.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 1995;15:5879-91.

Ali SO, Denicoff KD, Altshuler LL, Hauser P, Li X, Conrad AJ, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Post RM. A preliminary study of the relation of neuropsychological performance to neuroanatomic structures in bipolar disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13(1): 20-28.

Al-Mousawi AH, Evans N, Ebmeier KP, Roeda D, Chaloner F, Ashcroft GW. Limbic dysfunction in Schizophrenia and Mania a study using <sup>18</sup>F-labelled fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 509-516.

Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, Wilkins J, Gerner R, Mintz J. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;15; 48(2): 147-162.

Altshuler LL, Conrad A, Hauser P, Li XM, Guze BH, Denikoff K, Tourtellotte W, Post R. Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 482-483.

Altshuler LL. Bipolar Disorder: Are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biol Psychiatry* 1993; 33: 563-565.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, revised (DSM-III-R®). Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1980.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV®). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

Anand A, Verhoeff P, Seneca N, Zoghbi SS, Seibyl JP, Charney DS, Innis RB. Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patients. *Am J Psychiatry* 2000; 157(7): 1108-1114.

Anderson AK, Phelps EA. Production of facial emotion following unilateral temporal lobectomy. *Soc Neurosci Abstr* 1997;23:2113.

Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia: assesment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 943-958.

Andreasen NC. Changing concepts of schizophrenia and the ahistorical falacy. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1405-1407.

Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 1997; 349 (9067): 1730-1734.

Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998; 24 (2): 203-128.

Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (7): 908-920.

Angst J. Zur Atiologie und Nosologie Endogener Depressiver Psychosen. Berlin: Springer-Verlag, 1966.

Austin MP, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Moffott A, Ebmeier KP, Goodwin GM. Single photon emission tomography with <sup>99m</sup>Tc-exametazine in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* 1992; 26: 31.

Awad IA, Johnson PC, Spetzler RJ. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, II: Postmortem pathological correlations. *Stroke* 1986; 17: 1090.

Axelson DA, Doraiswamy PM, McDonald WM, Boyko OB, Tupler LA, Patterson LJ, Nemeroff CB, Ellinwood EH Jr, Krishnan KR. Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry*



Res 1993; 47(2): 163-173.

Aylward EH, Roberts-Twillie JV, Barta PE, Kumar AJ, Harris GJ, Geer M, Peyser CE, Pearlson GD. Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 687.

Baillarger J. De la folie à double forme. *Ann Med Psychol* 1854; 6: 367-391.

Baker SC, Frith CD, Dolan RJ. The interaction between mood and cognitive function studied with PET. *Psychological Medicine* 1997; 27: 565-578.

Banki CM, Karmacsi L, Bissette G, Nemeroff ChB. CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacology* 1992; 2: 107-113.

Barcia D. Historia de la Psiquiatría Española. Madrid: You & Us, 1996.

Young WL, Barkai AI, Prohovnik I, Nelson H, Durkin M. Alterations of local cerebral blood flow and glucose uptake by electroconvulsive shock in rats. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 269-282.

Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM. Cerebral Metabolic Rates for Glucose in Mood Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 441-447.

Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3 (3): 106-150.

Beats BC, Sahakian BJ, Levy R. Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*; 1996: 26: 591-603.

Benabarre A, Vieta E, Lomeña F, Martínez-Arán A, Bernardo M, Corbella B, Colom F, Reinares M, Gastó C. La neuroimagen funcional de las emociones y el trastorno bipolar. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2000; 28(4): 257-261.

Benabarre A, Lomena F, Martínez-Arán A, Colom F, Reinares M, Martín F. TC (99m) HMPAO SPECT in Depressed Bipolar I Patients. Abstract. Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association, New Orleans LA, May 5-10, 2001d.

Benabarre A, Lomeña F, Vieta E. Structural and functional neuroimaging: Facts, pitfalls and challenges. En: Vieta E (editor): *Bipolar Disorders: Clinical and therapeutic progress*. Panamericana, Madrid, 2001a; 185-215.

Benabarre A, Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Reinares M, Gastó C. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiatry* 2001b; 16 (3): 167-172.

Benabarre A, Vieta E, Martín F, Lomeña F. Functional neuroimaging in patients with rapid cycling bipolar depression. *Rev Esp Med Nucl* 2001c; 20(5): 386-90.

Benabarre A, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Colom F, Lomeña F, Martín M, Valdés M. The somatics of psyche: structural neuromorphometry of bipolar disorder. *Psychoter Psychosom* 2002a; 71 (4): 180-189.

Benabarre A, Vieta E, Lomena F, Yatham LN. Perfusion neuroimaging studies in bipolar disorder. *Clin Appr Bipol Disord* 2002b, en prensa.

Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott L, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992; 22: 607-615.

Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993; 23: 579-590.

Benes FM, Swigar ME, Rothman SLG, Opsahl C, Dowds M. CT scan studies of superficial cerebral regions: frequency and distribution of abnormalities in elderly psychiatric patients. *Neurobiol Aging* 1983; 4: 289.

Benton, AL. Differential behavioral effects in frontal lobe diseases. *Neuropsychologia* 1968; 6: 53-60.

Benton AL. Development of a multilingual aphasia battery. Progress and problems. *J Neurol Sci* 1969; 9

(1): 39-48.

Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43 (2): 126-135.

Berman KF, Illowsky BP, Weinberger DR. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. IV. Further evidence for regional and behavioral specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45 (7): 616-622.

Berman KF, Doran AR, Pickar D, Weinberger DR. Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. *Br J Psychiatry*. 1993; 162: 183-192.

