

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DEPARTAMENTO DE SALUD MENTAL**

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA
“Dr. Ramón de la Fuente”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA**

**CARACTERÍSTICAS MICROESTRUCTURALES DE LA SUSTANCIA
BLANCA POR IMAGEN CON TENSOR DE DIFUSIÓN EN PACIENTES CON
TRASTORNO BIPOLAR Y SUS FAMILIARES EN PRIMER GRADO NO
AFECTADOS.**

**PRESENTA: DR. FRANCISCO ROMO NAVA
ASESOR TEÓRICO: DRA. DORIS GUTIERREZ MORA
ASESOR METODOLÓGICO: DR. JORGE GONZÁLEZ OLVERA
CO ASESOR: M. EN C. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CARACTERÍSTICAS MICROESTRUCTURALES DE LA SUSTANCIA
BLANCA POR IMAGEN CON TENSOR DE DIFUSIÓN EN PACIENTES CON
TRASTORNO BIPOLAR Y SUS FAMILIARES EN PRIMER GRADO NO
AFECTADOS.**

PRESENTA:

DR. FRANCISCO ROMO NAVA

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA “DR. RAMON DE LA FUENTE”

ASESOR TEÓRICO:

DRA. DORIS GUTIÉRREZ MORA

COORDINADORA CLÍNICA DE TRASTORNO BIPOLAR INPRF

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. JORGE GONZÁLEZ OLVERA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA INPRF.

CO- ASESOR:

M. EN C. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO

DEPARTAMENTO DE IMÁGENES CEREBRALES INPRF

Dedicatoria

A mi Familia:

A mi Padre faro en tempestades... A mi madre hombro y cariño... A mis hermanas, justa arena y cálida compañía en el globo...

Gracias por estar siempre ahí.

A mis amigos:

Fernando, Rodrigo, Javier, Muñiz y Tiwi, Jessica, Lucía, María José, Zermeño y Sofía, Iliana, Víctor, Hugo, Gamba, Piero, Billy, Ingrid, Chespi, Vicente, Emanuel...

Contar con su amistad ha sido un privilegio.

Agradecimientos

**A mi maestra Doris Gutiérrez, por su enseñanza, perenne estímulo y confianza;
Todo mi respeto y admiración.**

Al Dr. Jorge González Olvera por la orientación y tiempo invertido en el proyecto.

A Sarael Alcauter por su tiempo, interés genuino y apoyo, sin el cuál no hubiera sido posible este proyecto.

Al departamento de imágenes cerebrales: Dra. María de Lourdes Martínez y Dr. Roger Carrillo, por haber colaborado de forma muy importante en la realización de este estudio.

A mis compañeros Residentes con quienes compartir esta etapa de formación ha sido un honor.

A la Dra. Claudia Becerra y Dra. Adriana Díaz por su amistad, y colaborar en este estudio.

A los médicos adscritos que me han enseñado los matices de la Psiquiatría; Dra. Ontiveros, Dr. Muñoz, Juan José Cervantes y Lino.

A las autoridades del INPRF al conceder los recursos para poder llevar a cabo este proyecto, y por estos cuatro años de formación en la ciencia del ser humano.

A la Facultad de Medicina UASLP, tatuaje de ciencia y humanismo.

A Sabina.

INDICE

1.- Introducción.....	3
2.- Antecedentes.....	6
2.2.- La corteza orbitofrontal en trastornos afectivos.....	7
2.3.- La naturaleza familiar del trastorno bipolar.....	9
2.4.- La imagen con tensor de difusión por RM.....	11
2.5.- La imagen con tensor de difusión por RM en TBP.....	13
3.- Justificación y planteamiento del problema.....	17
4.- Objetivos.....	19
5.- Hipótesis.....	19
6.- Métodos.....	20
6.1.- Diseño del estudio.....	20
6.2.- Participantes.....	20
6.3.- Criterios de inclusión grupo TBPI.....	21
6.4.- Criterios de exclusión grupo TBPI.....	21
6.5.-Criterios de inclusión grupo FPGNA.....	22
6.6.- Criterios de exclusión grupo FPGNA.....	22
6.7.- Criterios de inclusión grupo control.....	22
6.8.- Criterios de exclusión grupo control.....	23
6.9.- Variables por grupo.....	23
6.10.- Entrevistas y Escalas utilizadas.....	26
6.11.- Neuroimagen.....	28

6.12.- Análisis estadístico.....	29
7.- Resultados.....	31
8.- Discusión.....	34
9.- Conclusiones.....	39
10.- Anexos.....	41
10.1.- Carpetas cero.....	42
10.2.- Consentimientos informados.....	48
10.3.- Figuras.....	53
10.4.- Tablas.....	55
10.5.- Gráficas.....	57
11.- Bibliografía.....	72

RESÚMEN.-

Introducción.

El trastorno bipolar (TBP) es un padecimiento complejo, cuya neurobiología apenas comenzamos a comprender. La neuroimagen en los últimos años ha aportado nuevos conocimientos sobre la fisiopatología del TBP.

Existe evidencia de alteraciones en el SNC compartidas entre pacientes bipolares y sus familiares en primer grado no afectados (FPGNA). La imagen con tensor de difusión por resonancia magnética (TD) es una novedosa herramienta para el estudio de las características microestructurales de la sustancia blanca en el TBP.

Objetivos. En este trabajo de investigación utilizamos la imagen por TD para obtener y comparar los valores de anisotropía fraccional (AF) y coeficiente aparente de difusión (CAD) en un grupo de pacientes TBPI, un grupo de FPGNA y otro control, así como establecer correlaciones de estos valores con variables clínicas y demográficas del grupo TBP.

Método. Se realizaron secuencias de TD a 5 pacientes con diagnóstico de TBPI, 4 FPGNA y 5 sujetos control para obtener valores de AF y CAD en regiones de interés localizadas en las regiones orbitofrontales y rodilla del cuerpo calloso de los participantes.

Resultados. Se encontró por medio de la prueba de kruskal- wallis una diferencia significativa entre grupos para los valores de CAD de la región S3 derecha ($\chi^2=7.491$, $gl=2$, $p= .024$). El grupo con mayores valores de CAD fue el de TBP (CAD=0.8775), seguido por el grupo control (CAD= 0.8073) y el grupo FPGNA (CAD=0.8073). Utilizando U de Mann- Whitney se encontró diferencia entre el grupo TBP y control en los valores de AF en la región S2 izquierda ($p=.028$), en valores de CAD en la región S3 derecha ($p=.047$), y el valor total de valores de AF ($p=.047$). Al realizar la comparación entre el grupo TBP y FPGNA, se encontró diferencia significativa para el valor de CAD en la región S3 derecha ($p=.014$), así como para el valor total de todas las regiones de CAD ($p=.027$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y FPGNA para ninguna de las regiones de interés.

En el grupo TBP, se encontró una relación lineal directamente proporcional y significativa entre los valores de AF en la región S1 izquierda y el tiempo transcurrido desde que inicio el padecimiento hasta recibir tratamiento por primera vez ($r=.989$, $p=.001$). Se obtuvieron correlaciones significativas entre los valores de AF y CAD algunas de las RI estudiadas y el tiempo que han sido utilizados benzodiazepinas y ácido valproico. No existieron relaciones significativas en el caso del litio.

Conclusiones. Este es el primer estudio con TD en TBP donde se estudia a FPGNA de pacientes con TBPI. En este estudio se obtuvieron diferencias entre los valores de AF y CAD entre grupos de subregiones orbitofrontales de estudio, que muestran semejanzas y diferencias en la microestructura de la sustancia blanca entre los grupos TBP, FPGNA y control. Los resultados obtenidos son congruentes con las teorías actuales que implican a las regiones orbitofrontales en el TBP. Los resultados también indican una relación entre las características microestructurales de la sustancia blanca y el tiempo de uso de medicamentos como benzodiazepinas y ácido valproico. Esta información es congruente con evidencia previa de efectos neurotróficos de estos psicotrópicos.

1.- INTRODUCCIÓN.-

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el trastorno bipolar se encuentra entre los 10 padecimientos más incapacitantes que afectan a la humanidad. Los estimados de prevalencia sugieren que alrededor de 1.5- 3.0% de la población general desarrollará trastorno bipolar (TBP).[1]

Las frecuentes recaídas y el curso crónico de la enfermedad resultan en un mayor uso de los servicios médicos en hospitalización y consulta externa, así como en altos costos de la terapia para estabilización del estado de ánimo. El diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de las entidades que comprenden los trastornos afectivos reducen significativamente los costos, disminuyen el sufrimiento y mejoran la funcionalidad de los que lo padecen y sus familias. [2]

El trastorno bipolar magnifica experiencias humanas comunes fuera de proporción. Entre sus síntomas se encuentran exageraciones de la tristeza y alegría normal, alteraciones del pensamiento, irritabilidad e ira, psicosis, y patrones perturbados de energía y sueño. En sus diversas formas afecta a un número variable de personas dependiendo de como se define el padecimiento. [3]

Actualmente el diagnóstico de los trastornos afectivos se realiza a través de la clínica, en base a clasificaciones categóricas como el DSM IV TR. [4] Estos criterios son útiles para poder llegar a acuerdos, realizar investigaciones, establecer pronósticos y tratamientos. A pesar de su utilidad, en la clínica se ha

observado que la presentación de los trastornos afectivos es muy heterogénea y no siempre se pueden encuadrar en las clasificaciones actuales.

En base al incremento del conocimiento de los sustratos neurobiológicos de los trastornos afectivos, se han ido obteniendo pistas para un mejor entendimiento de padecimientos tan complejos como aquellos que conforman el espectro bipolar. Sabemos ahora que para poder aspirar a comprender este fenómeno, es necesario conceptualizar las bases del funcionamiento afectivo y los trastornos relacionados a diferentes niveles; genético, celular, de sistemas neuronales y de conducta. Askland y Parsons (2006) publicaron una propuesta de modelo para la clasificación de los trastornos afectivos considerando estos niveles. El modelo propone que: 1) De los más de 10, 000 genes expresados neuronalmente, la mayor parte de los relacionados a los trastornos afectivos pueden ser subdivididos en dos clases de genes funcionalmente definidas; la neuroeléctrica y la neuroquímica; 2) Cada clase está compuesta de múltiples genes en diferentes loci, que confieren heterogeneidad alélica, de locus y de rasgo a nivel de población; 3) Los complementos proteómicos de cada clase de gen determina el eje celular de funcionamiento, que interaccionan para determinar el funcionamiento integrado de las neuronas afectivas primarias; 4) La coordinación interneuronal mantiene redes neurales que son relevantes para el funcionamiento afectivo (ej. Dopaminérgicas, noradrenérgicas, serotoninérgicas); 5) Estas redes y su interacción coordinada, concentrada en el tallo cerebral y las regiones límbicas, comprenden el sistema afectivo primario; 6) La coordinación y regulación por sistemas secundarios (ej. Glutamatérgico, Gabaérgico) y neuroendocrinos crean el sustrato neurobiológico final de la fisiopatología del estado conductual, y los rasgos

afectivos longitudinalmente manifiestos de tonicidad y rango que interactúan para determinar el nivel individual de expresión de los subtipos fenomenológicos; tal que 7) cada individuo afectado expresa una alteración molecular única en una o ambas clases de genes funcionalmente definidos , que; de acuerdo al tipo y la dirección de las alteraciones, determina efectos predecibles celulares y a nivel de sistemas que finalmente tienen como resultado la patología afectiva. [5]

Este esquema de pensamiento respecto a los trastornos que conforman el espectro bipolar, dibuja el esqueleto sobre el cuál será necesario construir para dar forma definitiva al conjunto de padecimientos que han acompañado a la especie humana a lo largo de su proceso evolutivo, y que actualmente conocemos como espectro bipolar.

La neuroimagen es una de las herramientas de estudio que mas ha aportado en los últimos años al entendimiento de las alteraciones subyacentes al fenotipo bipolar.

Este protocolo de investigación describe una de las técnicas de neuroimagen de mas reciente aparición para el estudio de los padecimientos mentales; La imagen con tensor de difusión por resonancia magnética (TD). Utilizamos esta técnica para estudiar las características microestructurales de la sustancia blanca en la región orbitofrontal y rodilla del cuerpo calloso (regiones previamente implicadas en el TBP) de pacientes con trastorno bipolar, sus familiares en primer grado no afectados (FPGNA) y un grupo control. Discutimos además los resultados obtenidos y sus implicaciones para futuras investigaciones.

2.- ANTECEDENTES.-

En los últimos 15 años el mejoramiento de las técnicas de neuroimagen, particularmente la tomografía por emisión de positrones, la resonancia magnética (RM), la espectroscopía por resonancia magnética (ERM), la resonancia magnética funcional (RMf) y más recientemente la imagen por resonancia magnética con tensor de difusión (TD), han generado una proliferación de estudios que han intentado clarificar los sustratos neuronales de padecimientos como el trastorno bipolar.

Las alteraciones descritas especialmente en RM han reportado cambios cerebrales estructurales, químicos, y funcionales que proveen posibles pistas para los mecanismos neurofisiológicos del padecimiento. [6, 7]

A pesar de ser un trastorno común e importante, las bases neurofisiológicas son desconocidas. Estudios anatómicos en humanos han mostrado que las regiones de la corteza prefrontal, estriado ventral, regiones del subículo y amígdala involucradas en funciones visceromotoras, también tienen extensas y recíprocas conexiones monosinápticas con áreas en la corteza orbitofrontal, cíngulo posterior y temporal superior. Estas observaciones anatómicas convergen con información neurofisiológica obtenida de estudios de neuroimagen realizados en varios estados emocionales sugiriendo que estas áreas juegan un papel importante en la modulación de la conducta emocional.

[8]

2.2.- La corteza orbitofrontal en trastornos afectivos.-

La COF consiste en las regiones más ventrales de la corteza prefrontal, extendiéndose de la sustancia perforada anterior, posteriormente, al polo frontal en su límite anterior. La COF está implicada en funciones como el control de impulsos, la asociación estímulo- recompensa, comportamiento guiado por recompensa y regulación afectiva.[9]

Los trastornos afectivos como el TDM y TBP, comparten síntomas como; 1) Alteraciones en procesamiento de incentivos y recompensa; 2) Alteración de la modulación de la ansiedad y preocupación, manifiestas por ansiedad generalizada, ataques de pánico, y ansiedad social, así como hipersensibilidad a retroalimentación negativa; 3) Inflexibilidad de pensamiento y conducta en asociación a contingencias de reforzamiento cambiante, que aparecen como rumiación de pensamientos de autorreproche, pesimismo y culpa, así como inercia a iniciar el comportamiento dirigido a metas; 4) Integración alterada de información sensorial y social; 5) Alteración en atención y memoria; 6) Alteraciones viscerales (apetito, sueño, endocrinas y autonómicas...) . Estos complejos de síntomas involucran dominios funcionales mediados en parte por la corteza orbitofrontal, sugiriendo que una disfunción en los circuitos neuronales que involucran a la corteza orbitofrontal juega un papel importante en la fisiopatología de los trastornos afectivos. [10]

Estudios post mortem de las regiones caudales de la corteza orbitofrontal han mostrado disminución en el tamaño neuronal en la capa 1 (21%, $P=0.0007$) y una tendencia a disminución en la capa 5 (20%, $p=0.05$) de los pacientes con TBPI ($n= 15$) vs. un grupo de pacientes con diagnóstico de TDM ($n=15$) , con

esquizofrenia (n=15) y otro grupo control (n=15). En este mismo estudio se logró documentar un efecto de interacción entre hemisferio cerebral y grupo en el tamaño neuronal de la capa 3 ($p=0.001$), con evidencia de disminución del tamaño neuronal de la capa 3 en TDM (30%, $p < 0.001$). No se encontró diferencia entre los grupos para el tamaño de células gliales, o para diferencias en la densidad neuronal y células gliales. [11]

Se ha reportado también por medio de morfometría basada en voxel una disminución del volumen de la sustancia gris de la corteza orbitofrontal en un grupo de adolescentes con TBP comparados con un grupo de controles. [12]

Kronhaus y cols, examinaron la relación entre anomalías funcionales, alteraciones en el desempeño de pruebas de inhibición (Stroop), y la severidad de los síntomas depresivos en pacientes bipolares eutímicos o con síntomas subsindromáticos depresivos (n=10) vs. un grupo control (n=11). Los pacientes TBP encontraron una desactivación relativa en la corteza prefrontal orbital y medial. Los puntajes en depresión mostraron tendencia hacia una correlación negativa con la magnitud de la desactivación de la corteza orbitofrontal en el grupo TBP. [13]

En algunos estudios de RMf se ha documentado una atenuación del funcionamiento de la COF durante los episodios de manía. [14-16]

Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que la red neuronal asociada con el procesamiento afectivo puede estar alterada en el trastorno bipolar. Esta red, que incluye a la corteza prefrontal (corteza prefrontal dorsolateral y cíngulo anterior), amígdala y estriado, es compleja y el entendimiento de cómo funciona aún en individuos sanos es limitada. Existe

evidencia de alteraciones estructurales y funcionales de la COF en pacientes con trastornos afectivos.

