



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

POSGRADOS EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

**Comparación de alteraciones en resonancia magnética de pacientes  
con trastorno bipolar tipo I en estadio clínico temprano y tardío**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

**PRESENTA:**

Alejandra Monserrat Estefanía Rodríguez Ramírez

**TUTORA:**

Dra. Claudia Becerra Palars  
Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos.

Al equipo de bipolares.

En especial a mi tutora la Dra. Claudia Becerra y al  
Dr. Valente Cedillo que me llevaron por el camino de la neuroimagen.

A los pacientes, que nos permitieron obtener  
la fotografía más honesta de un ser humano ...  
la imagen de su cerebro.

# CONTENIDO

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
<b>II. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>6</b>
EL TRASTORNO BIPOLAR, UNA ENFERMEDAD QUE CAMBIA.....	6
NEUROSENSIBILIZACIÓN, ALOSTASIS Y NEUROPROGRESIÓN.....	8
MODELOS DE ESTADIOS CLÍNICOS EN TRASTORNO BIPOLAR .....	11
COMPONENTES DEL MODELO DE ESTADIOS CLÍNICOS DE KAPCZINSKI.....	14
FUNCIONAMIENTO Y COGNICIÓN.....	14
MARCADORES SÉRICOS.....	16
NEUROIMAGEN EN TRASTORNO BIPOLAR.....	18
NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN TRASTORNO BIPOLAR .....	19
HIPERINTENSIDADES EN RESONANCIA MAGNÉTICA Y TRASTORNO BIPOLAR .....	19
ALTERACIONES EN EL VOLUMEN DE ESTRUCTURAS CEREBRALES Y ESPESOR CORTICAL EN TRASTORNO BIPOLAR.....	20
<i>Corteza prefrontal .....</i>	<i>21</i>
<i>Estructuras subcorticales.....</i>	<i>23</i>
<i>Corteza temporal.....</i>	<i>24</i>
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>28</b>
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:.....	28
<b>IV. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>29</b>
<b>V. HIPÓTESIS .....</b>	<b>29</b>
<b>VI. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>29</b>
OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	30
<b>VII. METODOLOGÍA .....</b>	<b>30</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO: .....	30
MUESTRA:.....	30
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: .....	31
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: .....	31
VARIABLES: .....	31
TAMAÑO DE LA MUESTRA:.....	34
<b>VIII. PROCEDIMIENTO .....</b>	<b>35</b>
EVALUACIÓN CLÍNICA .....	37
INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS AFECTIVOS....	37
<i>Escala de manía de Young (Young Mania Rating Scale, YMRS).....</i>	<i>37</i>
<i>Escala de Depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) .....</i>	<i>38</i>
INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN PARA ESTADIFICACIÓN CLÍNICA .....	39
<i>Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (Functioning Assessment Short Test, FAST)</i> .....	39
<i>Escala de Quejas Cognitivas en el Trastorno Bipolar (Cognitive Complaints in Bipolar Disorder</i> <i>Rating Assessment, COBRA) .....</i>	<i>40</i>
DEFINICIONES OPERACIONALES DE LA ESTADIFICACIÓN: .....	41
EVALUACIÓN DE LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA.....	42
<i>Escalas de Hiperintensidades en Resonancia Magnética .....</i>	<i>43</i>
ANÁLISIS DE ESPESOR CORTICAL .....	45
<i>Preprocesamiento y segmentación avanzada .....</i>	<i>45</i>
<i>Análisis de espesor cortical.....</i>	<i>46</i>
<i>Alineación cortical .....</i>	<i>48</i>

<i>Análisis de regiones de interés (ROI)</i> .....	48
<b>IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>50</b>
<b>X. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	<b>51</b>
<b>XI. FINANCIAMIENTO</b> .....	<b>52</b>
<b>XII. RESULTADOS</b> .....	<b>53</b>
CAPTURA DE LA MUESTRA.....	53
DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....	54
ANÁLISIS COMPARATIVO ESTADIO CLÍNICO TEMPRANO CONTRA TARDÍO .....	56
ANÁLISIS DE HIPERINTENSIDADES .....	58
ANÁLISIS DE ESPESOR CORTICAL .....	61
<b>XIII. DISCUSIÓN</b> .....	<b>66</b>
<b>XIV. CONCLUSIONES</b> .....	<b>75</b>
<b>XV. BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	<b>76</b>
<b>XVI. ANEXOS</b> .....	<b>88</b>