Berrios G. Mood disorders. Clinical Section. En: Berrios G, Porter R, eds. *A History of clinical Psychiatry. The origin and history of psychiatric disorders*. London: Athlone, 1995: 384-408.

Blair RJ, Jones L, Clark F, Smith M. The psychopathic individual: a lack of responsiveness to distress cues? *Psychophysiology* 1997; 34: 192-198.

Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 1999; 122 : 883-893.

Blaney PH. Affect and memory: a review *Psychological Bulletin*; 1986: 99: 229-246.

Bonte FJ. Brain blood flow SPECT: posterior flow deficits in young patients with depression. *Clin Nucl Med* 1999; 24 (9): 696-697.

Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 2001; 3 (2): 88-94.

Botteron KN, Vannier MW, Geller B, Todd R, Lee BC. Magnetic resonance imaging in childhood and adolescent bipolar affective disorder: a pilot investigation. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1995; 34: 742.

Botteron KN, Figiel GS. The Neuromorphometry of Affective Disorders en Rama KR, Doraiswamy PM. *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. Marcel Dekker 1997; New York: 146-176.

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, Kendrick AD, Davis TL, Jiang A, Cohen MS, Stern CE, Belliveau JW, Baer L, O'Sullivan RL, Savage CR, Jenike MA, Rosen BR. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (7): 595-606.

Broks P, Young AW, Maratos EJ, Coffey PJ, Calder AJ, Isaac CL, Mayes AR, Hodges JR, Montaldi D, Cezayirli E, Roberts N, Hadley D. Face processing impairments after encephalitis: amygdala damage and recognition of fear. *Neuropsychologia* 1998; 36: 59-70.

Brown FW, Lewine RJ, Hudgins PA, Risch SC. White matter hyperintensity signals in psychiatric and nonpsychiatric subjects. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (5): 620-625.

Brown R, Colter N, Corsellis J. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia: differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 36.

Brown RG, Scott LC, Bench CJ, Dolan RJ. Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychological Medicine* 1994; 24: 829-847.

Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE, Holcomb H, Kessler R, Johnson J, King AC, Hazlett E, Langston K, Post RM. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affective Disord* 1986; 10: 137-152.

Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ, Wu J, Sicotte N, Hazlett E, Asarnow R, Potkin S, Guich S. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 216-227.

Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M, Lohr J, Wu J, Lottenberg S, Jerabek PA, Trenary M, Tafalla R, Reynolds C, Bunney WE. Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (12): 935-942.

Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med Aust* 1949; 36: 349-352.

- Calder AJ, Young AW, Rowland D, Perrett DI, Hodges JR, Etcoff NL. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: differentially severe impairment of fear. *Cogn Neuropsychol* 1996;13:699-745.
- Calev A, Erwin PG. Recall and recognition in depressives: use of matched tasks. *Br J Clin Psychol* 1985; 24 (2): 127-128.
- Calev A, Nigal D, Chazan S. Retrieval from semantic memory using meaningful and meaningless constructs by depressed, stable bipolar and manic patients. *Br J Clin Psychol* 1989; 28 (1): 67-73.
- Calev A, Pollina DA, Fennig S, Banerjee S. Neuropsychology of mood disorders. In: Avraham Calev, D.Phil (ed). *Assessment of neuropsychological functions in psychiatric disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 1999: 67-98.
- Camargo EE. Brain SPECT in neurology and psychiatry. *J Nucl Med*. 2001 Apr;42(4):611-23.
- Castillo M, Kwock L, Courvoisier H, Hooper SR. Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. *Am J Neuroradiol* 2000; 21(5): 832-838.
- Catafau AM, Lomeña F, Parellada E, Bernardo M. Cap. 12.: SPECT Cerebral en Enfermedades Psiquiátricas. En Carreras JL, Sopena R, Lmas JM, Caballero E, eds. *Aplicaciones Clínicas de la SPECT Cerebral*. Barcelona: Ed. Masson, 1994a: 136-143.
- Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D, Setoain J, Gonzalez-Monclus E. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med* 1994b; 35 (6): 935-941.
- Catafau AM, Parellada E, Lomena F, Bernardo M, Setoain J, Catarineu S, Pavia J, Herranz R. Role of the cingulate gyrus during the Wisconsin Card Sorting Test: a single photon emission computed tomography study in normal volunteers. *Psychiatry Res* 1998; 83 (2): 67-74.
- Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987; 22: 487-497.
- Chugani HT. Neuroimaging of developmental non-linearity and developmental pathologies. In: Thatcher RW, Lyon GR, Rumsey J, eds. *Developmental Neuroimaging: Mapping the Development of Brain and Behavior*. San Diego, CA: Academic Press, Inc; 1996: 187-195.
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, Figiel GS, Spritzer CE. Quantitative Cerebral Anatomy in Depression. A controlled Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 7-16.
- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1188.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banús S, Salamero M. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la escala de Young. *Med Clin (Barc)*, en prensa.
- Cosgriff JP, Abbott RM, Oakley-Browne MA, Joyce PR. Cortisol hypersecretion predicts early depressive relapse after recovery with electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 1007-1010.
- Court J. Manic depressive psychosis: An alternative conceptual model. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 1523-1530.
- Cummings JL. The neuroanatomy of depression. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 11(Suppl): 14-20.
- Curtis VA, Dixon TA, Morris RG, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SC, Sharma T, Murray RM, McGuire PK. Differential frontal activation in schizophrenia and bipolar illness during verbal fluency. *J Affect Disord* 2001; 66 (2-3): 111-121.
- D'Haenen H, Bossuyt A, Mertens J, Bossuyt-Piron C, Gijsemans M, Kaufman L. SPECT imaging of serotonin<sub>2</sub> receptor in depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1992; 45: 227.
- D'Haenen H, Bossuyt A. Dopamine D<sub>2</sub> receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 128.
- Dasari M, Friedman L, Jesberger J, Stuve TA, Findling RL, Swales TP, Schulz SC. A magnetic resonance imaging study of thalamic area in adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as