2.3.- La naturaleza familiar del trastorno bipolar.-

La naturaleza familiar del TBP ha sido evidenciada en numerosos estudios. Estos estudios han indicado que aproximadamente el 7% de los familiares en primer grado (FPG) de personas con TBP tienen también TBP. Dada la prevalencia en la población general de aproximadamente 1% para el TBP, esto indica un aumento de siete veces el riesgo de padecer TBP para un FPG. Estos datos también han indicado un aumento de dos veces el riesgo para padecer trastorno depresivo mayor unipolar (TDM) en FPG de pacientes con TBP. [17] Otras entidades dentro del espectro bipolar también son más frecuentes en FPG de probandos con TBP. [18, 19]

El modelo poligénico cuantitativo multiumbral propuesto por Kelsoe [17] permite asumir que además de los fenotipos observables en el espectro bipolar, también se comparten algunas de las alteraciones funcionales y estructurales del SNC que se han documentado en el espectro bipolar.

Los FPGNA de pacientes con TBP han mostrado déficit en el funcionamiento ejecutivo. Otros autores han reportado alteraciones particularmente en el puntaje de interferencia de la prueba de inhibición (Stroop). Esta tarea es una buena medida de la flexibilidad y habilidad para cambiar las demandas mientras se suprime la respuesta habitual a favor de otra inusual.[20] La habilidad verbal, la velocidad de procesamiento psicomotor y funcionamiento

ejecutivo parecen tener un importante componente genético entre las familias con TBP. Particularmente se ha encontrado que los pacientes con TBP y sus FPGNA comparten las alteraciones en funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento verbal. [21, 22]

Los gemelos discordantes para un trastorno unipolar han mostrado un desempeño mas bajo en casi todas las medidas de función cognoscitiva. Los gemelos sanos discordantes para trastorno bipolar han mostrado un desempeño mas bajo para pruebas de memoria de trabajo y episódica. Aquellos gemelos monocigotos con alto riesgo mostraron una alteración significativa en el desempeño para atención selectiva y sostenida, función ejecutiva, procesamiento de lenguaje, y memoria de trabajo y declarativa. Los gemelos dicigotos en alto riesgo para TBP presentaron una disminución significativa solo en el procesamiento de lenguaje y memoria episódica. [23]

Algunos estudios han reportado cómo algunas alteraciones en la sustancia blanca entre gemelos no concordantes con el TBP son compartidas. Se ha documentado por ejemplo, una disminución en el volumen de la sustancia blanca del hemisferio izquierdo en el grupo de gemelos con TBP y co- gemelos comparados con controles. [24] En una búsqueda por encontrar endofenotipos específicos y genéricos en esquizofrenia y trastorno bipolar por medio de un análisis estructural volumétrico por RM, se encontró que la disminución en el volumen de la sustancia blanca en regiones frontal izquierda y temporoparietales pudieran ser endofenotipos genéricos para ambos padecimientos.[25]

2.4.- La imagen con tensor de difusión por resonancia magnética.-

Los principios básicos del TD se introdujeron a mediados de 1980, cuando se combinaron los principios de la imagen con RM con aquellos que previamente se habían introducido para codificar los efectos de la difusión molecular en la señal de RM por medio de utilizar gradientes de pulso de campos magnéticos bipolares. La imagen de resonancia magnética con TD fue introducida en 1994 por Basser. [26]

La imagen con TD es una técnica que nos brinda la oportunidad de cuantificar la difusión de las moléculas de agua en el tejido cerebral. Está basada en el fenómeno de difusión de agua conocido como el movimiento Browniano. [27] Ahora se sabe que el movimiento molecular está afectado por las propiedades del medio en el que ocurre, y que la difusión en los tejidos biológicos refleja la estructura y arquitectura de éstos a nivel microscópico.

La difusión igual o isotrópica ocurre cuando un medio no restringe el movimiento molecular, como debería ser el caso para el líquido cefalorraquídeo, donde una molécula de agua tendría la misma posibilidad de difundirse hacia cualquier dirección. La difusión alterada o anisotrópica vista en películas de polímeros o cristales, o en los tractos de materia blanca del sistema nervioso central (SNC), no es igual en todas las direcciones. Las medidas obtenibles por TD permiten cuantificar las propiedades de difusión y consecuentemente obtener la descripción espacial del medio en estudio. (Figura 1)

Tomando ventaja del hecho de que la difusión no es uniforme en el cerebro, se puede utilizar la imagen con tensor de difusión para evaluar las características microestructurales del tejido. La técnica es especialmente útil en el estudio de los tractos de materia blanca en el cerebro ya que la movilidad del agua está restringida perpendicularmente a los axones que están orientados por los tractos fibrosos (difusión anisotrópica). Esto es debido a la estructura concéntrica de las múltiples membranas de mielina empacadas alrededor de las fibras axonales. A pesar de que la mielinización no es esencial para la difusión anisotrópica de los nervios, se asume a la mielina como la mayor barrera para la difusión en los tractos de materia blanca. [28]

La imagen con TD puede ser utilizada para caracterizar la dependencia orientacional de la difusión de las moléculas de agua en un medio. En la materia blanca, la difusión aparente del agua parece ser mayor a través de la dirección de las fibras y más restringida en una dirección perpendicular. La conectividad entre las diferentes regiones cerebrales puede ser estimada por la continuidad en el campo del tensor de difusión, y se cree que correlaciona con los sistemas de fibras de materia blanca subyacentes. El camino de la conexión entre dos regiones cerebrales se construye empezando por un voxel e infiriendo la continuidad de voxel a voxel utilizando un estimado de la dirección local del tracto.

La anisotropía fraccional (AF) provee información acerca de la forma del tensor de difusión en cada voxel. La AF está basada en la varianza normalizada de los valores principales de los vectores principales de difusión, y permite diferenciar la difusión isotrópica de la anisotrópica. Esta medida refleja la organización direccional del cerebro que está en gran medida influenciada por la magnitud y

orientación de los tractos en la sustancia blanca. Esta propiedad es utilizada para hacer un estimado del curso de los tractos fibrosos. En paralelo, las mediciones de la AF pueden servir para sondear la integridad de la organización tisular a un nivel que no es accesible para la resonancia magnética convencional. La AF es una medida fácil de utilizar porque se estima en valores de 0 (difusión isotrópica) a 1 (difusión anisotrópica). [29]

El coeficiente aparente de difusión (CAD) es una medición invariable por rotación de moléculas de agua dentro de un tejido. La difusión de las moléculas de agua está principalmente relacionada a barreras estructurales microscópicas que alteran el movimiento aleatorio del agua en un nivel molecular. Debido a que el grado de permeabilidad de las membranas biológicas es pequeño, la principal contribución de la constante de difusión viene de las vías de difusión que se mueven alrededor de las células en vez de aquellas que cruzan las membranas celulares.[30] Los modelos experimentales han revelado que las membranas celulares axonales aportan la mayor parte de la restricción del movimiento del agua en la sustancia blanca. [31] La disrupción patológica de las membranas celulares, pérdida de mielina, o cualquier proceso que pueda alterar la integridad de los axones reduce la restricción del movimiento del agua, y entonces lo que se espera del coeficiente aparente de difusión es que aumente.

2.5.- Tensor de difusión por Resonancia Magnética en TBP.-

Estudios recientes han intentado reconstruir patrones aparentes en los tractos de materia blanca de cerebros en padecimientos como el trastorno bipolar por

medio de la imagen con TD. Estos resultados prometen ser una alternativa no invasiva para el estudio de la microestructura de la materia blanca cerebral.

Adler y cols (2004), realizaron el primer estudio con TD en 9 pacientes con trastorno bipolar y 9 controles para evaluar la pérdida de integridad de materia blanca con síndrome de desconectividad resultante. Utilizaron regiones de interés que previamente han sido implicadas en la fisiopatología del trastorno bipolar. Se encontró que los valores de AF en pacientes con TBP en las regiones de interés a 25 y 30mm por arriba de la comisura anterior estaba significativamente disminuida comparada con los controles. Estos resultados tuvieron un tamaño de efecto de mediano a grande. No se encontraron diferencias en los valores de CAD. Los autores concluyeron que una pérdida de la coherencia en los fascículos está presente en la materia blanca prefrontal de los pacientes con trastorno bipolar. Esta pérdida de coherencia en los tractos puede contribuir a la patología prefrontal cortical de los pacientes con TBP. [32]

En un estudio publicado por Haznedar y cols, se realizaron mediciones volumétricas de los ganglios basales, tálamo, y relación de la materia blanca y gris en la corteza frontal y se obtuvieron los valores de anisotropía relativa en 40 pacientes con padecimientos dentro del espectro bipolar (TBPI=17, TBP II=7, Ciclotimia=16) y 36 controles. Se encontró que los pacientes con diagnóstico dentro del espectro bipolar (EB) como grupo, no difirieron en el volumen de tálamo y ganglios basales, pero los pacientes con ciclotimia tuvieron una reducción en los volúmenes de putamen y tálamo comparado con los sujetos control. Los pacientes con diagnóstico dentro del EB mostraron una disminución significativa del volumen de la materia gris y blanca de la corteza

frontal. Aún más, los sujetos EB como grupo, mostraron alteraciones en la anisotropía de la cápsula interna adyacente al estriado, tálamo y la corteza frontal.[33]

Beyer y cols, publicaron los resultados preliminares del estudio de 14 pacientes con TBP y 21 controles utilizando imagen con tensor de difusión. En este estudio se eligieron tres tractos de fibras de materia blanca bilateralmente; la corteza orbitofrontal, el giro frontal superior y medio. Se obtuvieron los valores de AF y CAD. Reportaron valores de CAD significativamente mayores en ambas cortezas orbitofrontales de los pacientes con trastorno bipolar. [34]

En un segundo estudio realizado por Adler y cols, midieron los valores de AF y CAD en 11 adolescentes que cursaban un primer episodio de manía o mixto y 17 adolescentes control. Se encontró una disminución significativa de los valores de AF en las regiones frontales superiores del grupo de pacientes comparado con los controles. [35]

Más recientemente, Yurgelum y cols estudiaron con TD a pacientes con TBPI (n=11) y sujetos control (n=10) en regiones de interés colocadas manualmente en rodilla y esplenio del cuerpo calloso para la medición de AF y CAD. Encontraron que los pacientes con TBPI tuvieron valores de AF fraccional significativamente mayores en la línea media de la rodilla del cuerpo calloso comparado con los controles. También reportaron valores significativamente menores de AF en la rodilla del cuerpo calloso que en las regiones proyectadas hacia el frente de ambos grupos y valores más pequeños de AF en la rodilla que en el esplenio en controles.[36]

Los resultados que se han obtenido por medio de estudios con TD han fortalecido la hipótesis de que la microestructura de la materia blanca en el

trastorno bipolar esta afectada. Los hallazgos en los cuatro estudios de esta modalidad de neuroimagen que se han publicado hasta la fecha son congruentes con las áreas que previamente se ha descrito están implicadas en el TBP. La corteza orbitofrontal (COF) es una de estas regiones.

La neuroanatomía del trastorno bipolar se ha ido delineando a través de los estudios de neuroimagen estructural y funcional que han mostrado cambios replicables en regiones corticales y subcorticales en diferentes áreas del sistema nervioso central de aquellos con este padecimiento. [6, 7]

3.- JUSTIFICACIÓN y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

En los últimos años se han documentado alteraciones estructurales y funcionales en varias regiones del SNC en el TBP. Una de estas regiones es la corteza orbitofrontal. Algunas de las alteraciones documentadas por medio de pruebas neuropsicológicas y estudios de neuroimagen son compartidas por FPGNA de pacientes con TBP.

Recientemente se cuenta con la imagen con TD, que permite por primera vez el estudio de características microestructurales de la materia blanca In vivo. En los últimos 3 años se han publicado cuatro estudios que han reportado alteraciones en la materia blanca de pacientes con TBP comparados con grupos control.

En estos estudios se ha documentado alteraciones microestructurales en las regiones de interés en áreas frontales [35] y región orbitofrontal de los pacientes con TBP. [34] La corteza orbitofrontal se encarga de múltiples funciones, y no toda la región orbitofrontal esta ligada a procesos afectivos. Como reconocen los autores de estos estudios, la selección de una región de interés no nos permite discernir sobre cuales son las áreas dentro de la región orbitofrontal que están implicadas en el TBP, y que es necesario realizar estudios que puedan describir las características microestructurales de subregiones dentro de las regiones de COF .

Los primeros estudios con TD han tenido limitaciones en cuanto a la heterogeneidad clínica del grupo de pacientes con TBP que han seleccionado. Existen variables clínicas como la edad de inicio, duración del padecimiento,

número de episodios, tratamiento recibido, entre otras que pudieran influir en la estructura de la sustancia blanca de los pacientes.

Es importante también tomar en cuenta la importancia que puede tener el conocer las comorbilidades de los grupos de estudio, ya que hipotéticamente pueden existir alteraciones microestructurales en la sustancia blanca en cada padecimiento del sistema nervioso central (trastornos mentales). Esto resulta particularmente importante en la población de pacientes con TBP, ya que la comorbilidad con otros padecimientos psiquiátricos a lo largo de la vida es alta (50- 70%). [37] Aún desconocemos las características microestructurales propias o compartidas entre los diferentes trastornos mentales.

En algunos de los estudios previos con TD en TBP, los rangos de edad para los grupos de estudio ha sido amplio. [34, 38] La microestructura del sistema nervioso central a través de los años se mantiene en constante cambio. Se ha documentado un aumento de CAD [39] y disminución de los valores de AF con el envejecimiento normal. [40] Aún no se sabe que influencia puede tener el TBP a través del tiempo sobre la microestructura de la materia blanca, motivo por el cuál es necesario reclutar muestras en donde la edad sea una variable controlable.

Desconocemos aún si las alteraciones microestructurales documentadas por TD en TBP son compartidas con FPGNA.

En este estudio buscaremos controlar las variables clínicas mencionadas, y conocer si existen diferencias en la microestructura de la sustancia blanca de las subregiones en la región orbitofrontal y una región de interés en la rodilla del cuerpo calloso de un grupo de pacientes con diagnóstico de TBPI, sus FPGNA, y un grupo control.

4.- OBJETIVOS.-

- Comparar los valores de anisotropía fraccional en los pacientes con trastorno bipolar tipo I de las regiones de interés en la región orbitofrontal y rodilla del cuerpo calloso con los pacientes control y familiares en primer grado no afectados.

- Comparar los valores de coeficiente aparente de difusión en los pacientes con trastorno bipolar tipo I de las regiones de interés en la región orbitofrontal y rodilla del cuerpo calloso con los pacientes control y familiares en primer grado no afectados.

5.- HIPÓTESIS.-

Existen diferencias en los valores de anisotropía fraccional y coeficiente aparente de difusión obtenidos por imagen con tensor de difusión por resonancia magnética entre los pacientes con trastorno bipolar tipo I, sus familiares en primer grado no afectados y un grupo de personas control.

6.- MÉTODO.-

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente” en el periodo de agosto 2006 a agosto 2007.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y el comité de Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente”, como parte del protocolo con número 2070.

6.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.-

De escrutinio, comparativo, de maniobra y transversal.

6.2.- Participantes.-

Se reclutaron de forma voluntaria y previo consentimiento informado pacientes (n=5) con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I que reciben atención en la Clínica de Trastorno Bipolar del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente”, y sus familiares en primer grado no afectados por el trastorno (FPGNA) (n=5) o alguna otra patología de eje I. Los pacientes y FPGNA cumplieron con los criterios de inclusión. Se reclutaron personas sin diagnóstico en eje I y que cumplieron con los criterios de inclusión como controles (n=5).

Se conformaron tres grupos; Pacientes con diagnóstico TBPI, FPGNA y un grupo control.

Se realizó la Entrevista Clínica Estructurada Para Los Trastornos Del Eje I Del DSM-IV versión clínica (SCID I- VC) a todos los participantes. El día de realización del estudio de imagen, se aplicó Hamilton para Depresión y escala de manía de Young para evaluar estado afectivo de los participantes en el grupo TBP.

6.3.- Criterios de inclusión para sujetos en grupo TBPI:

- Diagnóstico de TBPI de acuerdo con DSM IV- TR
- Hombre o mujer.
- Edad 18 a 45 años.
- Inicio de padecimiento en un periodo no mayor a 10 años desde la fecha de reclutamiento.
- Respondedor a ácido valproico o carbonato de litio.
- Que cuente con un hermano(a) no afectado (A formar parte de grupo FPGNA).

6.4.- Criterios de exclusión para los sujetos en el grupo TBPI:

- Padece de una enfermedad médica o neurológica.
- Consumo de sustancias psicoactivas con patrón de abuso o dependencia de acuerdo al DSM IV- TR.
- Contraindicación para la realización del estudio por resonancia magnética.

- Ha recibido tratamiento con medicamentos psicotrópicos además del Carbonato de litio, ácido valproico o antipsicóticos por periodo mayor a 6 meses.

6.5.- Criterios de inclusión para sujetos en el grupo de familiares en primer grado no afectados:

- Hombre o mujer.
- Edad entre 18 y 45 años.
- Familiar en primer grado del paciente con diagnóstico TBPI que de acuerdo al SCIDI no cumpla criterios para padecimiento de eje I actual o a lo largo de la vida.

6.6.- Criterios de exclusión para sujetos en el grupo de familiares en primer grado no afectados:

- Padece de una enfermedad médica o neurológica.
- Consumo de sustancias psicoactivas con patrón de abuso o dependencia de acuerdo al DSM IV- TR.
- Contraindicación para la realización de la imagen por resonancia magnética.
- Ha utilizado medicamento psicotrópico actual a lo largo de la vida.