## I. INTRODUCCIÓN

En décadas recientes la investigación neurocientífica ha permitido conocer aspectos biológicos de los trastornos mentales que han revolucionado la psiquiatría. Los descubrimientos psicofarmacológicos han impactado de manera importante al Trastorno Bipolar (TBP), ofreciendo a los pacientes la oportunidad de un mejor control del padecimiento. Y precisamente gracias a esto, hemos podido encontrar que el TBP tiene un impacto más allá de los episodios afectivos, generando deterioro físico, funcional, social, económico individual y sobre los sistemas de salud (Gama, Kunz, Magalhães, & Kapczinski, 2013).

En la actualidad, la visión más común del TBP es como un conjunto de síntomas afectivos que se deben tipificar y controlar. Aún cuando contamos con especificadores para distintas características clínicas, la extensión de este trastorno sigue siendo mayor al nombre o apellidos que le demos. Por ejemplo, el TBP se encuentra dentro de las primeras 20 causas de discapacidad a nivel mundial (Sajatovic, 2005) y múltiples estudios sobre este tema han encontrado que el deterioro funcional prevalece más allá de la remisión de síntomas afectivos (Paul E. Keck, M.D.; Susan L. McElroy, M.D.; Stephen M. Strakowski, M.D.; Scott A. West, M.D.; Kenji W. Sax, Ph.D.; John M. Hawkins, M.D.; Michelle L. Bourne, B.A.; Patrick Haggard, 1998). También se calcula que más de la mitad de los pacientes con TBP cuentan con alguna comorbilidad psiquiátrica o no psiquiátrica (Forty et al., 2014) y que la expectativa de vida en bipolares esta reducida en 12-20 años para hombres y 11-17 años para mujeres (Jf, Miles, Walters, King, & A, 2015). El abordaje de estas problemáticas excede a la visión sintomática de la enfermedad y nos retan a buscar modelos de intervención que consideren al paciente de manera integral.

## II. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

### EL TRASTORNO BIPOLAR, UNA ENFERMEDAD QUE CAMBIA

El trastorno bipolar (TBP) es una entidad que ha acompañado a la humanidad a lo largo de su desarrollo. La evidencia de su existencia se encuentra en muestras de literatura de distintas partes del mundo y etapas de la historia humana. Relatos tan antiguos como los bíblicos, mencionan cuadros clínicos compatibles con lo que ahora tipificamos como TBP. En la antigua Grecia, se reconocían a la melancolía y la manía como entidades clínicas. Se creía que la melancolia provenía de un exceso de “bilis negra”, mientras que la manía se consideraba posiblemente un desbalance de “bilis amarilla”. La sintomatología que se describió para ambos cuadros coincide con lo que hoy en día seguimos usando para diagnosticar los episodios afectivos (Zur, 1966).

Tiempo después, Aretaeus de Cappadocia fue el primero en relacionar la manía con melancolía, sugiriendo que había sujetos en los que pudieran encontrarse en conjunto. Otros autores posteriormente continuaron analizando esta posible relación, hasta 1854 que el francés Falret acuñó el término “la folie circulaire” para referirse a una condición cíclica en la que se alternaban ambos estados afectivos. Baillarger, llegó a las mismas conclusiones por su cuenta y llamó al estado “la folie a doublé forme”.

Para 1899, Emil Kraepelin al describir la “dementia praecox”, hizo una diferencia entre los pacientes con este diagnóstico y otro grupo de personas que cursaban con síntomas afectivos y recuperación posterior a quienes clasificó con el término “psicosis maníaco-depresiva”. Este concepto fue la base para la propuesta futura de Leonhard en 1957 del término “bipolar”, usado para referirse a pacientes que alternaban estados de manía y depresión, diferenciándoles de los que solo presentaban depresiones recurrentes o “unipolares” (Stephen M. Strakowski, 2014).

