

## Neurobiología del trastorno bipolar.

*Dra. Ana Leticia Palacio*

Respecto de la etiopatogenia del Trastorno Bipolar , debemos considerar los factores genéticos como indiscutibles y los factores ambientales , que determinan en su conjunto una marcada vulnerabilidad al stress .

Las anomalías a nivel de la expresión génica subyacen a los desórdenes neurobiológicos a nivel molecular y los factores ambientales , junto a una vulnerabilidad particular detonan o no dichas anomalías.

Es una enfermedad episódica, similar en este caso a lo que es la epilepsia y las migrañas, con lo cual se ha intentado equiparar el mecanismo fisiopatológico de estas enfermedades al TB (teorías del Kindling y fenómenos de sensibilización)

Es sabido que las manifestaciones clínicas de dicha enfermedad son variables (tipos clínicos o fenotipos) y por lo tanto no se han podido determinar aún con claridad cómo se produce la interacción de los factores constitucionales genéticos con los ambientales.

Las alteraciones que se producen en el trastorno bipolar , tanto en el comportamiento como en las manifestaciones fisiológicas son complejas y se producen cambios profundos en la afectividad , alteraciones del sistema vegetativo y psicomotor.

Sí se vio que los circuitos que conectan el sistema límbico-estriado-frontocortical están implicados., siendo los neurotransmisores intervinientes en dichos circuitos la acetilcolina, las catecolaminas y la serotonina.

Se postula que en el TB habría una disregulación en el funcionamiento y señalización del sistema monoaminérgico y una disfunción en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal . Recordemos que el sistema límbico regula el sueño, el apetito, la función sexual, el funcionamiento neuroendócrino y las emociones (ira, miedo) y que clínicamente los pacientes con TB tienen afectadas dichas funciones.

Con respecto a la hipótesis monoaminérgica y otros NT se vio:

1-NORADRENALINA: Un aumento de la Noradrenalina en la manía y una disminución en la depresión. Alteraciones del sueño moduladas por la NA

2-DOPAMINA : se vio aumentada en el area mesolímbica en los episodios maníacos y disminuía en la depresión. Recordemos que uno de los roles fundamentales de la DA en mesoaccumbens es en la motivación. En estudios funcionales (PET-SPECT) se vio una disminución en la densidad de receptores D1 en corteza frontal y un aumento de los D2 en ganglios basales.

3- SEROTONINA : en pacientes con impulsividad e intentos de suicidio se encuentra disminuía. En la manía los hallazgos son contradictorios. Modificaciones en el sueño estaría dismoduladas.

4- ACETILCOLINA: se encarga de inhibir el tono noradrenérgico (excitatorio) , por lo tanto se encuentra disminuía en la manía y aumentada en la depresión.

5- GABA: Se constató también una hipofunción GABAérgica tanto en depresión como en manía.

6-GLUTAMATO: se vio una activación de la vía del Glutamato a nivel cortico-límbico

*-Eje Hipotálamo-hipofiso-adrenal:* se evidenció un incremento de la actividad en dicho eje, tanto para la depresión bipolar como para la manía mixta y resultados menos consistentes para la manía clásica.

Recordemos que el stress crónico lleva a un incremento en la liberación de glucocorticoides por un incremento del CRF (factor liberador de corticotrofina), lo cual lleva a la excitotoxicidad con incremento de la liberación de glutamato, atrofia y muerte celular a nivel hipocampal. Las modificaciones en la señalización intracelular, a largo plazo modifican la neuroplasticidad.

Los estudios por RMN cerebral evidenciaron una reducción del volumen de la Corteza Cingulada Anterior (CCA). Se sabe que esta región contiene abundantes receptores a glucocorticoides que intervendrían en el apagado del eje HHA, en especial en situaciones de stress. La disfunción en esta zona determinaría síntomas asociados a la depresión (disminución de la motivación y la capacidad para experimentar placer) y a la manía (aumento de la capacidad para experimentar placer y aumento de la motivación),

Todo esto, en su correlato anatomopatológico, evidenció en pacientes con trastorno bipolar una reducción del volumen de la corteza prefrontal orbital y media, estriado ventral e hipocampo y un ensanchamiento del III ventrículo. Se ha visto además en estudio neuropatológicos una anormal reducción del volumen cortical, el número de células gliales y de densidad neuronal a nivel de corteza prefrontal subgenual, orbital y dorsal anterolateral

Los estudios funcionales cerebrales, PET han demostrado que en el caso de la manía se encuentra un aumento del metabolismo a nivel del giro frontal inferior derecho, del giro temporal medio derecho y giro orbitario izquierdo. También una disminución del metabolismo en giro singular derecho, giro frontal medio derecho y lóbulo parietal inferior izquierdo.

#### Bibliografía:

- 1- The American Journal of Psychiatry, Ed. Argentina. Vol 3-Nº2, 2012.
- 2- Special Article "The underlying neurobiology of bipolar disorder". World Psychiatry 2:3 – Oct. 2003.
- 3- Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia. Vol III. Trastornos del estado de ánimo. Trastornos psiquiátricos y cognitivos en la epilepsia. Cap.1: Neurobiología y endofenotipos de los trastornos bipolares. Luis M. Zieher 2011
- 4- Estabilizadores del humor. Stahl Ilustrados. Stephen M. Stahl. 2009.
- 5- Manual de Psicofarmacoterapia. Cap. 6 Estabilizadores del humor. José M. Cámara Teruel. Carlos Cañete Nicolás. Fernando Dualde Beltrán. 2006.