6.7.- Criterios de inclusión para los sujetos en el grupo control:

- Hombre o mujer que de acuerdo al SCID I no cumpla criterios para padecimiento de eje I actual o a lo largo de la vida.
- Edad entre 18 y 45 años.

6.8.- Criterios de exclusión para los sujetos en el grupo control:

- Padece de una enfermedad médica o neurológica.
- Consumo de sustancias psicoactivas con patrón de abuso o dependencia de acuerdo al DSM IV- TR.
- Contraindicación para la realización de la imagen por resonancia magnética.
- Ha recibido tratamiento con medicamento psicotrópico actual o a lo largo de la vida.
- Conocimiento de Familiar en primer grado con diagnóstico en eje I.

6.9.- VARIABLES QUE SE UTILIZARON EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO.-

Las variables demográficas obtenidas de cada grupo:

- Edad (Cuantitativa o de intervalo).- Definida en años desde el nacimiento.
- Genero (Cualitativa o nominal).- Masculino o femenino.
- Estado civil (Cualitativa o nominal).- Soltero, casado, unión libre.

- Escolaridad (Cuantitativa o de intervalo).- En años hasta el máximo grado escolar de estudio.

Las variables clínicas obtenidas del grupo TBPI:

- Edad de inicio (Cuantitativa o de intervalo). Definida en años.
- Tiempo de evolución desde el inicio hasta el primer tratamiento psiquiátrico (Cuantitativa o de intervalo): Definido en meses.
- Número de episodios (Cuantitativa o de intervalo).- Número de episodios afectivos documentados por medio de la información obtenida en expediente y entrevista clínica desde el inicio del padecimiento.
- Presencia de síntomas psicóticos durante episodios afectivos: Presente, ausente (Cualitativa nominal).
- Episodio durante el cuál se han llegado a presentar síntomas psicóticos (Cualitativa nominal): Manía (Episodios de manía o mixtos) o depresión.
- Episodio actual (Cualitativa nominal): Manía, Mixto, depresión o eutimia.
- Duración del episodio actual (Cuantitativa o de intervalo): Definido en meses.
- Puntuación obtenida al momento del estudio para escala de manía de Young (Cuantitativa o de intervalo).
- Puntuación obtenida al momento del estudio para escala de depresión de Hamilton (Cuantitativa o de intervalo).

- Tratamiento farmacológico recibido (Cualitativa nominal) : Litio, Ac. Valproico, Anticonvulsivantes (Carbamazepina, Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetam), Antipsicóticos Atípicos, Antipsicóticos típicos, Benzodiazepinas.
- Duración del tratamiento en meses (Cuantitativa o de intervalo). Cada uno de los medicamentos recibidos.

Las variables que se midieron por neuroimagen:

- Valor de anisotropía fraccional. (Cuantitativa o de intervalo)
- Valor de coeficiente aparente de difusión. (Cuantitativa o de intervalo)

Se obtuvieron estos valores para cada región de interés.

Regiones de interés (RI).-

Se estudiaron bilateralmente las siguientes regiones de interés:

- Región orbital medial caudal (S1).
- Región orbital medial rostral (S2).
- Región orbital intermedio medial (S3).

Se estudió una región de interés en la rodilla del cuerpo calloso de cada grupo.

6.10.- ENTREVISTAS Y ESCALAS QUE SE UTILIZARON EN LOS PARTICIPANTES.-

Se aplicó la entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM- IV versión clínica (SCID- IVC)

SCIDI- VC.-

Esta entrevista esta diseñada para su uso en la práctica clínica como una forma de garantizar evaluaciones estandarizadas. La SCIDI- VC cubre los diagnósticos que se observan más frecuentemente en la práctica clínica. Se realiza en una única sesión de entre 45 y 90 minutos. [41]

Esta entrevista tiene la capacidad de poder establecer diagnóstico según criterios del DSM-IV. La kappa reportada para este instrumento ha sido excelente 0.85 ($p=0.06$) y se ha reportado una muy buena exactitud diagnóstica (82%). [42]

En este estudio la SCID-I VC se utilizó poder confirmar el diagnóstico de TBP I y la no comorbilidad o presencia de otros trastornos psiquiátricos en los sujetos participantes.

Escalas para evaluar estado afectivo del grupo TBP al momento del estudio.-

Se aplicó la escala de Hamilton para depresión y de Manía de Young para poder establecer el estado afectivo del sujeto dentro del grupo de trastorno bipolar al momento de la realización del estudio de imagen.

Escala de Hamilton para depresión.-

Este instrumento fue diseñado por Hamilton en 1960 para medir la severidad de los síntomas depresivos en pacientes con enfermedad depresiva primaria. La cuantificación de la severidad de los síntomas depresivos puede ser utilizada para estimar los síntomas antes del tratamiento y medir los efectos del tratamiento sobre los síntomas, o detectar un regreso de los síntomas (recaída o recurrencia).[43]

La escala de Hamilton consta de 17 reactivos que son calificados en una escala de 0-4 o 0- 2.

Un estudio internacional que incluyó a mas de 120 pacientes encontró que la consistencia interna medida con el alfa de Cronbach fue de 0.48 antes de tratamiento y 0.85 después de tratamiento.[44] La consistencia interna fue de 0.76 en un estudio de 141 pacientes. [45]

Hamilton encontró una excelente correlación entre evaluadores de 0.90 en su publicación original. [43]

Escala de Young para manía.-

La escala de Young para manía es un instrumento que consta de 11 reactivos utilizados para medir la severidad de manía en los pacientes con el diagnóstico de trastorno bipolar. El valor normal esperado es un puntaje ≤ 20 . La evaluación se basa en el autoreporte del paciente combinado con la observación del clínico.[46]

La validez y confiabilidad del instrumento en México se estableció en 1997 por Apiquián y cols. La confiabilidad prueba-reprueba fue de 0.93. El alfa de Cronbach del instrumento fue de 0.84. El mejor punto de corte con fines diagnósticos se estableció en 28 puntos, con una sensibilidad de 96% y una especificidad de 100%. [47]

6.11.- Neuroimagen.-

Obtención de imágenes.-

Una vez realizado el proceso de evaluación y selección de los participantes, se realizaron secuencias de tensor de difusión para calcular AF y CAD utilizando el RM Phillips de 3.0 Tesla del INPRFM.

Análisis y procesamiento de imágenes.-

El protocolo de imagen para cada sujeto incluyó la adquisición de 3 secuencias idénticas de tensor de difusión (EPI Single Shot DwiSE, TR/TE=7084ms/60ms)

muestreando 32 direcciones independientes, utilizando valores $b=0$ s/mm² y $b=800$ s/mm². Los estudios se adquirieron en equipo de RM de 3.0 Teslas Philips Achieva (Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda) del INPRF. Las imágenes obtenidas se transfirieron a estación de trabajo externa para calcular los índices de Fracción Anisotrópica y Coeficiente Aparente de Difusión utilizando software PRIDE (Philips Research Integrated Development Environment). La selección de las RI se realizó de forma ciega por un investigador (FRN) en corte axial sobre mapas de fracción anisotrópica, tomando como referencia el corte axial más caudal en donde son visibles la comisura anterior y posterior, +/- 3 cortes axiales. Se obtuvieron los valores de AF y CAD en las 3 regiones de interés circulares (20 a 25 puntos) abarcando la mayor parte de la sustancia blanca de la región orbitofrontal en un mismo corte axial. Se seleccionó una RI circular (20 a 25 puntos) localizada en línea media correspondiente a la rodilla del cuerpo caloso en el primer corte axial en donde fueron visibles rodilla y esplenio. (Figura 3, 4 y 5)

El costo de los estudios de imagen fue cubierto en su totalidad por el Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente" para los participantes de los grupos de FPGNA y controles. Para el grupo de pacientes el Instituto se asignó el nivel socioeconómico 1 para el costo únicamente del estudio de RM, el cuál fue cubierto por el grupo de investigadores.

6.12.- Análisis estadístico.-

La información obtenida por TD fue comparada entre el grupo de pacientes TBPI, el grupo de FPGNA y el grupo control utilizando el análisis no paramétrico de Kruskal- Wallis con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS versión 15.0, Chicago IL, EUA) para calcular las diferencias de valores para AF y CAD en las regiones de interés en la región orbitofrontal (S1, S2 y S3) para cada región por separado, regiones del hemisferio derecho, regiones del hemisferio izquierdo, pares de regiones bilateralmente de acuerdo a profundidad, y la región correspondiente a la rodilla del cuerpo caloso entre grupos. Se realizó U de Mann- Whittney para diferencias entre 2 grupos (TBP vs. Controles, TBP vs. FPGNA, y FPGNA vs. Controles). Posteriormente se agrupó a los pacientes con TBPI y sus FPGNA en un solo grupo nombrado “Espectro bipolar”, y de igual manera se comparó con el grupo control.

Se utilizó el coeficiente de correlación Producto- Momento de Pearson para determinar si existe relación lineal entre variables, y si esta relación es estadísticamente significativa.

7.- RESULTADOS.-

Se describen las características demográficas para los tres grupos participantes. (Tabla 1) Se describen las características clínicas obtenidas para el grupo TBPI. (Tabla 2 y3).

Se encontró por medio de la prueba de kruskal- wallis una diferencia significativa entre grupos para los valores de CAD de la región S3 derecha (chi-cuadrado=7.491, gl=2, $p= .024$). El grupo con mayores valores de CAD fue el de TBP (CAD=0.8775), seguido por el grupo control (CAD= 0.8073) y el grupo FPGNA (CAD=0.8073). (Gráfica 1)

Al realizar U de Mann- Whitney para encontrar diferencias entre el grupo TBP y el grupo control, se encontró diferencia en los valores de AF en la región S2 izquierda ($p=.028$). (Gráfica 2) Las comparaciones de K-W no establecieron diferencias significativas para esta región entre los tres grupos ($p=.147$), aunque los valores fueron escalonados; TBP< FPGNA< Control (Gráfica 2b).

Se encontró una diferencia significativa entre el grupo TBP y control en los valores de CAD en la región S3 derecha ($p=.047$) (Gráfica 3). En esta región los valores fueron así; TBP> FPGNA= Control, aunque la diferencia no fue significativa ($p=.070$). Al considerar el valor de todas las regiones de interés y comparar entre grupos TBP y control, se encontró que existe diferencia significativa para el valor total de valores de AF ($p=.047$) (Gráfica 4). Cuando se comparó con K-W a los tres grupos para el valor de AF en todas las regiones, se encontró que los valores son escalonados; TBP< FPGNA < Control, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=.143$). (Gráfica 4b)

Al realizar la comparación entre el grupo TBP y FPGNA, se encontró diferencia significativa para el valor de CAD en la región S3 derecha ($p=.014$) (Gráfica 5), así como para el valor total de todas las regiones de CAD ($p=.027$). (Gráfica 6) Los valores de CAD para todas las RI resultaron escalonados; TBP > FPGNA > Control, aunque las diferencias entre los tres grupos no fueron significativas ($p=.089$).

Al realizar la comparación entre el grupo control y FPGNA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las regiones de interés.

Se compararon los valores del grupo control con los valores de un grupo “Familia Bipolar” compuesto por los participantes en los grupos TBP y FPGNA. Se encontró diferencia estadísticamente significativa para los valores de AF en la región S2 izquierda ($p=.028$). (Gráfica 7)

No existieron diferencias significativas entre los grupos cuando se compararon los valores totales de AF y CAD de las regiones orbitofrontales, o cuando se incluyó en el valor total al valor de la rodilla del cuerpo calloso. Tampoco se encontraron diferencias en estos valores cuando se comparó grupo de Familia bipolar y controles.

En el grupo de pacientes con TBPI, se buscó relación entre el tiempo transcurrido en meses desde inicio del padecimiento hasta que recibió tratamiento por primera ocasión, y los valores de de AF y CAD para cada una de las regiones de interés. Se encontró una relación lineal directamente

proporcional y estadísticamente significativa entre los valores de AF en la región S1 izquierda y el tiempo que había transcurrido desde que inicio el padecimiento hasta que se recibió tratamiento por primera vez ($r=.989$, $p=.001$).

(Gráfica 8)

Se encontró también una relación lineal e inversamente proporcional con los valores de CAD en la región S1 izquierda y el tiempo que había transcurrido desde que inicio el padecimiento hasta que se recibió tratamiento por primera vez ($r= -.881$, $p=0.48$). (Gráfica 9)

Se realizó correlación de Pearson para la variable escolaridad y valores de las RI, no encontrando correlaciones estadísticamente significativas.

No se encontró correlación significativa entre los valores de AF y CAD con las variables de edad, edad de inicio del padecimiento, duración del padecimiento, o número de episodios

Medicamento y valores de AF y CAD.-

Se encontró una relación lineal e inversamente proporcional entre los valores de AF en la región S2 derecha y el tiempo en meses de uso de benzodiazepinas a lo largo del padecimiento. ($r=-.899$, $p=.038$). (Gráfica 10)

También se encontró una relación lineal e inversamente proporcional entre los valores de AF en región S2 izquierda y el tiempo en meses de haber utilizado benzodiazepinas a lo largo del padecimiento ($r=-.975$, $p=.005$). (Gráfica 11)

Se reportó una relación lineal y directamente proporcional entre los valores de AF en región S1 derecha y el tiempo en meses de uso de ácido valproico a lo

largo del padecimiento ($r=.912$, $p=.031$). (Gráfica 12), y una relación lineal y directamente proporcional entre los valores de CAD en región S3 derecha y el tiempo en meses de uso de ácido valproíco a lo largo del padecimiento ($r=.950$, $p=.013$). (Gráfica 13)

No existieron relaciones significativas entre los valores de AF y CAD, con el tiempo en que se utilizó litio.

8.- DISCUSIÓN.-

Las diferencias significativas encontradas para los valores de CAD en la región S3 derecha, en donde los valores mayores fueron para el grupo de pacientes con diagnóstico de TBPI, seguidos por el grupo control y el grupo FPGNA sin presentar el orden en escalón que se pudiera haber esperado por la carga genética de cada grupo, permiten sospechar que en particular esta subregión de la región orbitofrontal exhibe características microestructurales exclusivas del grupo TBP. Las diferencias para esta región se mantuvieron significativas al comparar los resultados del grupo TBPI y FPGNA, y al comparar el grupo TBP y control. Valores mayores de CAD están asociados a pérdida de la integridad en las estructuras que conforman la sustancia blanca (ej. mielina, membranas celulares), o una mayor cantidad de agua dentro de estas, sin que necesariamente esté alterada la estructura. Estas diferencias en los valores de CAD en el grupo TBP pueden estar relacionadas a estas causas. Reportes de aumento en los valores de CAD en la región orbitofrontal de pacientes bipolares han sido reportados con TD por Beyer y cols. [34]

Los valores de AF en la región S2 izquierda y el valor total de AF mostraron diferencias significativas en la comparación TBP vs. Control, siendo el valor de AF en ambas variables menor en el grupo TBP. Esta diferencia no se mantuvo al realizar la comparación TBP vs FPGNA. Aún así, los valores de AF en estas variables se obtuvieron en escalón; TBP< FPGNA< Control.

Valores menores en AF se relacionan a un movimiento de difusión de las moléculas de agua más isotrópico.[29] Este tipo de movimiento puede estar dado por una pérdida en la coherencia de los tractos de materia blanca global y de regiones específicas.

Así mismo, obtuvimos diferencias significativas en valores totales de CAD al realizar la comparación TBP vs. FPGNA, donde los valores mayores se obtuvieron para el grupo TBP. Esta diferencia no se mantuvo al realizar la comparación TBP vs. control, pero nuevamente los valores fueron escalonados; TBP> FPGNA> Control.

Estas diferencias pudieran implicar características microestructurales en subregiones de la región orbitofrontal específicas para el grupo TBP de acuerdo a la carga genética que ameritan mayor estudio.

Estudios previos han involucrado a la región orbitofrontal en la neurobiología del TBP [10-16] , y también se ha documentado como algunas alteraciones en SNC son compartidas por los FPGNA. [21, 22, 24, 25] Un estudio recientemente publicado por McIntosh y cols., reportó evidencia de que variaciones en el gen de susceptibilidad para psicosis (En TBP y esquizofrenia) neuroregulina 1, que tiene efecto sobre la migración neuronal, guía de axones y mielinización, esta asociado a una disminución en la densidad e integridad de la sustancia blanca de los sujetos de estudio. [48]

De ser así, podríamos pensar que los tractos de las subregiones donde se obtuvieron diferencias están alterados en diferente magnitud dependiendo de la carga de genes de susceptibilidad involucrados en la estructuración de la sustancia blanca para el trastorno bipolar.

Cuando se compararon los valores totales de las RI tanto en región orbitofrontal como en la RI de la rodilla del cuerpo caloso, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Esto pudiera estar relacionado a que las alteraciones que se presentan en la sustancia blanca en la familia bipolar, no son generalizadas, y mas bien se encuentran localizadas a regiones específicas en condiciones específicas.