En la actualidad, llamamos trastorno bipolar (TBP) al padecimiento crónico que se caracteriza por alteraciones del estado de ánimo, el ritmo circadiano, cognición y percepción que aparecen de manera cíclica en forma de episodios repetidos de manía, hipomanía, estados mixtos y depresión. El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana en su quinta edición (DSM5), distingue el TBP tipo I por la presencia de al menos un episodio de manía y el TBP tipo II por la existencia de episodios depresivos y de hipomanía (*The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Psychiatric Evaluation of Adults*, 2015). No obstante, este padecimiento se considera parte de un espectro con presentaciones distintas de alteraciones afectivas dentro del que se incluyen también al trastorno ciclotímico y trastornos bipolares no especificados que en conjunto cuentan con una prevalencia en E. U. A. de 4.4% (Merikangas et al., 2011). Al hablar solo de TBP I y II, su prevalencia mundial va de 1 a 2% (Sajatovic, 2005) y en población mexicana de 1.9% (Medina-Mora et al., 2003). Su distribución es semejante para ambos sexos.

El TBP inicia en edades tempranas con una media de diagnóstico de 20 años, aunque los indicios de la enfermedad se presentan antes de los 19 años en un 60-70% de los pacientes (Lin, Reniers, & Wood, 2013). Durante la niñez o adolescencia las manifestaciones pueden ser síntomas ansiosos, alteraciones del sueño, del aprendizaje o del comportamiento (Cardoso, Bauer, Meyer, Kapczinski, & Soares, 2015). Al crecer el sujeto, en su etapa de adolescencia o juventud temprana aparecen episodios afectivos que suelen ser cuando se diagnostica el TBP, ya que las clasificaciones diagnósticas psiquiátricas precisan la existencia de un episodio maniaco o hipomaniaco como requisito para el diagnóstico de TBP (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015). Los pacientes con este trastorno pueden tener un retraso diagnóstico estimado de 5 años cuando tienen como polaridad de inicio un episodio depresivo que a menudo se tipifica como depresión unipolar o presentan comorbilidades (Dagani et al., 2017).



Un paciente con TBP pasará el 40% de su vida con síntomas afectivos y sus manifestaciones se irán modificando al igual que el sujeto (Merikangas et al., 2011). Es decir, que un episodio de manía no será igual si se presenta en la segunda o en la sexta década de la vida, aunque sea en el mismo individuo y tampoco serán iguales los episodios de manía de dos sujetos aunque tengan el mismo diagnóstico. Las manifestaciones del trastorno son tan diferentes como las personas mismas, algunos pacientes pueden tener un episodio único de manía mientras que otros pueden tener varios episodios al año.

## NEUROSENSIBILIZACIÓN, ALOSTASIS Y NEUROPROGRESIÓN

Desde 1921, Emil Kraepelin describió características que implícitamente ubicaban a los pacientes diagnosticados con psicosis maniaco-depresiva en estadios diferentes. Hizo tres principales observaciones al respecto. Por inicio notó que la recurrencia de la sintomatología era más rápida conforme evolucionaba la enfermedad, acortando los periodos asintomáticos de manera progresiva. Segundo, describió que inicialmente los episodios contaban con un estresor como desencadenante y a la postre podrían presentarse sin la presencia de tal. Por último, encontró que existían algunos pacientes que contaban con un curso más difícil para su manejo, requiriendo más hospitalizaciones (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015).

En la actualidad, se calcula que el 40-50% de los pacientes con TBP presentan un curso desfavorable de la enfermedad (F Kapczinski et al., 2014) que se evidencia como deterioro cognitivo y funcional, peor calidad de vida, aumento en el riesgo suicida, mayor número de hospitalizaciones y pobre respuesta al tratamiento. Los factores de riesgo identificados para la progresión del TBP se dividen en proximales y distales. Dentro de los factores distales se encuentra los antecedentes de trauma durante la infancia y factores genéticos, situaciones que son inherentes al paciente y por lo tanto su modificación es poco

viable para el clínico. Mientras que en los factores proximales se encuentran el número de episodios afectivos, comorbilidad psiquiátrica y médica, situaciones que pueden ser modificables (F Kapczinski et al., 2014; Passos, Mwangi, Vieta, Berk, & Kapczinski, 2016). Es importante resaltar que dentro de estos factores, el número de episodios afectivos es el de mayor peso, en especial los episodio manía que se han relacionado directamente con incremento de intentos suicidas, pobre respuesta a tratamiento, deterioro cognitivo y funcional.