- compared to healthy controls. *Psychiatry Res* 1999; 91(3): 155-162.
- DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(1): 63-68.
- Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test. New York: Psychological Corporation, 1987.
- Delvenne V, Delecluse F, Hubain PP, Schoutens A, De Maertelaer V, Mendlewicz J. Regional cerebral blood flow in patients with affective disorders. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 359-365.
- Deptula D, Manevitz A, Yozawitz A. Asymmetry of recall in depression. *J Clin Exo Neuropsychol* 1991; 13 (6): 854-870.
- Derryberry D, Tucker DM. Neural mechanisms of emotion. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 329-338.
- Devous MS. Imaging brain function by single-photon emission computer tomography. En: Andreasen NC, ed. *Brain imaging: Applications in Psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press. 1989: 147-234.
- Dewan MJ, Haldipur CV, Lane EE, Ispahani A, Boucher MF, Major LF. Bipolar affective disorder I. Comprehensive quantitative computed tomography. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77: 670.
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC. Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 1996; 380: 69-72.
- Diemer K. Capillarisation and oxygen supply of the brain. In: Lubbers DW, Luft UC, Thews G, eds. *Oxygen Transport in Blood and Tissue*. Stuttgart, Germany: Thieme, Inc; 1968: 118-123.
- Docherty N, Hawkins K, Rakfeldt J, Sledge WH. Working memory, attention and communication disturbances in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1996; 105: 212-219.
- Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992; 12: 3628-3641.
- Drevets WC, Priece JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386 (6627): 824-827.
- DSM-III. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, 1983.
- Dupont RM, Jernigan TL, Butters. Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 55.
- Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Christian Gillin J. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical Abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 747-755.
- Ebert D, Feistel H, Barocka A. Effects of sleep deprivation on the limbic system and the frontal lobes in affective disorders: a study with Tc-99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res* 1991; 40: 247.
- Ebert D, Feistel H, Barocka A, Kaschka W. Increased limbic flow and total sleep deprivation in major depression with melancholia. *Psychiatry Res* 1994; 55:101.
- Ebmeier KP, Blackwood DH, Murray C, Souza V, Walker M, Dougall N, Moffoot AP, O'Carroll RE, Goodwin GM. Single-photon emission computed tomography with 99mTc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993; 33 (7): 487-495.
- Eisenberg N, Fabes RA, Miller PA, Fultz J, Shell R, Mathy RM, Reno RR. Relation of sympathy and personal distress to prosocial behavior: a multi-method study. *J Pers Soc Psychol* 1989; 57: 55-66.
- Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders, *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 735.
- Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med* 1996; 26: 975-989.
- Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'leary DA, Paykel ES, Frith CD, Dolan RJ, Sahakian BJ. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychological Medicine* 1997; 27: 931-942.

- Elliott R. The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences* 1998; 2: 447-454.
- Engel J, Kuhl DE, Phelps ME. Patterns of human local cerebral glucose metabolism during epileptic seizures. *Science* 1982; 218: 64-66.
- Falret JP. Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique, et d'un intervalle lucide plus o moins prolongué. *Bulletin de l'Académie de Médecine* 1854; 19: 382-415.
- Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, Radner H, Lechner H. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *A J N R* 1991; 12: 915.
- Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 246-251.
- Figiel GS, Krishnan KRR, Rao VP. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison of normal and bipolar subjects. *J Neuropsychiatry* 1991; 3: 18.
- Galynker II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Sersen D. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 1998; 39 (4): 608-612.
- Gastó C. Historia. En: Vieta E, Gastó C, eds. *Trastornos bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag, 1997: 9-20.
- George MS, Ring HA, Costa DC, Ell PJ, Kouris K, Jarritt PH. *Neuroactivation and neuroimaging with SPECT*. London: Springer-Verlag 1991.
- George MS, Ketter TA, Post RM. SPECT and PET imaging in mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:11(Suppl): 14-20.
- Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickler D, Kleinman JE. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1355-1362.
- Golden CJ. *Stroop color and word test*. Chicago, III: Stoelting, 1978.
- Gonzalez RG, Guimaraes AR, Sachs GS, Rosenbaum JF, Garwood M, Renshaw PF. Measurement of human brain lithium in vivo by MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 1027-1037.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Epidemiology. Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press, 1990: 157-185.
- Goodwin GM, Cavanagh JTO, Glabus MF, Kehoe RF, O'Carroll RE, Ebmeier KE. Uptake of <sup>99m</sup>Tc-exametazime shown by single photon emission computed tomography before and after lithium withdrawal in bipolar patients: associations with mania. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 426-430.
- Gray JM, Young AW, Baker WA, Curtis A, Gibson D. Impaired recognition of disgust in Huntington' disease gene carriers. *Brain* 1997;120:2029-2038.
- Gur RE, Skolnick BE, Gur RC, Caroff S, Rieger W, Obrist WD, Younkin D, Reivich M. Brain function in psychiatric disorders: II. Regional cerebral blood flow in medicated unipolar depressives. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 695.
- Gyulai L, Wicklund SW, Greenstein R, Bauer MS, Ciccione P, Whybrow PC, Zimmerman J, Kovachich G, Alves W. Measurement of tissue lithium concentration by lithium magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1161-1170.
- Gyulai L, Alavi A, Broich K, Reilley J, Ball WB, Whybrow PC. I-123 iofetamine single-photon computed emission tomography in rapid cycling bipolar disorder: a clinical study. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 152-161.
- Hamakawa H, Kato T, Shiori T, Inubushi T, Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 1999; 29(3): 639-644.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
- Hatterer JA, Kocsis JH, Stokes PE. Thyroid function in patients maintained on lithium. *Psychiatry Res*

1989; 26: 249-258.