Resalta el hallazgo de una relación lineal directamente proporcional y significativa entre los valores de AF en la región S1 izquierda y el tiempo que transcurrido entre el inicio del padecimiento y haber recibido tratamiento farmacológico por primera vez. Los valores de AF fueron mayores para aquellos pacientes que habían tardado más en recibir el tratamiento. En esta misma subregión se encontró una relación lineal e inversamente proporcional con los valores de CAD, en donde los valores de CAD fueron menores para aquellos que tardaron más en recibir tratamiento. La muestra es muy pequeña para poder hacer inferencias acerca del efecto que pudiera tener el tiempo que transcurre sin que el paciente reciba tratamiento sobre las características microestructurales de la sustancia blanca. Es necesario realizar estudios con muestras mas grandes que se enfoquen a medir los cambios en valores de AF sobre la sustancia blanca.

Es de hacer notar el hallazgo de una relación lineal e inversamente proporcional entre el tiempo de uso de benzodiazepinas y los valores de AF en

las regiones S2 derecha e izquierda. No hemos encontrado literatura que ofrezca una explicación a esta relación. Estos datos pudieran indicar una alteración de la coherencia e integridad de los tractos en sustancia blanca relacionada al tiempo de uso de benzodiazepinas.

Encontramos una relación lineal y directamente proporcional entre los valores de AF en la región S1 derecha y el tiempo de uso de ácido valproico a lo largo del padecimiento, en donde los valores más altos de AF en la región S1 derecha se obtuvieron en aquellos pacientes que han utilizado el medicamento mas tiempo, sin que se obtuviera una relación significativa para los valores de CAD. Este resultado pudiera hablarnos de un posible efecto positivo del ácido valproico sobre la coherencia de los tractos en la materia blanca, lo que estaría en congruencia con el efecto neurotrófico y neuroprotector del ácido valproico documentado previamente. [49]

Llama la atención que los valores de CAD tuvieron una relación significativa y directamente proporcional con el tiempo de uso del ácido valproico en la subregión S3 derecha. Pudiera ser que el ácido valproico tenga diferentes efectos sobre la microestructura de la materia blanca en diferentes subregiones de la región orbitofrontal.

Chen y cols. [49], reportaron que el ácido valproico regula a la alza la expresión de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado de líneas de células gliales y el factor neurotrófico derivado de cerebro de astrocitos, y que estos efectos pudieran jugar un papel importante en mediar los efectos neurotróficos del AVP. Más aún, en ese mismo estudio, el tratamiento con ácido valproico tuvo un efecto protector ante un insulto químico neurotóxico.

Otros estudios como el de Rajkowska [50], han documentado que la reducción en el volumen cerebral de pacientes con TBP fue suprimido con el tratamiento crónico con ácido valproico.

No se encontraron relaciones significativas entre los valores de AF y CAD, y el tiempo de uso de litio en ninguna de las regiones de interés. Esto levanta interrogantes, ya que el litio, al igual que otros estabilizadores del estado de ánimo, ha demostrado tener efectos funcionales y neurotróficos sobre el sistema nervioso central de los pacientes con trastorno bipolar.

Una fortaleza del estudio es lo estricto de los criterios de inclusión, a través de los cuáles se controlaron variables como la edad de los participantes, tiempo de duración del padecimiento, edad de inicio, medicamento utilizado y el tiempo durante el cuál se utilizó cada medicamento. Se trata además de una muestra en donde todos los pacientes con diagnóstico de TBPI han tenido síntomas psicóticos únicamente en episodios de manía, y hasta el momento del estudio no han tenido comorbilidad con otros padecimientos psiquiátricos o médicos. El 80% (4/5) de los pacientes se encontraban en eutimia al momento del estudio, lo que permitió que se realizaran los estudios sin problemas. Todas las imágenes pudieron ser procesadas sin haber encontrado artefactos que impidieran realizar las mediciones de los valores de AF y CAD en las regiones de interés. La homogeneidad de la muestra de participantes permite que los hallazgos sean de valor para dirigir futuras investigaciones con TD en los trastornos afectivos.

Debido a lo pequeño de nuestra muestra, no es posible generalizar estos resultados.

9.- CONCLUSIONES.-

Hasta la fecha, este es el primer estudio que se realiza con TD para estudiar a un grupo de pacientes con diagnóstico de TBPI y sus FPGNA comparados con un grupo control. A pesar de haber reunido una muestra pequeña de participantes, se lograron obtener resultados significativos que permiten poder hacer algunas reflexiones.

Las diferencias significativas entre grupos obtenidas para los valores de AF y CAD en diferentes subregiones y en valores totales de las regiones de interés, abren la posibilidad de una relación con los mecanismos neuropatológicos relacionados al espectro bipolar.

Los resultados obtenidos están en concordancia con reportes previos donde se ha implicado a la región orbitofrontal en la modulación de la conducta emocional y respuesta al estrés. Las alteraciones en la coherencia de los tractos en la sustancia blanca de estas regiones (menores valores de FA) obtenidos no solo para el grupo TBP, sino también para sus FPGNA comparados con el grupo control, así como las diferencias en integridad del tracto (valores mayores de CAD) para el grupo TBP en estas subregiones pudieran dar soporte a las teorías nacientes sobre genes de susceptibilidad para trastornos afectivos que están también implicados en la migración neuronal, guía de axones y mielinización.

Las relaciones encontradas entre el tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento a recibir tratamiento por primera vez, así como el tiempo de uso

de psicotrópicos y las características microestructurales en sustancia blanca, hacen necesario investigar en muestras más grandes si estas relaciones son verdaderas.

10.- ANEXOS

10.1.- Carpetas cero.-

Instituto Nacional de Psiquiatría
"Dr. Ramón de la Fuente Muñiz"

Valores de Anisotropía Fraccional y Coeficiente Aparente de Difusión en pacientes con Diagnóstico Reciente de Trastorno Bipolar Tipo I, Familiares en Primer Grado No Afectados y Controles. GRUPO TBP I

Fecha: _____

No. Asignado: P _____

Nombre: _____

Genero(M/F) : _____ Edad: _____

Raza: _____ Escolaridad (años): _____ Diestro: _____

Edad de inicio: _____

Antecedentes Heredofamiliares: _____

Familiar en primer grado no afectado (Hermano/a) : _____

Tiempo desde inicio hasta tratamiento (meses): _____

No. episodios afectivos.-

Total _____ Manía _____ Hipomanía: _____ Mixto _____ Depresivos _____

Síntomas psicóticos.-

En manía(Si/No).- _____ En depresión(Si/No).- _____

Episodio actual(Manía/Hipomanía/Depresivo/Eutimia) : _____

Duración (Incluso en eutimia en meses): _____

Hamilton D: _____ puntos.

Young M: _____ puntos.

Fecha de realización de SCID I: _____

Dx TBP I por SCID I: _____

Sin comorbilidad en eje I por SCID: _____

Antecedente de TCE con PEA > 30 minutos: _____

Antecedente de enf. Neurológica o

médica: _____

Consumo de sustancias psicoactivas.- _____ Nicotina: _____ Cigarros/día: _____

Edad inicio consumo de nicotina: _____

No. Asignado: P _____

Tratamiento psicofármacos:

Carbonato de litio: _____ Tiempo de tratamiento (Meses): _____

Benzodiazepinas (Meses): _____

Otros fármacos:

1.- _____ Dosis _____ mg/día

Duración(meses): _____

2.- _____ Dosis _____ mg/día

Duración(meses): _____

3.- _____ Dosis _____ mg/día

Duración(meses): _____

4.- _____ Dosis _____ mg/día

Duración(meses): _____

5.- _____ Dosis _____ mg/día

Duración(meses): _____

Contraindicación para Resonancia Magnética:

Claustrofobia: _____ Piezas metálicas en cuerpo: _____

Tatuajes: _____ Incapacidad para mantenerse quieto: _____

Toma de muestra de sangre: _____ Fecha: _____

Firma de consentimiento informado neuroimagen: _____ Fecha: _____

Firma de consentimiento informado genética: _____ Fecha: _____

Fecha de realización de RM: _____

1.-

No. Puntos: _____

No. Corte: _____

Valores	SOIM Surco orbital intermedio medial (S1)	SOMR Surco orbital medial rostral (S2)	SOMC Surco orbital medial caudal (S3)	CA Puntos Corte: Puntos__
Media de FA	Izq			
	Der			
Desviación est. FA	Izq.			
	Der			
Media de PA	Izq			
	Der			
Desviación est. PA	Izq			
	Der			
Media ADC	Izq			
	Der			
Desv. Est. ADC	Izq			
	Der			

Instituto Nacional de Psiquiatría
"Dr. Ramón de la Fuente Muñiz"

**Valores de Anisotropía Fraccional y Coeficiente Aparente de Difusión en
pacientes con Diagnóstico Reciente de Trastorno Bipolar Tipo I,
Familiares en Primer Grado No Afectados y Controles.**

GRUPO FAMILIAR NO AFECTADO

Fecha: _____

No. Asignado: F _____

Nombre: _____

Genero(M/F) : _____ Edad: _____

Raza: _____ Escolaridad (años): _____ Diestro: _____

Antecedentes Heredofamiliares: _____

Número de asignado a familiar: _____

Hamilton D: _____ puntos.

Young M: _____ puntos.

Fecha de realización de SCID I: _____

Sin diagnóstico por SCID I: _____

Antecedente de TCE con PEA > 30 minutos: _____

Antecedente de enf. Neurológica o

médica: _____

Consumo de sustancias psicoactivas.- _____ Nicotina: _____ Cigarros/día: _____

Edad inicio consumo de nicotina: _____

Tratamiento psicofármacos:

Carbonato de litio: _____ Tiempo de tratamiento (Meses): _____

Benzodiazepinas (Meses): _____

Otros fármacos por periodo menor de 6 meses: _____

Duración(meses): _____

Contraindicación para Resonancia Magnética:

Claustrofobia: _____ Piezas metálicas en cuerpo: _____

Tatuajes: _____ Incapacidad para mantenerse quieto: _____

Toma de muestra de sangre: _____ Fecha: _____

Firma de consentimiento informado neuroimagen: _____ Fecha: _____

Firma de consentimiento informado genética: _____ Fecha: _____

No asignado: F_____

Fecha de realización de RM: _____

No. Puntos: _____

No. Corte: _____

Valores	SOIM Surco orbital intermedio medial (S1)	SOMR Surco orbital medial rostral (S2)	SOMC Surco orbital medial caudal (S3)	CA Puntos Corte: Puntos__
Media de FA	Izq			
	Der			
Desviación est. FA	Izq.			
	Der			
Media de PA	Izq			
	Der			
Desviación est. PA	Izq			
	Der			
Media ADC	Izq			
	Der			
Desv. Est. ADC	Izq			
	Der			

Instituto Nacional de Psiquiatría
"Dr. Ramón de la Fuente Muñiz"

**Valores de Anisotropía Fraccional y Coeficiente Aparente de Difusión en
pacientes con Diagnóstico Reciente de Trastorno Bipolar Tipo I,
Familiares en Primer Grado No Afectados y Controles.**

CONTROLES

Fecha: _____

No. asignado: C _____

Nombre: _____

Genero(M/F) : _____ Edad: _____

Raza: _____ Escolaridad (años): _____ Diestro: _____

Edad de inicio: _____

Antecedentes Heredofamiliares: _____

Fecha de realización de SCID I: _____

Sin diagnóstico por SCID I: _____

Antecedente de TCE con PEA > 30 minutos: _____

Antecedente de enf. Neurológica o
médica: _____

Consumo de sustancias psicoactivas.- _____ Nicotina: _____ Cigarros/día: _____

Edad inicio consumo de nicotina: _____

Tratamiento psicofármacos: _____

Contraindicación para Resonancia Magnética:

Claustrofobia: _____ Piezas metálicas en cuerpo: _____

Tatuajes: _____ Incapacidad para mantenerse quieto: _____

Toma de muestra de sangre: _____ Fecha: _____

Firma de consentimiento informado neuroimagen: _____ Fecha: _____

Firma de consentimiento informado genética: _____ Fecha: _____

No asignado: C_____

Fecha de realización de RM: _____

No. Puntos: _____

No. Corte: _____

Valores	SOIM Surco orbital intermedio medial (S1)	SOMR Surco orbital medial rostral (S2)	SOMC Surco orbital medial caudal (S3)	CA Puntos Corte: Puntos__
Media de FA	Izq			
	Der			
Desviación est. FA	Izq.			
	Der			
Media de PA	Izq			
	Der			
Desviación est. PA	Izq			
	Der			
Media ADC	Izq			
	Der			
Desv. Est. ADC	Izq			
	Der			

10.2.- Consentimientos informados.-

Número de identificación Iniciales del participante

Fecha

DD/MM/AAAA

CONSENTIMIENTO INFORMADO (PERSONAS SIN TBP) PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE NEUROIMAGEN:

“VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL Y COEFICIENTE APARENTE DE DIFUSIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE TRASTORNO BIPOLAR TIPO I, FAMILIARES EN PRIMER GRADO NO AFECTADOS Y CONTROLES”

FORMA PARTE DEL PROYECTO:

“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR Y VARIANTES GENÉTICAS CANDIDATAS: EN BUSCA DE ENDOFENOTIPOS”

Esta es una invitación para que usted participe de manera voluntaria en el estudio de neuroimagen del proyecto arriba indicado. Por favor lea la siguiente información cuidadosamente antes de decidir si quiere o no participar.

El propósito de este estudio será medir de manera indirecta la estructura de algunas regiones del cerebro para determinar si hay similitudes entre pacientes con trastorno bipolar tipo I, sus familiares sin el trastorno y personas sin el trastorno u otro padecimiento psiquiátrico que no tengan parentesco con los pacientes. Esta medición se realizará por medio de la imagen por resonancia magnética con tensor de difusión utilizando el resonador magnético del Instituto Nacional de Psiquiatría que utiliza campos magnéticos para obtener imágenes de las partes internas del cuerpo.

Se realizará una entrevista para la evaluación de los criterios de inclusión y de exclusión del estudio.

Se seleccionarán los primeros 15 pacientes que cumplan con los criterios, que acepten participar y se encuentren en los primeros 3 años desde el inicio del trastorno bipolar. Además, por cada paciente, se seleccionará a un familiar de primer grado que no esté afectado por el trastorno y a 15 personas sin el trastorno y que no tengan parentesco genético con los pacientes.

Si usted participa en este estudio, antes de iniciar la sesión debe quitarse cualquier objeto metálico y/o lentes de contacto de color. Usted no debe participar si ha experimentado con anterioridad angustia por estar en lugares cerrados, si es portador de piezas metálicas en el cuerpo, como válvulas o marcapasos en el corazón, prótesis, aparatos para mejorar la audición, catéteres, brackets, etc., o si tiene tatuajes en la cara y cabeza (como la delineación permanente en los párpados) o tintes en el cabello de colores metálicos (plateado, azul, rojo). La presencia de piezas metálicas, tatuajes o tintes podría provocar calentamiento innecesario y causarle molestias durante el estudio. La resonancia no expone al paciente a ningún tipo de irradiación peligrosa ni es dolorosa. Requiere, sin embargo, evitar movimiento por parte del paciente durante su realización. El estudio comprenderá una sola sesión de 45 a 60 minutos en un espacio pequeño, por lo que puede ser desagradable para los que sean ansiosos o tengan temor a espacios pequeños. Si usted llegara a experimentar molestias durante la sesión deberá levantar y agitar su mano derecha y el estudio será suspendido en ese momento.

El estudio será gratuito para usted. Usted podrá recibir un reporte verbal de los resultados clínicos de la sesión. Su identificación será conservada como **información confidencial**. Los resultados de este estudio serán publicados sin descubrir su identidad. Su expediente médico, sin embargo, estará disponible para revisión por los Doctores Adriana Díaz, Doris Gutiérrez, Jorge González y Francisco Romo.

Su participación en el estudio es **voluntaria**. No habrá ningún cambio de atención médica a los pacientes si usted no participa o deja de participar una vez iniciado el proyecto. Si usted decide abandonar el proyecto, es posible destruir sus registros cerebrales, si así lo solicita.

Puede usted preguntar al médico todo lo que considere necesario antes de acordar su participación en este estudio, así como en cualquier momento durante el curso del mismo. El médico le informará detalladamente todo lo concerniente a su salud, sus derechos, así como los riesgos y beneficios relacionados con su participación. Si usted lo solicita, podrá recibir los resultados clínicos de la sesión. En caso necesario, y para aclarar cualquier duda, podrá ponerse en contacto con:

Dr. Jorge González Teléfono 56-58-2811, ext. 582.
Dra. Doris Gutiérrez Teléfono 56-58-2811, ext. 345 y 341.
Dr. Francisco Romo Nava Teléfono 56-58-2811, ext. 551 y 558.

Número de identificación	Iniciales del participante	Fecha
--------------------------	----------------------------	-------

_____	_____	
-------	-------	--

DD/MM/AAAA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

“VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL Y COEFICIENTE APARENTE DE DIFUSIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE TRASTORNO BIPOLAR TIPO I, FAMILIARES EN PRIMER GRADO NO AFECTADOS Y CONTROLES”

QUE FORMA PARTE DEL PROYECTO:

“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR Y VARIANTES GENÉTICAS CANDIDATAS: EN BUSCA DE ENDOFENOTIPOS”

CONSENTIMIENTO

Yo

El (la) abajo firmante, estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio de investigación. Confirmando de esta manera que he leído y entendido toda la información relacionada con este estudio y que el médico ha contestado apropiadamente todas mis preguntas.