Las observaciones anteriores y semejanzas vistas con otros trastornos neurológicos fueron la base del trabajo de Post, quien en 1986 adaptó el fenómeno de “kindling” descrito en epilepsia a los trastornos afectivos y le llamó neurosensibilización. Refiriéndose por este término a la respuesta incrementada ante la estimulación repetida, en la que contrario a generarse tolerancia se crea una sensibilización al estímulo. La recurrencia más rápida de los episodios afectivos sin aparente desencadenante observada por Kraepelin sería un ejemplo de ello. Post propone tres principales factores cuya repetición favorece la sensibilización en TBP: estresores, episodios afectivos y sustancias psicoactivas (Weiss et al., 1986). De este modo, los episodios afectivos pueden funcionar como inductores de otros episodios afectivos.

El esfuerzo de Post puede explicar de manera parcial las observaciones de Kraepelin, pero deja de lado otros factores como el desarrollo de comorbilidades, los costos económicos y sociales, los efectos de los medicamentos y el deterioro funcional que también influyen en el curso de la enfermedad. Para integrar este tipo de problemáticas y relacionarlas con los cambios clínicos observados durante la evolución del trastorno bipolar se requiere apelar a un concepto biológico que rige el funcionamiento humano: alostasis. Este término se refiere a la habilidad para alcanzar estabilidad por medio de cambios biológicos o conductuales adaptativos. Las consecuencias sistémicas de estos mecanismos de adaptación se denominan carga alostática (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro

V. S., 2015). La acumulación de esta última, con su consecuente fenómeno de agotamiento de los sistemas de adaptación se observa en el envejecimiento y en enfermedades crónicas, asociándose con fragilidad, deterioro funcional y mortalidad.

Con respecto al TBP los episodios afectivos funcionan como estados de alostasis, en los que se generan reacciones biológicas inflamatorias que incluyen el aumento de factores proinflamatorios, estrés oxidativo, liberación de catecolaminas, liberación de hormonas del estrés (cortisol) y disminución de factores neurotróficos. En un estudio con análisis por clústeres, Kapczinski equiparó la toxicidad de un episodio de manía con un choque séptico en cuanto a la expresión de factores inflamatorios. La repetición de los episodios afectivos con su alostasis asociada genera un aumento de carga alostática, que lleva al agotamiento de los mecanismos biológicos compensatorios y finalmente a la progresión de la enfermedad (Iria Grande, Magalhães, Kunz, Vieta, & Kapczinski, 2012). Una ejemplificación de este postulado es lo que concierne al perfil inflamatorio de los pacientes con TBP, en el que la citosina antiinflamatoria IL10 puede encontrarse en sujetos con poco tiempo de sintomatología y está ausente en pacientes con evolución crónica, mientras que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ , citosina proinflamatoria) tiene una mayor elevación en pacientes con larga evolución. De lo anterior, se infiere que inicialmente existen mecanismos compensatorios antiinflamatorios que se van agotando al paso del tiempo para llegar a un estado proinflamatorio crónico sistémico (Roda Ângela, Chendo Inês, 2015) asociado a al desarrollo de múltiples comorbilidades médicas como síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares por mencionar algunas. De tal modo que la sobrecarga alostática en términos clínicos se observa precisamente como estos resultados desfavorables mencionados anteriormente y observados hace casi un siglo por Kraepelin, donde el deterioro del funcionamiento del paciente es la característica principal.