Hauser PH, Dauphinais D, Berrettini W. Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 659.

Heath RG, Franklin DE, Walker CF, Keating JJW. Cerebellar vermal atrophy in psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 569.

Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA, Kuck J, Zisook S, Braff D, Harris J, Jeste DV. Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51 (6): 469-476.

Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc., 1981.

Hickie I. Validity of the Core: II. Neuropsychological tests. In G. Parker, D. Hadzi-Pavlovic (Eds) *Melancholia: A disorder of movement and mood*. Cambridge University Press, 1996.

Hornak J, Rolls ET, Wade D. Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 1996; 34: 247-261.

Hurwitz TA, Clark C, Murphy E, Klonoff H, Martin WR, Pate BD. Regional cerebral glucose metabolism in major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 684-688.

Husain MM, Figiel GS, Lurie SN. MRI of corpus callosum and septum pellucidum in depression. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 300.

Iacono WG, Smith GN, Moreau M, Beiser M, Fleming JAE, Lin T, Flak B. Ventricular and sulcal size at the onset of psychosis. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 820.

Ilsley JE, Moffoot AP, O'Carroll RE. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Disord* 1995; 35 (1-2): 1-9.

Ito H, Kawashima R, Shuichi A, Shuichi O, Kazunori S, Ryoui G, Masamichi K, Mitsumoto S, Fukuda H. Hypoperfusion in the Limbic System and Prefrontal Cortex in Depression: SPECT with Anatomic Standardization Technique. *J Nucl Med* 1996; 37: 410-414.

Jacoby RJ, Levy R. Computed tomography in the elderly, 3: affective disorders. *Br J Psychiatry* 1980; 153: 444.

Jeste DV, Lohr JB, Goodwin FK. Neuroanatomical studies of major affective disorders. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 444.

Johnson MH, Magaro PA. Effects of mood and severity on memory processes in depression and mania. *Psychological Bulletin* 1987; 101: 28-40.

Junque C, Barroso J. *Neuropsicología. Síntesis Psicológica*, 1994.

Kato T, Shioiri T, Takahashi S, Inubushi T. Measurement of brain phosphoinositide metabolism in bipolar patients using in vivo <sup>31</sup>P-MRS. *J Affect Disord* 1991; 22: 185.

Kato T, Takahashi S, Shiori T, Inubushi T. Brain phosphorus metabolism in depressive disorders detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 1992; 26: 223.

Kato T, Takahashi S, Shiori T, Inubushi T. Alterations in brain phosphorus metabolism in bipolar depression detected by in vivo <sup>31</sup>P and <sup>7</sup>Li magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 1993; 27: 53.

Kato T, Takahashi S, Shiori T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 1994; 31: 125.

Kato T, Kunugi H, Nanko S, Kato N. Association of bipolar disorder with the 5178 polymorphism in mitochondrial DNA. *Am J Med Genet* 2000; 3; 96(2): 182-186.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13, 261-276.

Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998; 28: 1027-1038.

- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshelman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
- Kilts CD. In vivo imaging of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lithium. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 9): 41-46.
- Klinnert MD, Emde RN, Butterfield P, Campos JJ. Social referencing: the infant's use of emotional signals from a friendly adult with mother present. *Annu Prog Child Psychiatry Child Dev* 1987; 22: 427-432.
- Kotin J, Goodwin FK. Depression during mania: Clinical observations and theoretical implications. *Am J Psychiatry* 1972; 129: 55-62.
- Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EF, Hofman PA, Derix MM, Nolen WA, Jolles J. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(4): 274-280.
- Kraepelin E. *Manic Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh, E & S Livingstone, 1921.
- Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Figiel GS, Husain MM, Shah SA, Na C, Boyko OB, McDonald WM, Nemeroff CB, Ellinwood EH. Hippocampal abnormalities in depression. *J Neuropsychiatry* 1991b;3:387
- Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Lurie SN. Pituitary size in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1991a; 72: 256.
- Krishnan KRR, Reed D, Wilson WH, Saunders WB, Ritchie JC, Nemeroff CB, Carroll BJ. RU486 in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16(6): 913-920.
- Lambert PA, Cavaz G, Borselli S, Carrel S. Action neuro-psychotrope d'un nouvel anti-épileptique: Le dépanide. *Ann Med Psychol* 1966; 1: 707-710.
- Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz GE. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry* 1997a; 154: 926-933.
- Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz EG. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 1997b; 35(11): 1437-1444.
- Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. *The International Affective Picture in Psychophysiology*, University of Florida; 1995.
- Ledesma A, Montejo AL, Llorca G. Aspectos etiopatogénicos del trastorno bipolar. XVII Reunión de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Madrid: Editorial Libro del Año, 1994: 284-291.
- León-Carrión J. *Manual de Neuropsicología humana SXXI* 1995.
- Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Berlin: Akademie-Verlag, 1957.
- Leza JC, Lizasoain I, San-Martin-Clark O, Lorenzo P. Morphine-induced changes in cerebral and cerebellar nitric oxide synthase activity. *Eur J Pharmacol* 1995; 285 (1): 95-98.
- Lieutaud J. *Synopsis Universae Praxeos Medicae*. Patavii: J. Manfre, 1777: 129-131.
- Lippman S, Manshadi M, Baldwin H, Drasin G, Rice J, Alrajeh S. Cerebellar vermis dimensions on computerized tomographic scans of schizophrenic and bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 667.
- Livingstone KE. Limbic system dysfunction induced by "kindling": its significance for psychiatry. *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain and Epilepsy* (Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodriguez JG), University Park Press, Baltimore 1977: 63.
- Loeber RT, Sherwood AR, Renshaw PF, Cohen BM, Yurgelun-Todd DA. Differences in cerebellar blood volume in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1999; 4; 37(1) :81-89.
- Lomeña F, Catafau A. Tomografía por emisión de fotón único (SPECT). En: Carrió I, Estorch M, Bernà Ll, eds. *Estudios isotópicos en medicina*. Barcelona: Springer-Vérlag Ibérica S.A. 1992; 220-226.
- Luchins DJ, Meltzer HY. Ventricular size and psychosis in affective disorder. *Biol Psychiatry* 1983; 18(10): 1197-1198.
- Luchins DJ, Lewine RRJ, Meltzer HY. Lateral ventricular size, psychopathology, and medication response in psychoses. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 29.