A)

Nombre del participante Parentesco con paciente FIRMA
FECHA Y LUGAR
(Familiar del paciente de neuroimagen)

NOMBRE DEL PACIENTE

B)

Nombre del participante FIRMA FECHA Y
LUGAR
(Sin parentesco con pacientes de neuroimagen)

¿Es usted cónyuge de algún paciente del proyecto de Genética?
Nombre de ese paciente

NOMBRE DEL MÉDICO FIRMA FECHA Y LUGAR

TESTIGO DE LA FIRMA FECHA Y LUGAR
PRESENTACIÓN ORAL

TESTIGO FIRMA FECHA Y LUGAR

Número de identificación

Iniciales del paciente

Fecha

DD/MM/AAAA

CONSENTIMIENTO INFORMADO (**PACIENTES**) PARA PARTICIPAR EN EL:

“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR Y VARIANTES GENÉTICAS CANDIDATAS: EN BUSCA DE ENDOFENOTIPOS”

Esta es una invitación para que usted participe de manera voluntaria en el estudio arriba indicado. Por favor lea la siguiente información cuidadosamente antes de decidir si quiere o no participar.

El propósito de este estudio es investigar si hay alguna asociación entre diversos genes y el trastorno bipolar en una muestra de personas mexicanas. Si usted participa en el estudio, se le tomará una muestra de sangre (5 mililitros), para identificar su material genético (ADN) y con esto analizar la variabilidad entre distintos individuos. Al inicio del estudio, médicos psiquiatras expertos en el trastorno bipolar le harán una evaluación clínica de aproximadamente 1 hora. Esta evaluación no es diferente de aquella que a usted se le realizaría en una consulta de rutina. Además, a las primeras 100 personas que se encuentren libres de manía o depresión en el momento del estudio y que acepten participar, lo mismo que a un familiar de primer grado de cada una de ellas, se les aplicarán pruebas neuro-psicológicas con una duración de 2 horas., que medirán su habilidad para contestar preguntas y realizar algunas tareas sencillas cognitivas y de memoria verbal, con la finalidad de buscar diferencias o semejanzas entre los pacientes.

Los estudios serán gratuitos para usted. Con su participación usted contribuirá a conocer si hay un perfil hereditario similar entre algunos pacientes con trastorno bipolar, lo cual podría ayudar a largo plazo a la identificación de genes involucrados en la susceptibilidad a este trastorno.

Su participación es **voluntaria**. Además, si decide participar, es libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin incurrir en ningún tipo de penalidad. No habrá ningún cambio de atención médica si no participa o deja de participar en algún momento. Las muestras de sangre serán procesadas para la extracción del ADN, pero si usted decide abandonar el estudio, éstas pueden ser destruidas si usted lo solicita.

Puede usted preguntar a su médico todo lo que considere necesario antes de acordar su participación en este estudio, así como en cualquier momento durante el curso del mismo. Su médico le informará detalladamente todo lo concerniente a su salud, sus derechos, así como los riesgos y beneficios relacionados con su participación. En caso necesario, y para aclarar cualquier duda, podrá ponerse en contacto con:

Dra. Adriana Díaz Anzaldúa Teléfono: 56-58-2811, ext. 172 y 123.

Dr. Carlos Berlanga Teléfono: 56-58-2811, ext. 134

Su identificación será conservada como **información confidencial**. Su muestra de material genético (ADN) será identificada únicamente con un código numérico. Los resultados de este estudio serán publicados sin descubrir su identidad. Su expediente médico, sin embargo, estará disponible para revisión por los Dres. Adriana Díaz, Carlos Berlanga, Doris Gutiérrez y Jorge González.

Número de identificación

Iniciales del paciente

Fecha

DD/MM/AAAA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR Y VARIANTES GENÉTICAS CANDIDATAS: EN BUSCA DE ENDOFENOTIPOS”

CONSENTIMIENTO

Yo

El (la) abajo firmante, estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio de investigación. Confirmando de esta manera que he leído y entendido toda la información relacionada con este estudio y que el médico ha contestado apropiadamente todas mis preguntas.

Cumplo los requisitos y Sí / No deseo participar en el estudio de neuropsicología.

NOMBRE DEL PACIENTE

FIRMA

FECHA Y LUGAR

NOMBRE DEL MÉDICO

FIRMA

FECHA Y LUGAR

TESTIGO DE LA
PRESENTACIÓN ORAL

FIRMA

FECHA Y LUGAR

TESTIGO

FIRMA

FECHA Y LUGAR

10.3.- FIGURAS.-

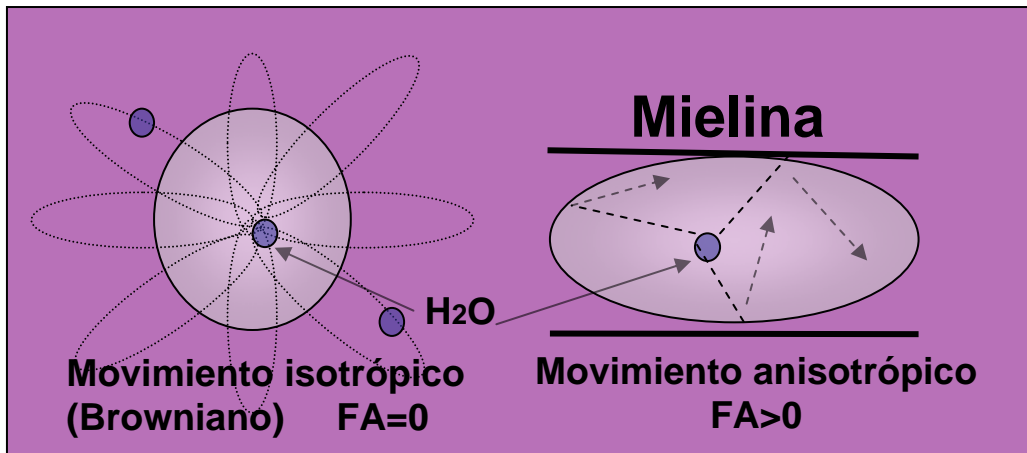


Fig 1.- Ilustra el movimiento isotrópico (izq.) y anisotrópico (der.) de las moléculas de agua.

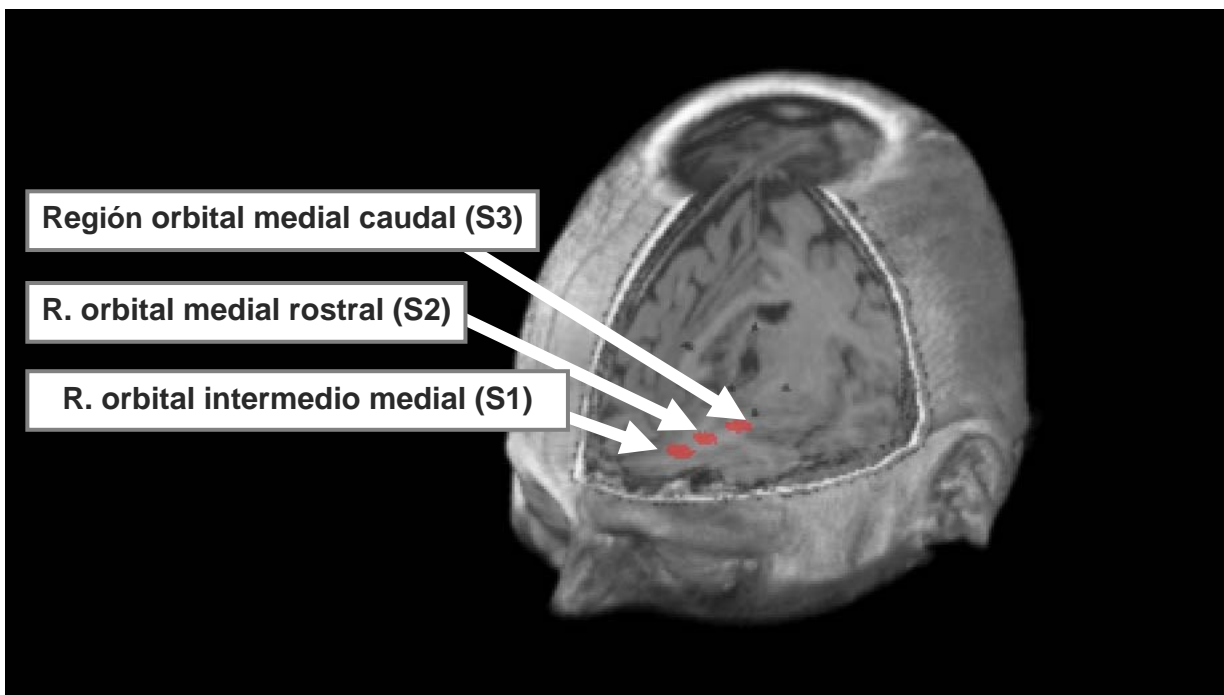


Figura 2.- Reconstrucción en 3D por RM que ilustra ejemplo de las RI en región orbitofrontal izquierda que fueron estudiadas en un sujeto control.

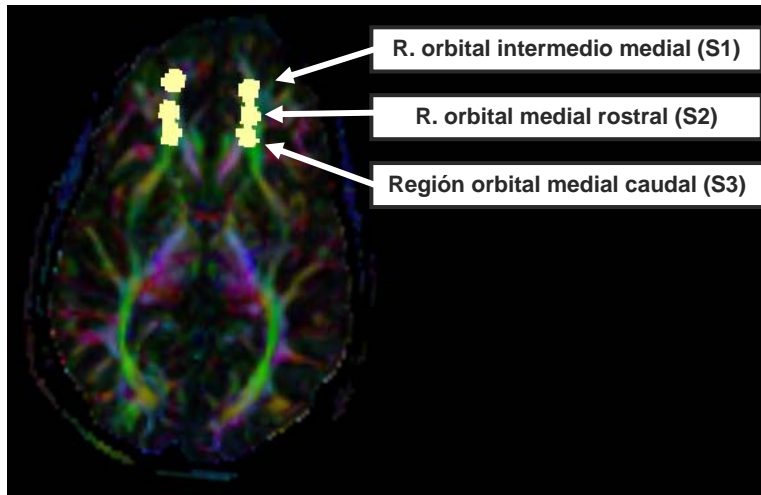


Fig 3.- Corte axial de mapa de Anisotropía Fraccional (AF) que ilustra la selección de RI en regiones orbitofrontales.

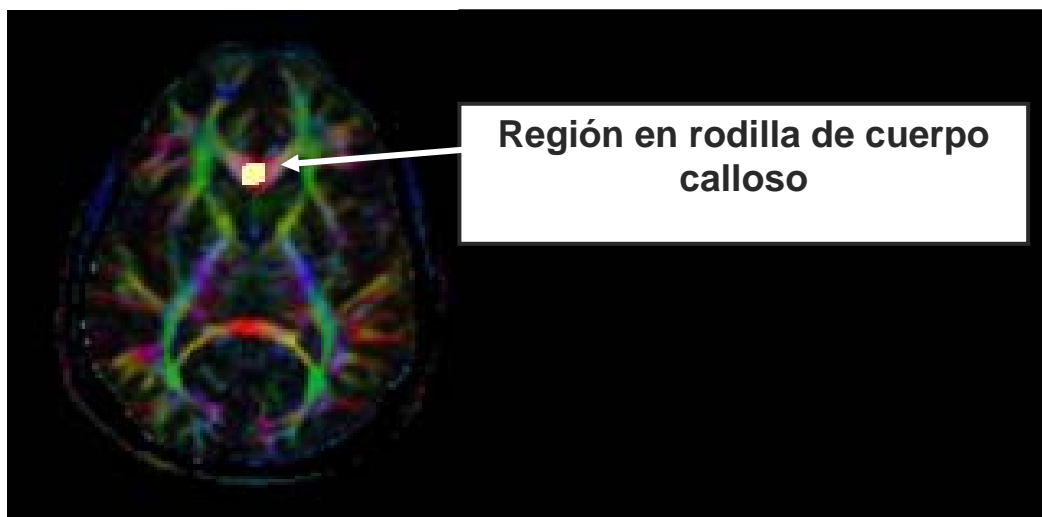


Fig 4.- Imagen en corte axial con secuencia T1 que ilustra la selección de RI en región orbitofrontal derecha.

10.4.- Tablas.-

Variables demográficas	Paciente	Familiar	Control
Número	5	4	5
Género (F/M)	4/1	2/2	2/3
Edad (años)	24.6	21.5	26
Escolaridad (años)	15.5	13.6	19.1

Tabla 1.- Muestra variables demográficas de los tres grupos de participantes.

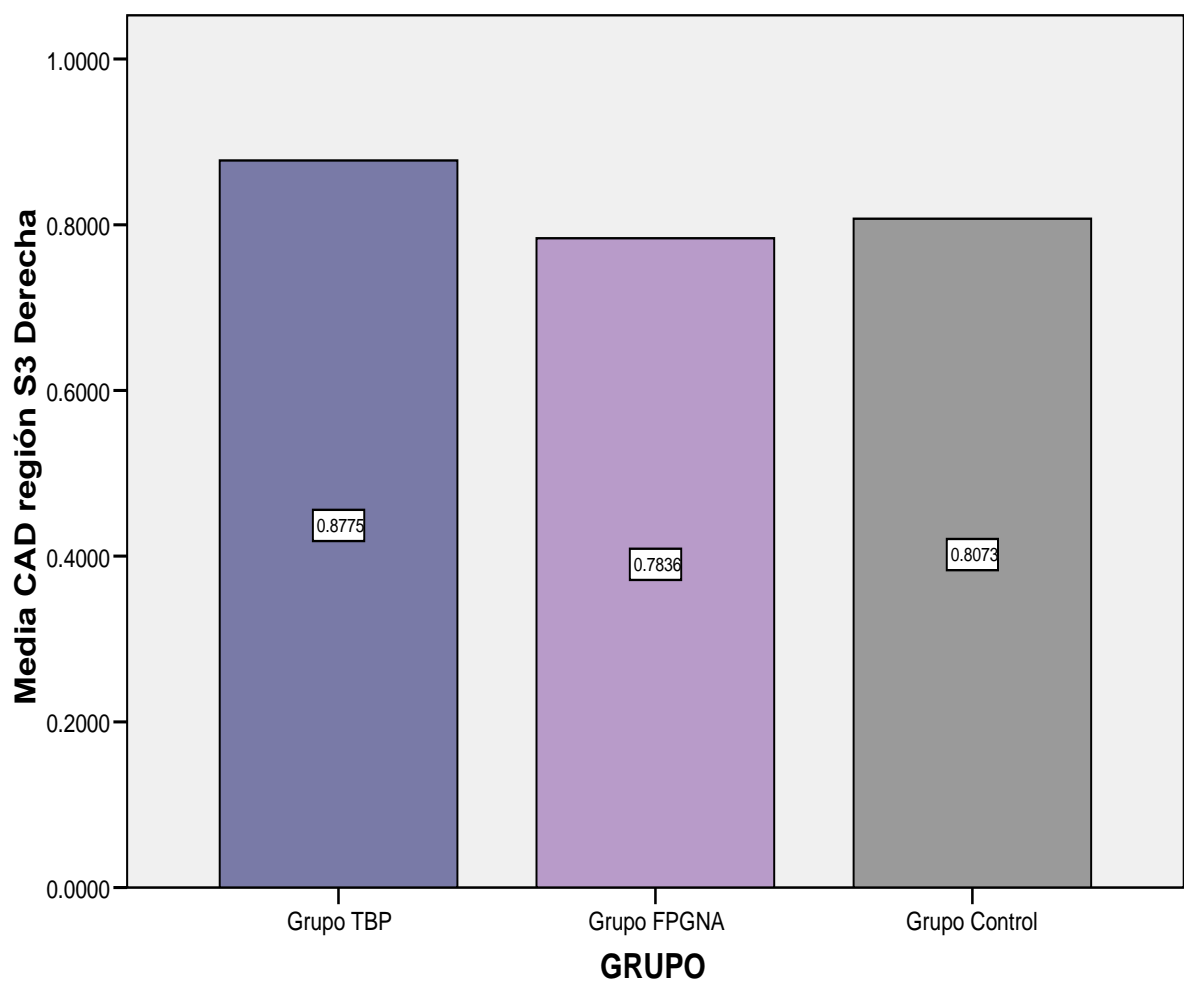
Edad de inicio (años)	21.6
Tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento a recibir tratamiento por primera vez. (años)	1.8
Número de episodios afectivos	3.6
Síntomas Psicóticos (Manía, Mixto o Depresivo)	+ 5 Manía

Tabla 2.- Muestra variables clínicas en el grupo de pacientes TBPI.