Estos cambios biológicos impactan también el funcionamiento y la estructura cerebral. Múltiples estudios realizados con técnicas de neuroimagen han asociado el tiempo de

evolución, retraso en el inicio de tratamiento, número de episodios afectivos y severidad de los síntomas con cambios cerebrales. Posiblemente el estudio más divulgado y reproducido con este respecto es el de Strakowski de 2002 donde se comparó el volumen de los ventrículos laterales de individuos con un episodio de manía contra sujetos que tuvieran múltiples episodios (Lopez-Larson, DelBello, Zimmerman, Schwiers, & Strakowski, 2002). El resultado fue que los sujetos con más episodios afectivos tenían un incremento del volumen de estas estructuras y esto se relacionó con el número de episodios de manía. Hasta el momento aún se está investigando si estas alteraciones se deben a la disminución de sustancia gris, blanca o ambas. Lo que sí tenemos por seguro es que el cerebro de un paciente con TBP presenta características distintas a los sujetos sin este padecimiento y que algunos pacientes tienen cambios asociados a la evolución de su enfermedad y la presencia de comorbilidades (Lisy et al., 2011; S M Strakowski et al., 1999).

Información como la anterior sustenta al concepto de neuroprogresión, que se refiere a la reorganización patológica del cerebro asociada a la progresión de enfermedades mentales severas, idea que se considera la base de la estadificación en los trastornos psiquiátricos (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015).

## MODELOS DE ESTADIOS CLÍNICOS EN TRASTORNO BIPOLAR

El concepto de neuroprogresión antes explicado es la base de la estadificación del TBP, ya que se estima que casi la mitad de los pacientes con esta condición tienen un curso progresivo y de acuerdo a Berk “toda enfermedad que progresa se puede estadificar” (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015). La estadificación en otras áreas de la medicina ha permitido la estructuración del abordaje de los pacientes y el diseño de planes de tratamiento orientados a la problemática de cada caso. Un ejemplo de este tipo de práctica clínica es la oncología, donde el manejo está basado en la etapa clínica

del paciente. La clasificación de los tumores conocida como TNM porque incluye además del tamaño del tumor, los ganglios linfáticos afectados y la presencia de metástasis, permite identificar a los pacientes en uno de cuatro estadios con distintos pronósticos y tratamientos para cada uno de ellos (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015).

Las necesidades de cada paciente con TBP también son diferentes y pese a los esfuerzos para un manejo integral, el abordaje psiquiátrico actual principalmente se centra en el control de la sintomatología, lo que limita la visión del clínico a un corte transversal de una enfermedad que tiene un curso longitudinal. En el caso del TBP la estadificación plantea la posibilidad de un modelo de atención ajustado a las necesidades del paciente (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015).

Los pioneros en proponer modelos de estadificación clínica en trastornos psiquiátricos fueron Fava y Kellner en 1993. Sus modelos sobre esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión y trastorno de angustia iniciaron la discusión sobre la plausibilidad de esta práctica clínica en la psiquiatría. Su clasificación de la manía describía 4 fases: pródromos, hipomanía, episodio maniaco sin síntomas psicóticos y episodio maniaco con síntomas psicóticos (Fava & Kellner, 1993). Posteriormente hubo otras propuestas con distintos métodos de clasificación, dentro de estas la de Berk es una de las más difundidas puesto que usa la recurrencia de los episodios como una medida de progresión de la enfermedad en un modo semejante a lo propuesto por McGorry en esquizofrenia (McGorry, 2010). El modelo de Beck (Cuadro 1) ubica a los sujetos en riesgo como el peldaño inicial, para continuar con aquellos con síntomas inespecíficos de TBP, síntomas prodrómicos, primer episodio afectivo, recurrencias, recaídas y finalmente la presencia de síntomas persistentes no remitentes (Berk et al., 2014). Esta propuesta considera únicamente los síntomas afectivos, dejando fuera otros factores que también alteran el curso de la enfermedad.