- Marcos T, Salamero M, Gutiérrez F, Catalán R, Gastó C, Lázaro L. Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *J Affect Disord* 1994; 32: 133-137.
- Marengo S, Coppola R, Daniel DG, Zigun JR, Weinberger DR. Regional cerebral blood flow during the Wisconsin Card Sorting Test in normal subjects studied by xenon-133 dynamic SPECT: comparison of absolute values, percent distribution values, and covariance analysis. *Psychiatry Res* 1993; 50 (3): 177-192.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Peri JM, Gastó C. ¿Se deterioran los pacientes bipolares? *Psiquiatría Biológica* 1998; 5: 67-79.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000a; 69: 2-18.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Benabarre A, Salamero M. Neuropsicología del trastorno bipolar. *Rev Psiquiatría Ed Med Barna* 2000b; 27: 202-214.
- Martínez-Arán A. Rehabilitación neuropsicológica para las disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar. *Interpsiquis* 8-2-2001b.
- Martínez-Arán A, Goodwin GM, Vieta E. The myth of the absence of cognitive dysfunctions in bipolar disorder. En: Vieta E (editor): *Bipolar Disorders: Clinical and therapeutic progress*. Panamericana, Madrid, 2001a; 49-81.
- Martínez-Arán A, Penadés R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gastó C. Executive function in remitted bipolar and schizophrenic patients and its relationship with functional outcome. *Psychoter Psychosom* 2002b; 71: 39-46.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C, Goikolea JM, Corbella B. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiol* 2002a, en prensa.
- Marzi CA. Neuropsychology of attention. In: *Handbook of Clinical and Experimental Neuropsychology*. G. Denes and L. Pizzamiglio (eds). Psychology Press, 1999.
- Massman PJ, Delis DC, Butters N, Dupont RM, Gillin JC. The subcortical dysfunction hypothesis of memory deficits in depression: neuropsychological validation in a subgroup of patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14 (5): 687-706.
- Mathew RJ, Meyer JS, Francis DJ, Semchuk JM, Mortel K, Claghorn JL. Cerebral blood flow in depression. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1449.
- McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clari A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 1997; 26: 127-137.
- McLean PD. *The triune brain in evolution: Role in paleocerebral functions*. Plenum Press, New York, 1990.
- Migliorelli R, Starkstein SE, Teson A, de Quiros G, Vazquez S, Leiguarda R, Robinson RG. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5(4): 379-383.
- Miller WR. Psychological deficit in depression. *Psychological Bulletin* 1975; 82: 238-260.
- Mineka S, Cook M. Mechanisms involved in the observational conditioning of fear. *J Exp Psychol Gen* 1993; 122: 23-38.
- Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Strahl-Bevacqua J, Manji HK. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1999; 156(12): 1902-1908.
- Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 50-54.
- Mukherjee S, Probovnik I, Sackheim H, Decina P, Lee C. Regional cerebral blood flow in a rapid-cycling bipolar patient. Poster session, annual meeting of the American Psychiatric Association, Los Angeles, May 8, 1984.
- Murashita J, Kato T, Shiori T, Inubushi T, Kato N. Altered brain energy metabolism in lithium-resistant bipolar disorder detected by photic stimulated <sup>31</sup>P-MR spectroscopy. *Psychol Med* 2000; 30(1): 107-115.