	Litio	AVP	Antipsicótico Atípico	Antipsicótico Típico	Anticonv.	BDZ
P1	37m		39m			
P2		8m	9m			3m
P3	24m	3m	8m		12m	
P4	81m	8m	24m			
P5		48m	15m			

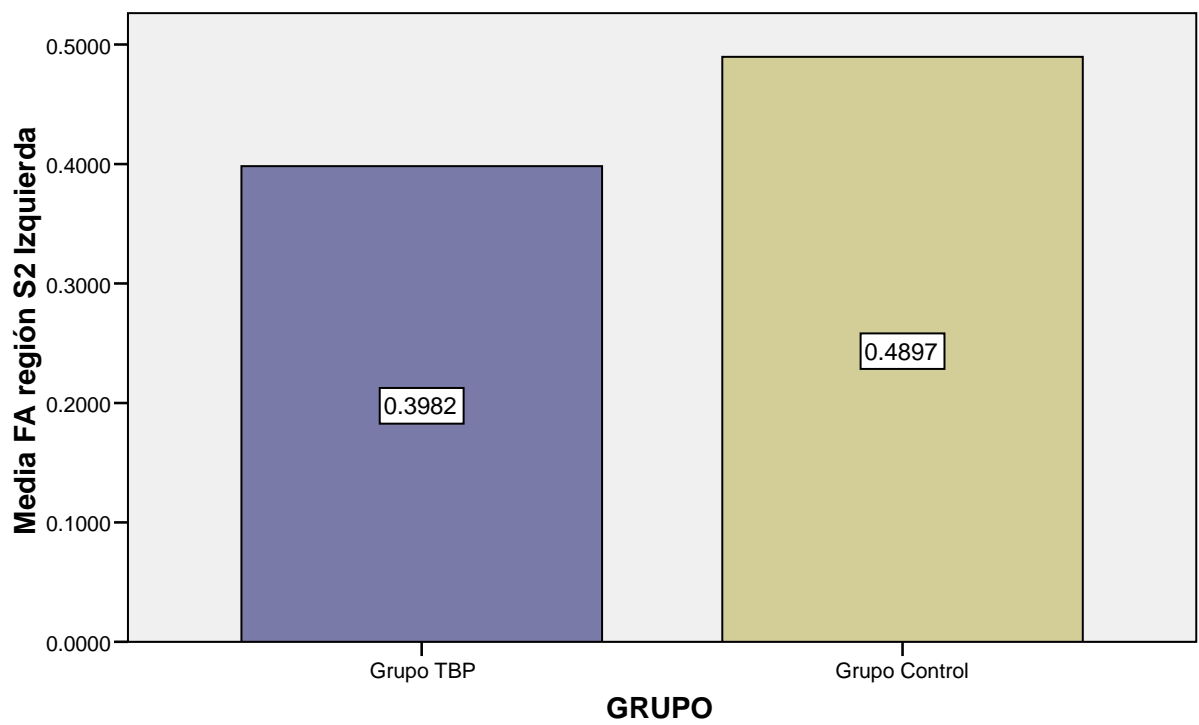
Tabla 3.- Muestra el tratamiento recibido por cada uno de los pacientes y el tiempo durante el cuál lo han recibido a lo largo del padecimiento. En negritas se señala el tratamiento actual de cada paciente.

Gráfica 1



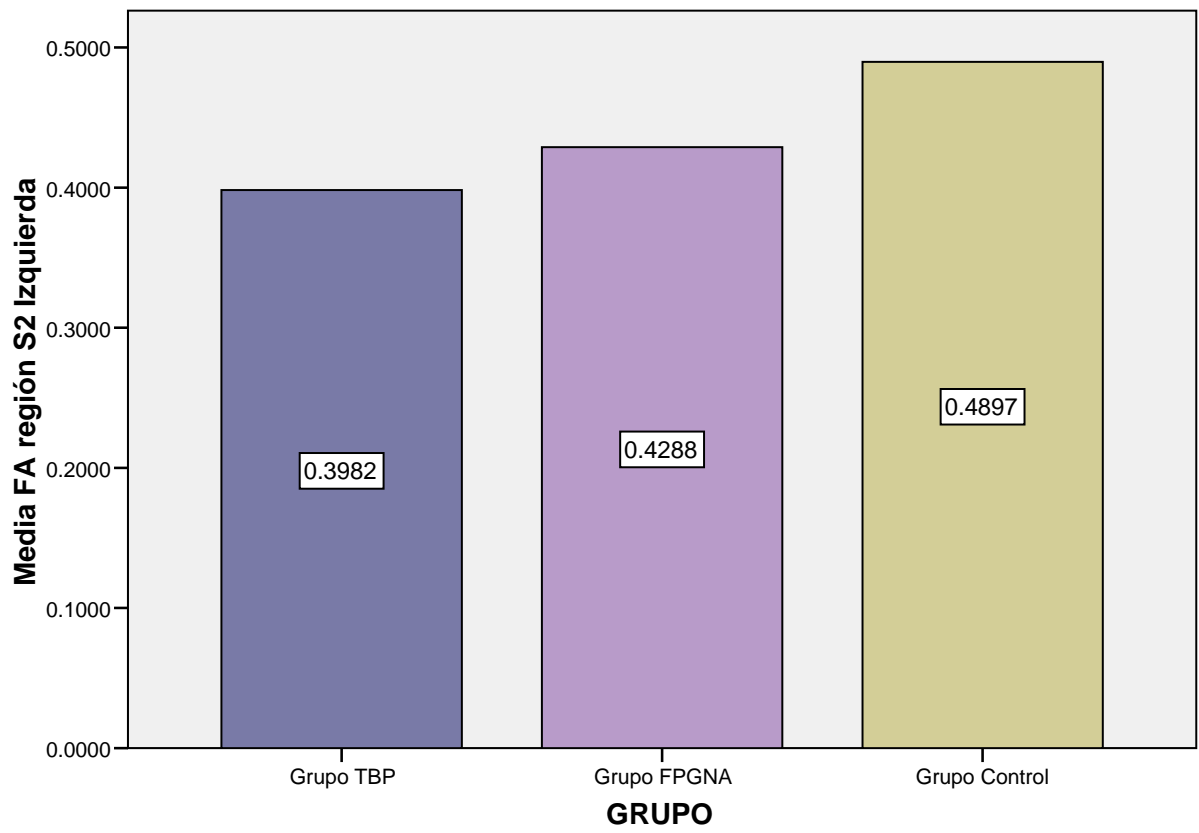
Diferencias en los valores de CAD en la región S3 derecha (chi- cuadrado=7.491, gl=2, p= .024).

Gráfica 2



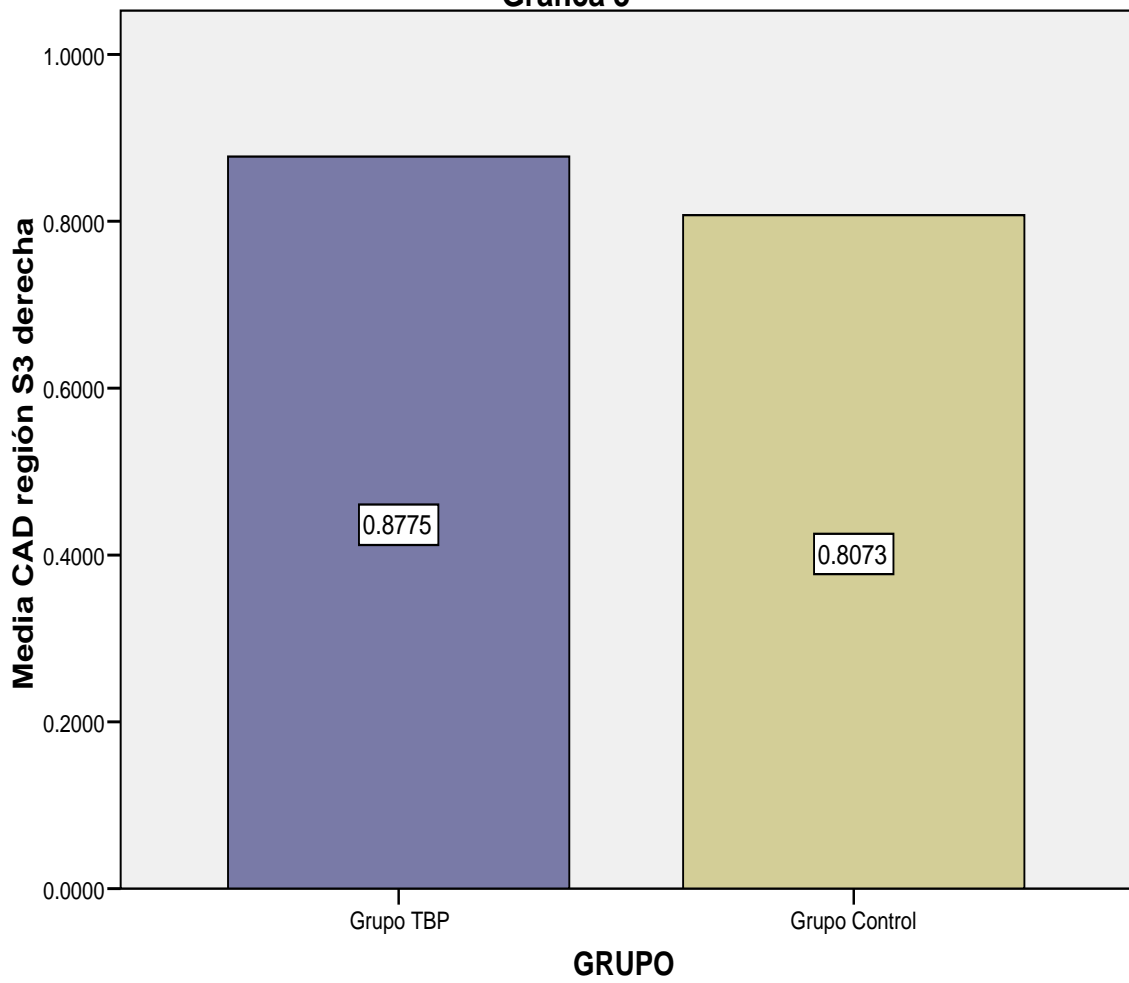
Diferencia entre el grupo TBP y control en los valores de AF en región S2 izquierda ($p=.028$).

Gráfica 2b



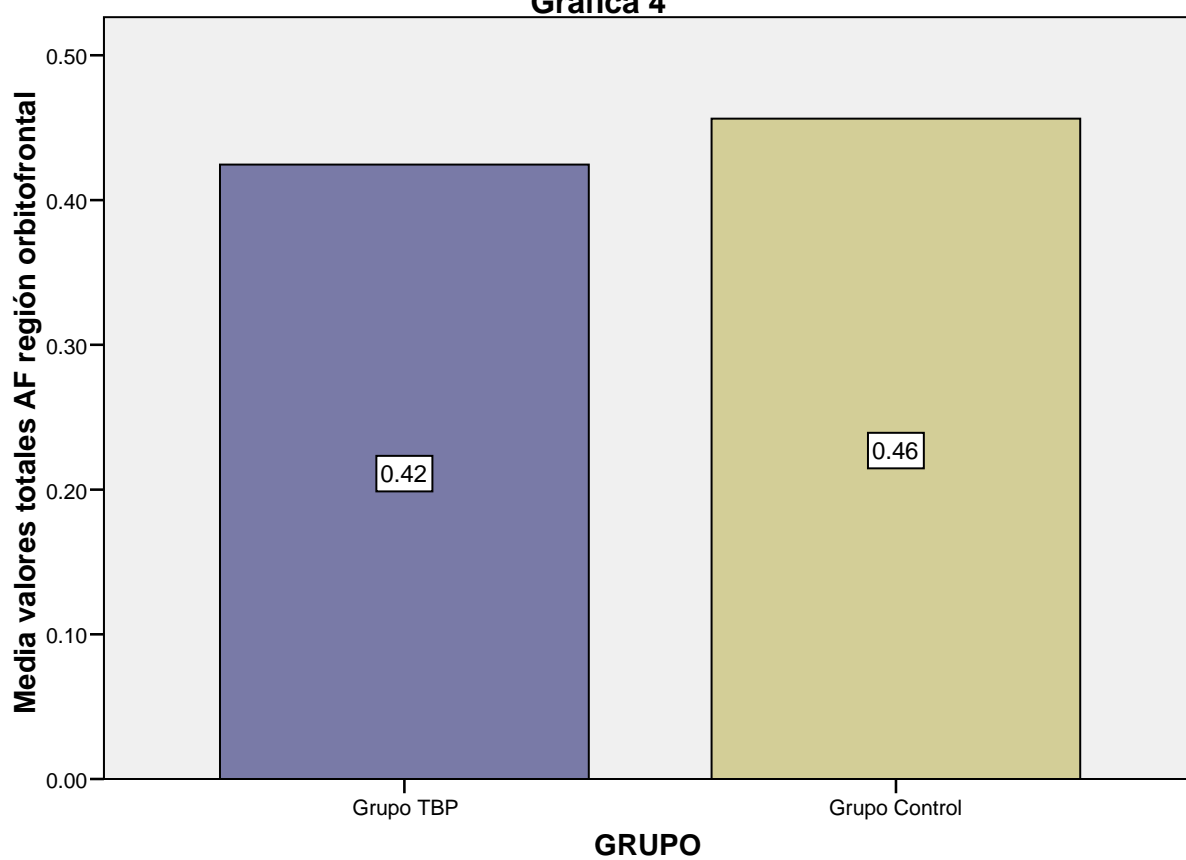
Muestra diferencias en valores de AF entre los tres grupos de menor a mayor ($p=.070$)

Gráfica 3



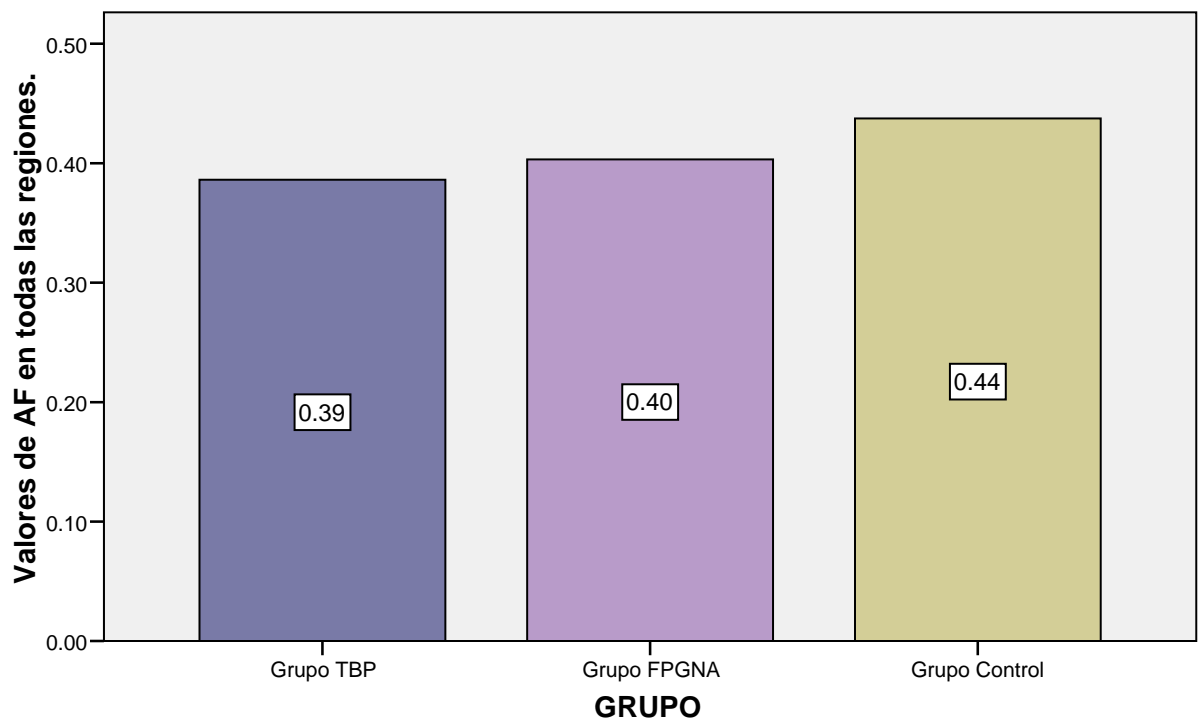
Diferencia entre el grupo TBP y control en los valores de CAD en región S3 derecha ($p=.047$).

Gráfica 4



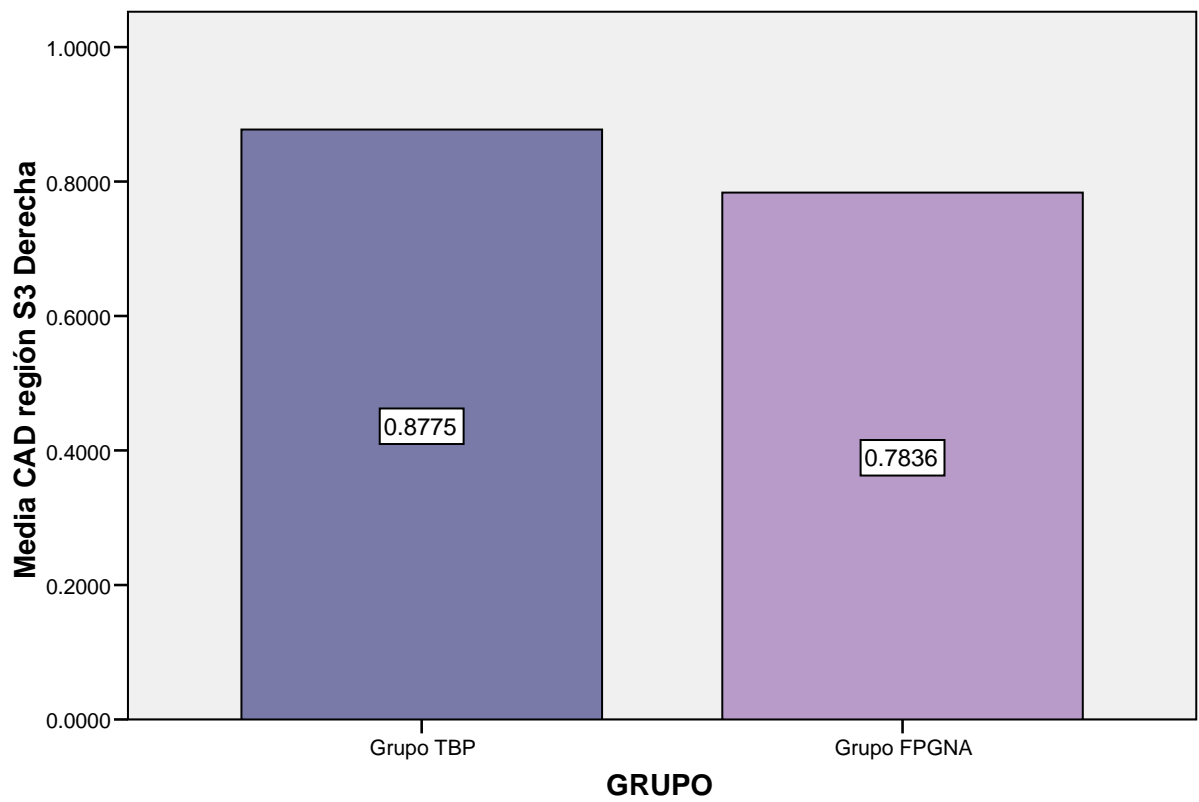
Muestra diferencias entre el grupo TBP y control en valores totales de AF en región orbitofrontal ($p=0.047$).

Gráfica 4b



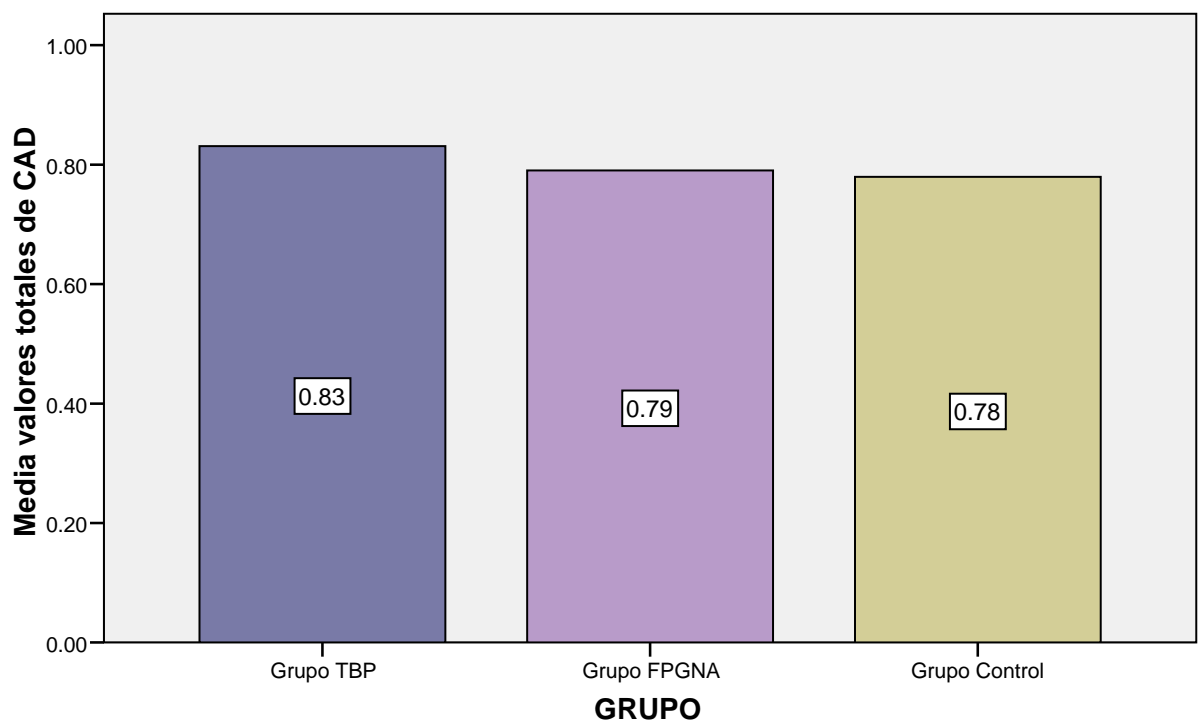
Muestra los valores escalonados de AF de los tres grupos de menor a mayor ($p=.143$).

Gráfica 5



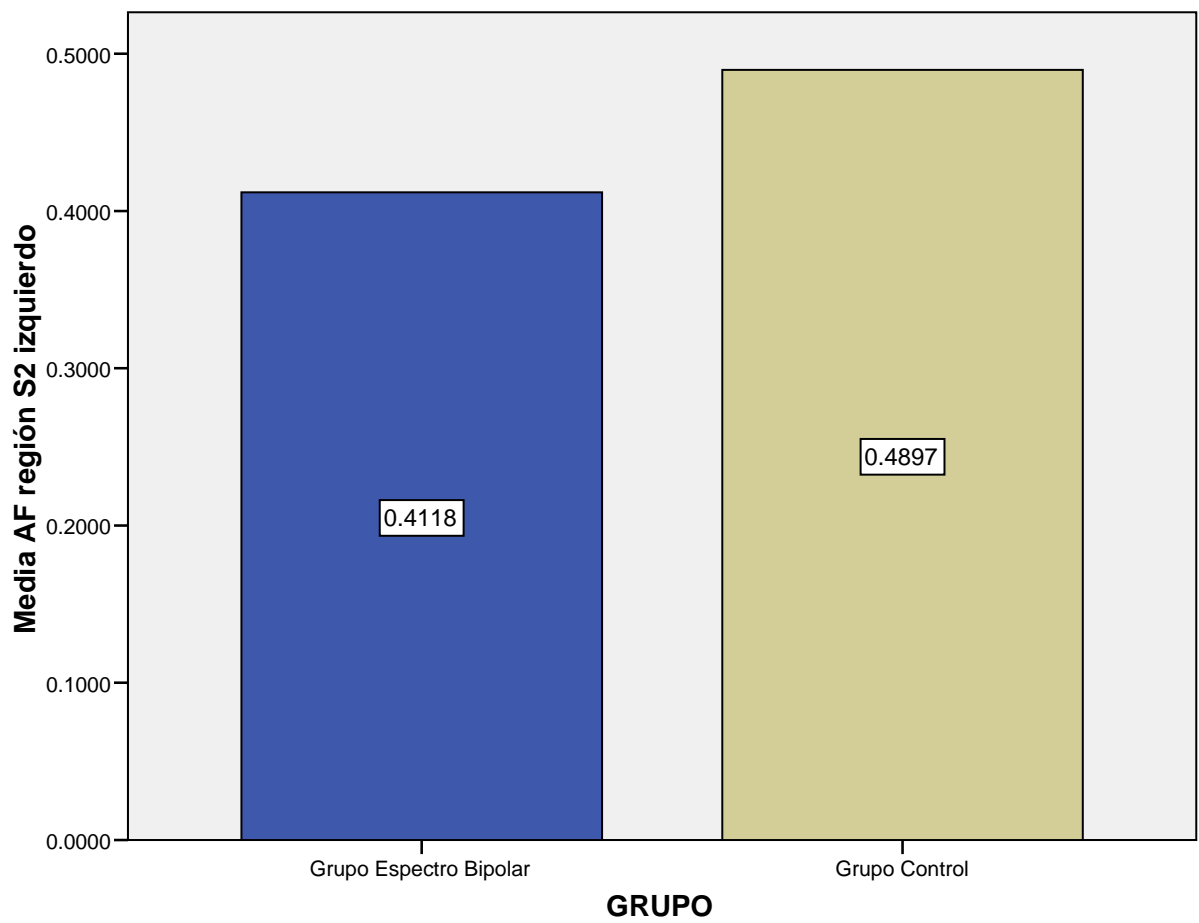
Muestra la diferencia entre el grupo TBP y FPGNA en los valores de CAD de la región S3 derecha (p=.014).

Gráfica 6

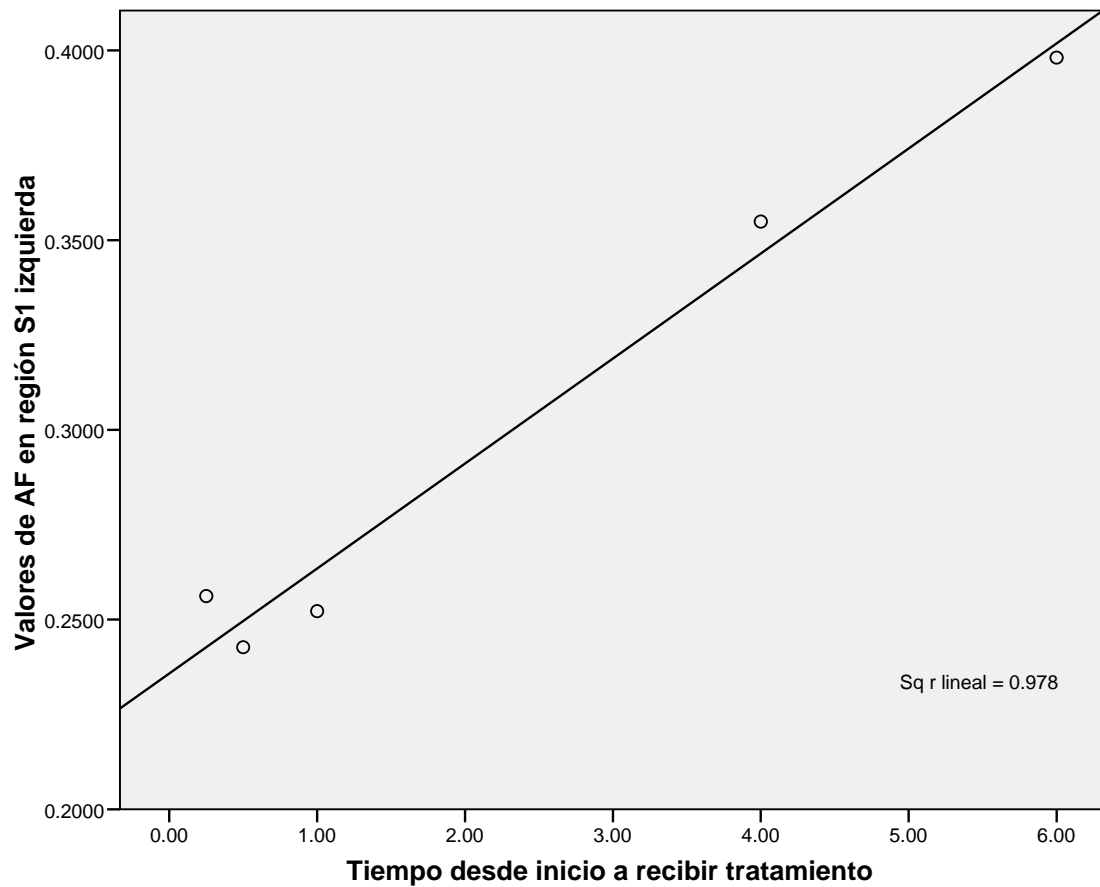


Muestra la diferencia entre el grupo TBP y FPGNA en los valores totales de CAD de la región orbitofrontal ($p=.027$)

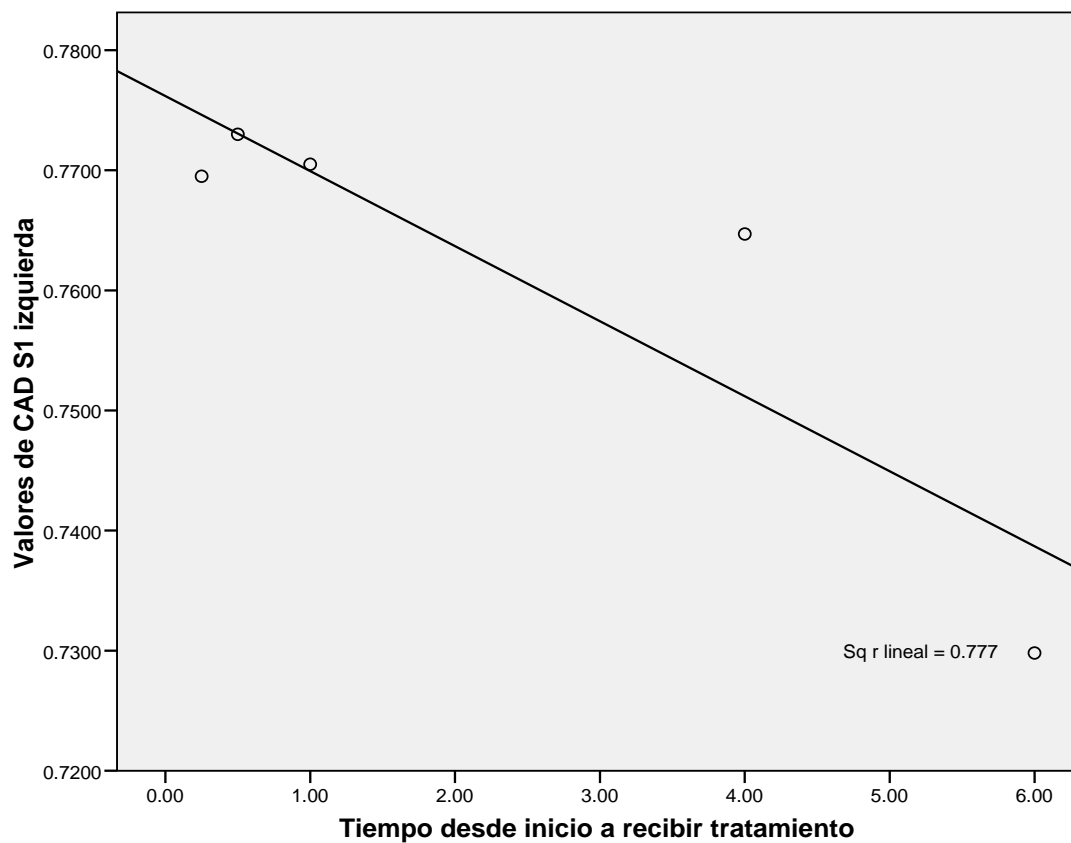
Gráfica 7



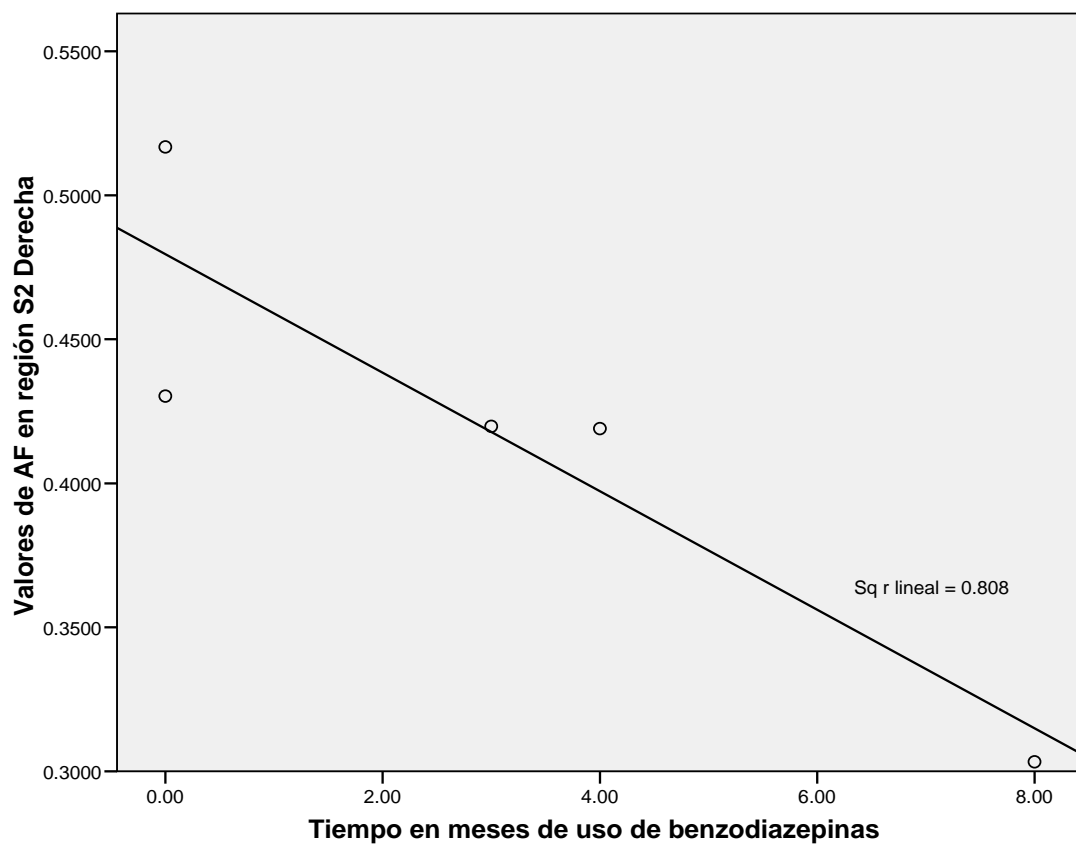
Muestra diferencias entre grupo "Espectro bipolar" y control en valores de AF en región S2 izquierc (p=.028)