- Nagahama Y, Takayama Y, Fukuyama H, Yamauchi H, Matsuzaki S, Magata Y, Shibasaki H, Kimura J. Functional anatomy on perception of position and motion in depth. *Neuroreport* 1996; 7 (11): 1717-1721.
- Nasrallah HA, Jacoby CG, Andreasen NC. Cerebellar atrophy in schizophrenia and mania. *Lancet* 1981; 1(8229): 1102.
- Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Jacoby CG. Cerebral ventricular enlargement in young manic males: a controlled CT study. *J Affect Disord* 1982; 4: 15.
- Nasrallah HA, Olson SC, Schwarzkopf SB. Diminished brain volume in bipolar disorder. Paper presented at the Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. December 10-15, San Juan, Puerto Rico. 1990.
- Nauta WJH. The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J Psychiat Res* 1971; 8: 167.
- Norris SD, Krishnan KR, Ahearn E. Structural changes in the brain of patients with bipolar affective disorder by MRI: a review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21 (8): 1323-1337.
- O'Connell RA, Van Heertum RL, Billick SB, Gordon DJ, Gersh RJ, Masden JC. Single-photon emission computed tomography of the brain in acute mania and schizophrenia. *J Neuroimaging* 1995; 5 (2): 101-104.
- Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor, 1992.
- Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neural Psychiatry* 1937; 38: 725.
- Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 748-754.
- Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, Gonzalez-Monclus E, Setoain J. Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Res* 1994; 55(3): 131-139.
- Parellada E, Lomeña F. Neuroimagen. En E. Vieta, C. Gastó. *Trastornos Bipolares*. 1ª ed. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona 1997: 222-239.
- Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, Catarineu S, Gonzalez-Monclus E. The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry* 1998; 44 (8): 787-790.
- Parmelee AH, Sigman MD. Perinatal brain development and behavior. In: Haith M, Campos J, eds. *Biology and Infancy*. New York, NY: Raven; 1979:69-147.
- Partiot A, Pierson A, Renault B, Widlöcher D, Jouvent R. Traitement automatique de l'information, système frontal et épuisement affectif. De la clinique dimensionnelle aux processus cognitifs vers une psychobiologie des tempéraments. *Encéphale* 1994; 20: 511-519.
- Pearlson GD, Veroff AE. Computerised tomographic scan changes in manic-depressive illness. *Lancet* 1981; 2 (8244): 470.
- Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1966; (supl.): 194.
- Pettegrew JW, Keshaven MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, Allen M. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 563.
- Philpot MP, Banerejee S, Meedham-Bennett H, Costa DC, Ell PJ. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO single photon emission tomography in late life depression: a pilot study of regional cerebral blood flow at rest and during a verbal fluency task. *J Affect Disord* 1993; 28: 233.
- Pichot P. The birth of the bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 1995; 10: 1-10.
- Plenge P, Stensgaard A, Jensen HV, Thomsen C, Møllerup ET, Henriksen O. 24-Hour lithium concentration in human brain studied by Li-7 magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 511-516.

- Powell KB, Miklowitz DJ. Frontal lobe dysfunction in the affective disorders. *Clinical Psychology Review* 1994; 14: 525-546.
- Prohovnik I, Sackeim H, Decina P, Malitz S. Acute reductions of regional cerebral blood flow following electroconvulsive therapy: interactions with modality and time. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 462: 249-262.
- Redlich FC, Freedman DX. *The Theory and Practice of Psychiatry*. New York, Basic Books Inc, 1966, 533-563.
- Reider RO, Mann LS, Weinberger DR. Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizoaffective and bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 735.
- Reiman EM. PET studies of anxiety, emotion, and their disorders. Presented at the Xth annual meeting of the World Congress of Psychiatry; August 23-28, 1996; Madrid, Spain.
- Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, Yun LS, Chen K.. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry* 1997a; 154: 918-925.
- Reiman EM. The Application of Positron Emission Tomography to the Study of Normal and Pathologic Emotions. *J Clin Psychiatry* 1997b; 58(suppl 16): 4-12.
- Reitan RM. Validity of the Trailmaking Test as an indication of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 1958; 8: 271-276.
- Ribeiro SCM, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1618-1629.
- Ring H. Brain SPECT in neuropsychiatry: activation studies in health and disease. En: Costa DC, Morgan GF, Lassen NA, eds. *New trends in nuclear neurology and psychiatry*. London: John Libbey, 1993:119-131.
- Ritti A. *Traite clinique de la Folie à Double Forme*. Paris: Doin, 1883.
- Robbins TW, Joyce EM, Sahakian BJ. Neuropsychology and imaging. En Paykel ES (ed.). *Handbook of affective disorders*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Guilford Press. 1992: 289-309.
- Robins LN, Regier DA, eds. *Psychiatric disorders in America*. New York: Free Press, 1991.
- Roccatagliata G. *A History of ancient psychiatry*. New York: Greenwood Press, 1986.
- Roland PE. *Brain activation*. New York: Wiley-Liss. 1994.
- Rolls ET. The orbitofrontal cortex. [Review]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:1433-43.
- Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome DE Jr, Beck LH. A Continuous Performance Test of brain damage. *J Consult Psychology* 1956; 20: 343-350.
- Rothschild AJ, Benes F, Hebben N. Relationships between brain CT scan findings and cortisol in psychotic and nonpsychotic depressed patients. *Biol Psychiatry* 1989;26:5-65.
- Rubin E, Sackeim H, Nobler MS. Brain imaging studies of antidepressant treatments. *Psychiatr Ann* 1994; 24: 653.
- Rubin P, Holm S, Friberg L, Videbeck P, Andersen HS, Bendtsen BB, Stromso N, Larsen JK, Lassen NA, Hemmingsen R. Altered modulation of prefrontal and subcortical brain activity in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. A regional cerebral blood flow study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48 (11): 987-995.
- Rush AJ, Schlessler MA, Stokely E, Bonte FR, Altshuler KZ. Cerebral blood flow in depression and mania. *Psychopharmacol Bull* 1982; 18(3): 6.
- Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 1997; 349 (9067): 1735-1739.
- Sachs GS, Renshaw PF, Lafer B, Stoll AL, Guimaraes AR, Rosenbaum JF, Gonzalez RG. Variability of brain lithium levels during maintenance treatment. A magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 422-428.
- Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Brown RP, Apter S, Prudic J, Devanand DP, Mukherjee S.

- Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(1): 60-70.
- Sandyk R. The relationship of pineal calcification to subtypes of tardive dyskinesia in bipolar patients. In *J Neurosci* 1990; 54: 307.
- Sarikaya A, Karasin E, Cermik TF, Abay E, Berkarda S. Evaluation of dysthymic disorder with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime brain single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 260-264.
- Sax KJ, Strakowsky SM, Keck PE, McElsroy SL, West SA, Tanton SP. Symptom correlates of attentional improvement following hospitalization for a first episode of affective psychosis. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 784-786.
- Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, DelBello MP, Keck PE, Hawkins JM. Frontosubcortical Neuroanatomy and the Continuous Performance Test in Mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 139-141.
- Schade JP, van Groenigen WB. Structural organization of the human cerebral cortex. *Acta Anatomica* 1961; 47: 74-111.
- Schlegel S, Kretzschmar K. Computed tomography in affective disorders I: ventricular and sulcal measurements. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 4-14.
- Schou M. Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 9-13.
- Scott ML, Golden CJ, Ruedrich SL, Bishop RJ. Ventricular enlargement in major depression. *Psychiatry Res* 1983; 8: 91-93.
- Sharma R, Venkatasubramanian PN, Bárány M, Davis JM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in schizophrenic and affective patients. *Schizophr Res* 1992; 8: 43.
- Sheppard G, Gruzelier J, Manchanda R, Hirsch SR, Wise R, Frackowiak R, Jones T. <sup>15</sup>O positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. *Lancet* 1983; 2 (8365-66): 1448-1452.
- Shima S, Shikano T, Kitamura T, Masuda Y, Tsukumo T, Kanba S, Asai M. Depression and ventricular enlargement. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70: 275-277.
- Silfverskiöld P, Gustafson L, Johanson N, Risberg J. Regional cerebral blood flow related to the effect of electroconvulsive therapy in depression. In: Obiols J, Ballús C, González-Monclús E, Pujol J (eds). *Biological Psychiatry Today*. Elsevier, Amsterdam 1979.
- Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 1997; 31 (4): 393-432.
- Soares JC, Boada F, Keshavan MS. Brain lithium measurements with (7)Li magnetic resonance spectroscopy (MRS): a literature review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10(3): 151-158.
- Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Clinical criteria for psychiatric diagnosis, in *Psychiatric Diagnosis: Exploration of Biological Predictors*. Edited by Akiskal H, Webb W. New York, Spectrum, 1978a, 61-73.
- Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978b; 35: 773-782.
- Sprengelmeyer R, Young AW, Calder AJ, Karnat A, Lange H, Homberg V. Loss of disgust: perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain* 1996; 119: 1647-1665.
- Steinberg JL, Devous MD Sr, Moeller FG, Paulman RG, Raese JD, Gregory RR. Cerebellar blood flow in schizophrenic patients and normal control subjects. *Psychiatry Res* 1995; 61 (1): 15-31.
- Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 602.
- Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(3):254-60.
- Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil KM, Sax KW. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 148-164.
- Swayze VW 2nd, Andreasen NC, Alliger RJ. Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder.

Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 1057.

Swayze VW 2nd, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC. Subcortical and temporal structures in affective disorders and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1992;31:221-240.

Tam W-CC, Sewell KW, Deng HC. Information processing in schizophrenia and bipolar disorder: a discriminant analysis. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186: 597-603.

Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphas LD, Chase TN, Carpenter WT. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (7): 522-530.

Tanaka Y, Hazama H, Fukuhara T. Computerized tomography of the brain in manic-depressive patients-a controlled study. *Folia Psychiatr Neurol* 1982; 36: 137.

Targum SD, Rosen LN, DeLisi LE, Weinberger DR, Citrin CM. Cerebral ventricular size in major depressive disorder: association with delusional symptoms. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 329-336.

Taylor MA, Abrams R. Cognitive dysfunction in mania. *Compr Psychiatry* 1986; 27 (3): 186-191.

Teaton 1981 test Wisconsin Card Sorting Test –

Thomas J, Raoux N, Everett J, Dantchev N, Widlocher D. Le déficit de l'attention sélective et son évolution au cours de la dépression. *Encéphale* 1997; 23: 108-112.

Thomas P, Vaiva G, Samaille E, Maron M, Alaix C, Steinling M, Goudemand M. Cerebral blood flow in major depression and dysthymia. *J Affect Disord* 1993; 29: 235.

Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet D, Féline A. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 1995; 25: 79-85.

Tutus A, Simsek A, Sofuoglu S, Nardali M, Kugu N, Karaaslan F, Gönül AS. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by single emission computed tomography in depressive disorders: comparison of unipolar vs. Bipolar subtypes. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section* 1998; 83: 169-177.

Uytdenhoef P, Portelange P, Jacquy J, Charles G, Linkowski P, Mendlewicz J. Regional cerebral blood flow and lateralized hemispheric dysfunction in depression. *Br J Psychiatry* 1983; 143:128.

Valdés M. La confusión de los psiquiatras. Ed Espaxs. Barcelona, 1974.

Valdés M. Tolerancia al estrés, fracaso adaptativo y cardiopatía isquémica: mecanismos psicobiológicos implicados. En Valdés M, de Flores T, Garcia S. *Estrés y cardiopatía coronaria*. Ed Alamex. Barcelona, 1988.

Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 41-46.

Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Mintz J. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999, 46: 525-531.

Vieta E, Benabarre A, Colom F, Gastó C, Nieto E, Otero A, Vallejo J. Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185 (6): 407-409.

Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A. La malaltia de les emocions: el trastorn bipolar. Barcelona, Ed. Columna, 1999a.

Vieta E, Martínez-Arán A. Presente y futuro de la investigación en el trastorno bipolar. En: González-Pinto A, Gutiérrez M, Ezcurra J (eds.). Madrid, Aula Médica, 1999b; 207-217.

Vieta E, Gastó C, Escobar R. Treatment of dysphoric mania with risperidone. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1995; 10: 491-492.

Vieta E, Nieto E, Gastó C, Cirera E. Serious suicide attempts in affective patients. *J Affect Disord* 1992; 24:147-152.

Vieta E, Nieto E, Gastó C. La psicopatología bipolar en la nosología psiquiátrica. *Rev Psiquiatr Fac Med Barc* 1993; 20: 23-33.

- Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A. Chronicity, milder forms, and cognitive impairment in bipolar disorders. En: May M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sutorius N (editores): *Bipolar Disorder. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry*, Vol 5. Chuschester, Wiley, 2002.
- Volk SA, Kaendler SH, Hertel A, Maul FD, Manoocheri R, Weber R, Georgi K, Pflug B, Hör G. Can response to partial sleep deprivation in depressed patients be predicted by regional changes of cerebral blood flow?. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section* 1997; 75: 67-74.
- Volkow ND, Brodie JD, Wolf AP, Angrist B, Russell J, Cancro R. Brain metabolism in patients with schizophrenia before and after acute neuroleptic administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49 (10): 1199-1202.
- Waddington JL, Brown K, O'Neill J, McLeon P, Kinsella A. Cognitive impairment, clinical course and treatment history in out-patients with bipolar affective disorder: relationship to tardive dyskinesia. *Psychol Med* 1989; 19: 897-902.
- Wechsler D. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. The Psychological Corporation, New York 1981.
- Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*. The Psychological Corporation, New York 1984.
- Weinberger DR, DeLisi LE, Perman GP. Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 778.
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43 (2): 114-124.
- Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(7): 609-615.
- Weinberger DR. On the plausibility of "the neurodevelopmental hypothesis" of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14 (3 Suppl): 1S-11S.
- Weingartner H, Cohen RM, Murphy DL, Martello J, Gerdt C. Cognitive processes in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 42-47.
- Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 1998; 18: 411-418.
- Winokur G, Clayton P, Reich T. *Manic-Depressive Illness*. St Louis: C.V. Mosby Company, 1969.
- Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 15; 47(6): 475-481.
- Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E, Janowsky D. Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord* 1987; 13 (1): 83-92.
- Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (12): 959-965.
- Wong DF, Wagner HN Jr, Pearlson G, Dannals RF, Links JM, Ravert HT, Wilson AA, Suneja S, Bjorrvinssen E, Kuhar MJ, Tune L. Dopamine receptor binding of C-11-3-N-methylspiperone in the caudate in schizophrenia and bipolar disorder: a preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 595-598.
- Wu JC, Buchsbaum MS, Johnson JC, Hershey TG, Wagner EA, Teng C, Lottenberg S. Magnetic resonance and positron emission tomography imaging of the corpus callosum: size, shape and metabolic rate in unipolar depression. *J Affect Disord* 1993; 28: 15.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Brit J Psychiat* 1978; 133: 429-435.
- Young RC, Nambudiri DE, Jain H, de Asis JM, Alexopoulos GS. Brain computed tomography in geriatric manic disorder. *Biol Psychiatry* 1999;15;45(8): 1063-1065.
- Zubenko GS, Sullivan P, Nelson JP. Brain imaging abnormalities in mental disorders of late life. *Arch Neurol* 1990; 47: 1107.



**PROYECTO DE TESIS DOCTORAL**

**- ANEXOS -**

**ESTUDIO DE LOS CAMBIOS REGIONALES  
EN EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL  
MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN  
DE FOTÓN SIMPLE Y SU CORRELACIÓN  
NEUROPSICOLÓGICA EN EL  
TRASTORNO BIPOLAR**

DEPARTAMENT DE PSIQUIATRIA I PSICOBIOLOGIA CLÍNICA  
UNITAT DE PSIQUIATRIA I PSICOLOGIA MÈDICA.  
FACULTAT DE MEDICINA  
**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**DOCTORANDO**  
ANTONIO BENABARRE HERNÁNDEZ

**DIRECTORES DE TESIS**  
Dr. EDUARD VIETA I PASCUAL  
Prof. MANUEL VALDÉS MIYAR

**PROGRAMA DE DOCTORADO**

RECERCA I CLÍNICA DELS TRASTORNS MENTALS  
*BIENNI 1998-2000*

## **12. ANEXOS**

### ***12.1. ANEXO I: ESCALAS DE EVALUACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA***



12.1.1. Entrevista Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)

### 12.1.2. Escala Global Assessment Functioning (GAF)

### 12.1.3. Escala Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)

#### 12.1.4. Escala de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

#### 12.1.5. Escala Young Mania Rating Scale (YMRS)

12.1.6. Test Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS): subtests de vocabulario y de dígitos

12.1.7. Test de fluencia verbal FAS de COWAT (Controlled Oral Word Association Test)

#### 12.1.8. Test Wisconsin Card Sorting Test (WCST)



### 12.1.9. Test de Stroop

12.1.10. Test de trazos (Trail Making Test) (TMT)

12.1.11. Test de aprendizaje verbal de California (CVLT)

12.1.12. Escala de memoria de Wechsler (WMS): subtests de memoria lógica y reproducción visual