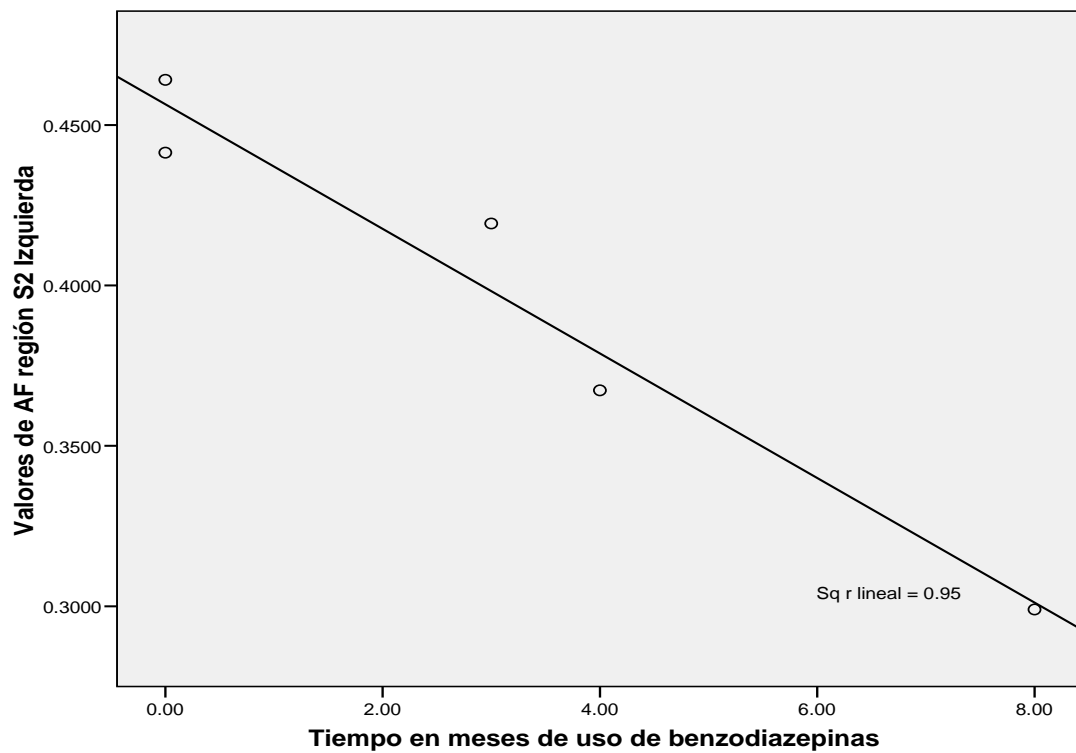
—
Gráfica 8.- Muestra correlación de Pearson en el tiempo transcurrido en meses desde el inicio del padecimiento a recibir tratamiento psiquiátrico por primera vez en los valores de AF en la región S1 izquierda ($r=.989$, $p=.001$).



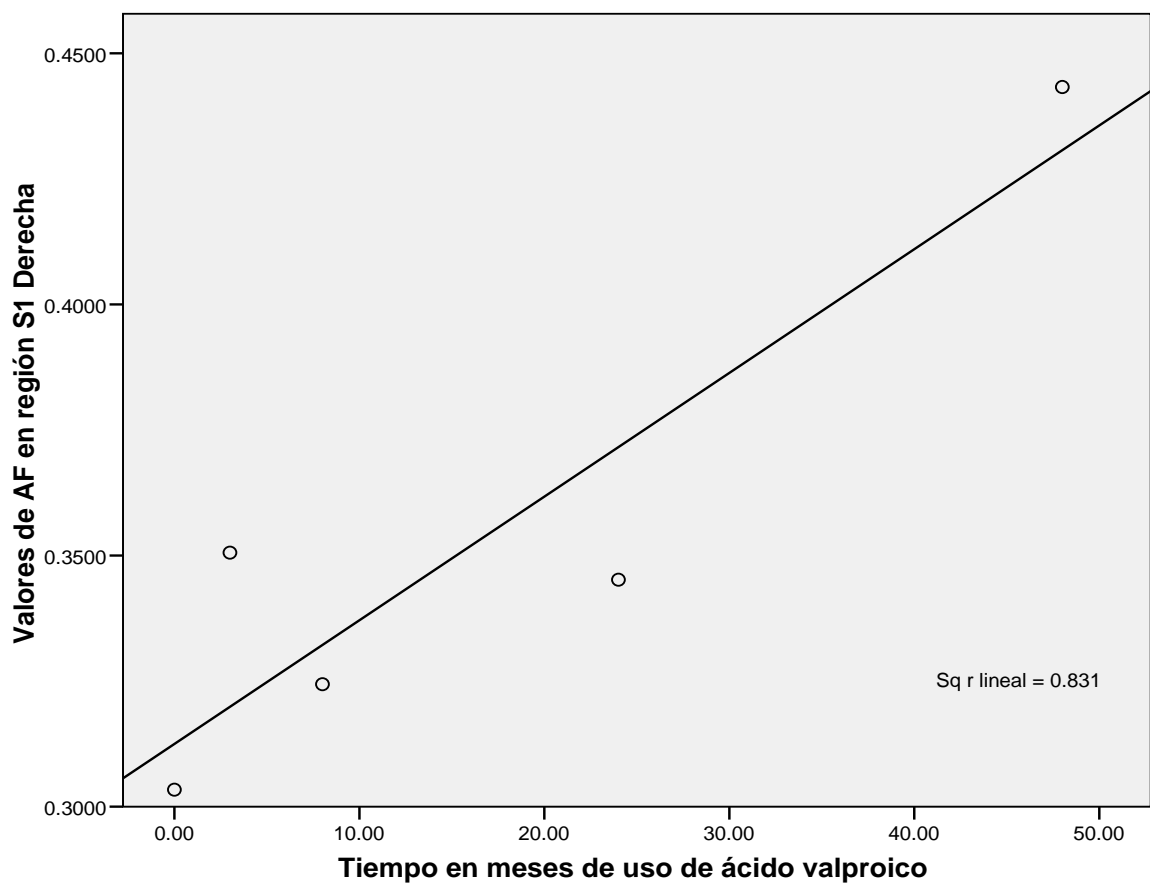
Gráfica 9.- Muestra correlación de Pearson inversamente proporcional para valores de CAD en región S1 izquierda y el tiempo transcurrido en meses desde el inicio del padecimiento a recibir por primera vez tratamiento ($r = -0.881$, $p = 0.48$).



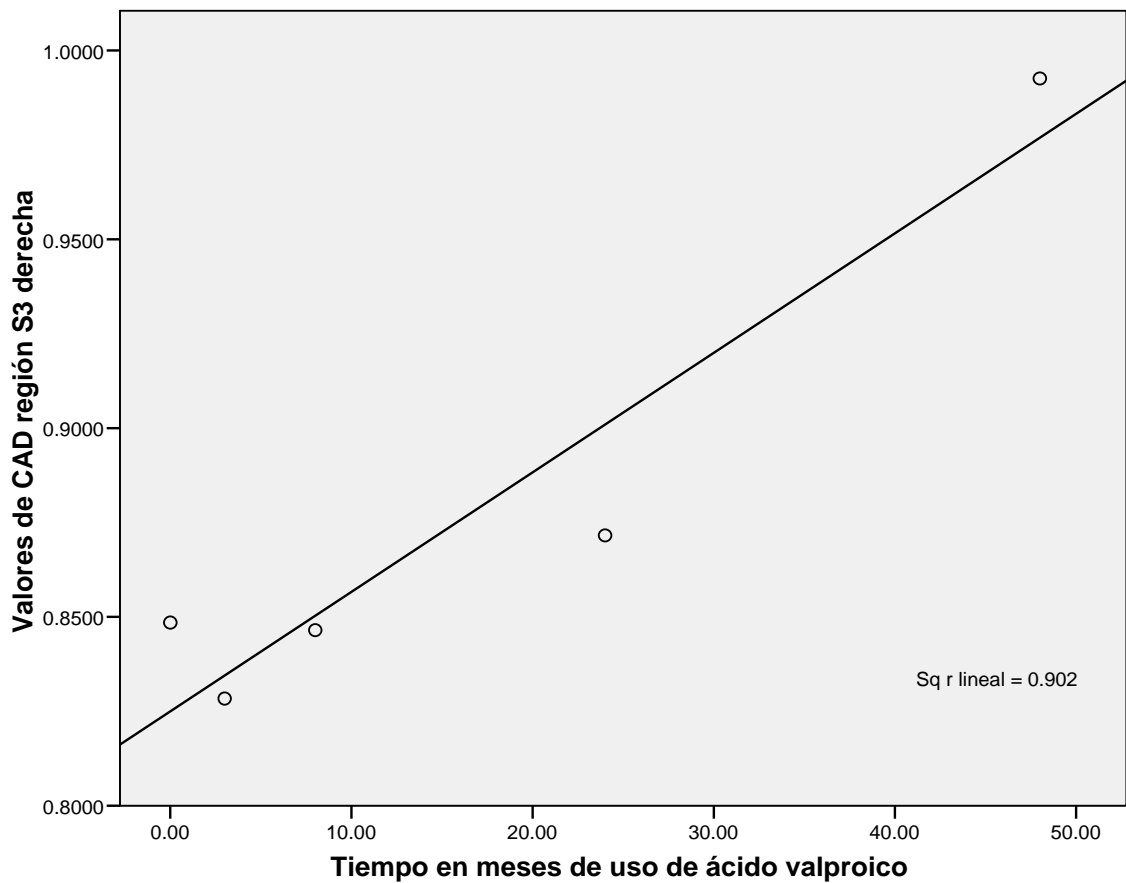
Gráfica 10.- Muestra correlación de Pearson inversamente proporcional entre los valores de AF en región S2 derecha y tiempo en meses de haber utilizado benzodiazepinas ($r = -.899$, $p = .038$).



Gráfica 11.- Muestra correlación de Pearson inversamente proporcional entre los valores de AF en región S2 izquierda y tiempo en meses de haber utilizado benzodiazepinas de ($r = -.975$, $p = .005$).



Gráfica 12.- Muestra la correlación de Pearson directamente proporcional entre los valores de AF en región S1 derecha y el tiempo en meses de uso de ácido valproico ($r=.912$, $p=.031$).



Gráfica 13.- Muestra la correlación de Pearson directamente proporcional entre los valores de CAD en región S3 derecha y el tiempo en meses de uso de ácido valproico ($r=.950$, $p=.013$).

11.- Bibliografía.-

1. Murray CJ, L.A., *The global burden of disease: a assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020.*, ed. H.U. Press. 1996, Cambridge (MA): Harvard University Press.
2. Kleinman, L., *Costs of bipolar disorder.* Pharmacoeconomics, 2003. **21**(9): p. 601-22.
3. Goodwin F.K., J.K.R., *Manic- Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression.* 2nd Edition ed. 2007, New York: Oxford University Press.
4. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, text revision (DSM-IV-TR).*, 4th edR ed. 2000, Washington, DC: American Psychiatric Association.
5. Askland K, *Toward a biaxial model of “bipolar” affective disorders: Spectrum phenotypes as the products of neuroelectrical and neurochemical alterations.* . J Affect Disord, 2006. **94**(15-33).
6. Strakowski SM, D.M., Adler CM, *The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings.* Mol Psychiatry 2005. **10**: p. 105-116.
7. Brambilla P, *Magnetic Resonance Findings in Bipolar Disorder.* . Psychiatr Clin N Am, 2005. **28**: p. 443-467.
8. Nugent, A.C., *Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry.* NeuroImage, 2006. **30**(2): p. 485-97.
9. Wilke M, K.R.A., DelBello M.P., Mills N.P. , Holland S.K., *Voxel based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results.* Psychiatry Res, 2004. **131**: p. 57-69.
10. Drevets, W.C., *Orbitofrontal Cortex Function and Structure in Depression.* Annals of the New York Academy of Sciences, 2007.
11. Cotter, D., *Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia.* Bipolar Disorders, 2005. **7**(4): p. 358-69.

12. Najt, P., *Anatomical measurements of the orbitofrontal cortex in child and adolescent patients with bipolar disorder*. Neuroscience Letters, 2007. **413**(3): p. 183-6.
13. Kronhaus, D.M., *Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex*. Bipolar Disorders, 2006. **8**(1): p. 28-39.
14. Blumberg, H.P., *A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices*. Archives of General Psychiatry, 2003. **60**(6): p. 601-9.
15. Blumberg, H.P., *Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder*. American Journal of Psychiatry, 1999. **156**(12): p. 1986-8.
16. Altshuler, L.L., *Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study*. Biological Psychiatry, 2005. **58**(10): p. 763-9.
17. Kelsoe, J., *Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum*. Journal of Affective Disorders, 2003. **73** p. 183-197.
18. Bertelsen, A., *A Danish twin study of manic-depressive disorders*. Progress in Clinical & Biological Research, 1978. **24A**: p. 119-24.
19. Bertelsen, A., *A Danish twin study of manic-depressive disorders*. The British Journal of Psychiatry, 1977. **130**: p. 330-51.
20. Glahn, D.C., *The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder*. Bipolar Disorders, 2004. **6**(3): p. 171-82.
21. Antila, M., *Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder*. American Journal of Medical Genetics, Part B, 2007. **144**(6): p. 802-8.
22. Antila, M., *Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives*. Psychological Medicine, 2007. **37**(5): p. 679-87.
23. Christensen, M.V., *Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder*. Psychological Medicine, 2006. **36**(8): p. 1119-29.
24. Kieseppä, T., *Reduced left hemispheric white matter volume in twins with bipolar I disorder*. Biological Psychiatry, 2003. **54**(9): p. 896-905.

25. McDonald, C., *Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes*. Archives of General Psychiatry, 2004. **61**(10): p. 974-84.
26. Basser, P.J., *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. Biophysical Journal, 1994. **66**(1): p. 259-67.
27. Ford, B., *Brownian movement in Clarkia pollen: a reprise of the first observations*. . The Microscope, 1992. **1992**(40): p. 235-41.
28. Kubicki, M., *Diffusion Tensor Imaging and Its Application to Neuropsychiatric Disorders*. Harvard Rev Psychiatry, 2002. **10**(6): p. 324-336.
29. Le Bihan D, B.E., Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M, *Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications*. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING : (), 2001. **13**: p. 534-546.
30. Le Bihan D, B.E., Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M, *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. Radiology, 1986. **161**: p. 401-7.
31. Beaulieu C, A.P., *Determinants of anisotropic water diffusion in nerves*. Magn Reson Med 1994. **31**: p. 394-400.
32. Adler CM, *Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: A diffusion tensor imaging study*. . Bipolar Disord, 2004. **6**: p. 197-203.
33. Haznedar M, *Fronto- Thalamo- Striatal Gray and White Matter Volumes and Anisotropy of their connections in Bipolar Spectrum Illnesses*. 2005. **57**: p. 733- 742.
34. Beyer L, *Cortical White Matter Microstructural Abnormalities in Bipolar Disorder*. . Neuropsychopharmacology, 2005. **30**: p. 225- 2229.
35. Adler CM, A.J., DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, and L.A.e. al., *Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania:a diffusion tensor imaging study*. Am J Psychiatry, 2006. **163**: p. 322-324.
36. Yurgelun-Todd, D.A., *White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study*. Bipolar Disorders, 2007. **9**(5): p. 504-12.
37. Krishnan, K.R.R., *Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder*. Psychosomatic Medicine, 2005. **67**(1): p. 1-8.

38. Adler CM, H.S., Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, and D.M. Strakowski SM, Adler CM, *Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study*. Bipolar Disord, 2004. **6**: p. 197-203.
39. Engelter, S.T., *The effect of aging on the apparent diffusion coefficient of normal-appearing white matter*. American Journal of Roentgenology, 2000. **175**(2): p. 425-30.
40. Minati, L., *MR spectroscopy, functional MRI, and diffusion-tensor imaging in the aging brain: a conceptual review*. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 2007. **20**(1): p. 3-21.
41. Spitzer, R.L., *The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description*. Archives of General Psychiatry, 1992. **49**(8): p. 624-9.
42. Ventura, J., *Training and quality assurance with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P)*. Psychiatry Research, 1998. **79**(2): p. 163-73.
43. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1960. **23**: p. 56-62.
44. Gastpar, M., *The Hamilton Depression Rating Scale in a WHO collaborative program*. Psychopharmacology Series, 1990. **9**: p. 10-9.
45. Rehm, L.P., *Item characteristics of the Hamilton Rating Scale for Depression*. Journal of Psychiatric Research, 1985. **19**(1): p. 31-41.
46. Young RC, B.J., Ziegler VE, Meyer DA., *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. Br J Psychiatry, 1978. **133**: p. 429-435.
47. Apiquian, R., *Validez y confiabilidad de la escala para la evaluación de la Manía*. Salud Ment, 1997. **20**(3): p. 23-29.
48. McIntosh, A.M., *The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity*. Molecular Psychiatry, 2007.
49. Chen, P.S., *Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes*. Molecular Psychiatry, 2006. **11**(12): p. 1116-25.
50. Rajkowska, G., *Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells*. Biological Psychiatry, 2000. **48**(8): p. 766-77.