<b>Cuadro 1. Modelos de estadios clínicos del Trastorno Bipolar</b>			
<b>Estadio clínico</b>	<b>Berk y cols</b>	<b>Estadio clínico</b>	<b>Kapczinski y cols</b>
0	Riesgo incrementado para padecer un trastorno afectivo	Latente	Latente. Riesgo incrementado de padecer un trastorno afectivo, AHF afectivos o ansiosos
1a	Síntomas leves o no específicos de un trastorno afectivo	I	Episodios bien definidos de eutimia. Sin comorbilidad psiquiátrica interepisódica. TNF y NT-3 elevados.
1b	Síntomas prodrómicos (riesgo ultra alto)		
2	Primer episodio afectivo	II	Síntomas interepisódicos asociados a comorbilidades; discapacidad transitoria. TNF y NT-3 elevados. BDNF disminuido.
3a	Recurrencia del episodio afectivo	III	Deterioro marcado en la cognición o en el funcionamiento. TNF y NT-3 elevados. BDNF disminuido. Cambios morfométricos persistentes.
3b	Primera recaída		
3c	Múltiples recaídas	IV	Incapaz de vivir de manera independiente debido al deterioro. TNF y NT-3 elevados. BDNF disminuido. Presencia de hiperintensidades en sustancias blanca y aumento de volumen de ventrículos laterales.
4	Síntomas persistentes que no remiten		

Tabla adaptada de Kapczinski F y cols (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015).

Kapczinski y cols. por su parte, centran su propuesta en el funcionamiento interepisódico y sugieren el uso de biomarcadores séricos, de imagen y la presencia de comorbilidades dentro de su clasificación. Situaciones que intentan llegar a una estadificación más clara e incluyente de los datos disponibles con respecto a la evolución del TBP. En esta propuesta el estadio latente incluye a los pacientes con un riesgo incrementado de padecer dicho trastorno y continúa enumerando progresivamente en función de los síntomas interepisódicos y deterioro funcional, hasta culminar en aquellos sujetos que han perdido su autonomía (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015). A continuación, describiremos los componentes incluidos en esta clasificación y la pertinencia de su evaluación.

## COMPONENTES DEL MODELO DE ESTADIOS CLÍNICOS DE KAPCZINSKI

La evidencia con respecto a la progresión del TBP sugiere que además de las características clínicas de la enfermedad, otras variables como la cognición, el funcionamiento, la presencia de comorbilidades, alteraciones en estudios neuroimagen y expresión de marcadores inflamatorios séricos pudieran ser de utilidad para la clasificación del estadio de los pacientes (F Kapczinski et al., 2014).

## FUNCIONAMIENTO Y COGNICIÓN

El funcionamiento psicosocial se refiere a la habilidad de realizar tareas de la vida diaria e involucrarse en relaciones con otros de un modo que pueda ser gratificante para el individuo y los demás, cumpliendo las necesidades de la comunidad a la que pertenece (Zarate et al. 2000). Los pacientes con TBP frecuentemente tienen dificultades en cumplir los requisitos de la definición previa, de tal modo que este padecimiento se considera la sexta causa mundial de discapacidad en personas de 15 a 44 años, ocasionando un grave impacto social y económico (Catalá-López et al. 2013).

Múltiples estudios han encontrado el deterioro funcional como una falla persistente aún posterior a la remisión de sintomatología (I. Grande et al., 2014; Rosa et al., 2010; Schneider, Delbello, McNamara, Strakowski, & Adler, 2012). Tohen y cols. reportaron que solo un 38% de los pacientes recuperaron su funcionalidad posterior a dos años de remisión de su primer episodio de manía (Tohen et al., 2012). Keck y cols. encontraron que solo 24% de los pacientes evaluados con TBPI recuperaron su funcionalidad en los 12 meses posteriores a su egreso hospitalario (Keck et al., 2004). También, el estudio EMBLEM (*European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication*) encontró que solamente 20% de los

pacientes recuperan su funcionalidad dentro de los 12 meses siguientes a un episodio afectivo, aún cuando no presente síntomas subsindrómicos (Goetz, Tohen, Reed, Lorenzo, & Vieta, 2007).

Los pacientes bipolares cursan con disfunción en diferentes áreas, por lo que múltiples herramientas se han utilizado para medir este concepto, invariablemente la que cuenta con mayor evidencia es la prueba breve de evaluación del funcionamiento (Functioning Assessment Short Test, FAST). Rosa y cols. publicaron recientemente una asociación lineal de la progresión de TBP con el aumento de puntaje en FAST (a mayor puntaje mayor disfunción). Al clasificarles por estadios de acuerdo con el modelo de Kapczinski delimitaron perfiles distintos de discapacidad. El funcionamiento laboral fue mejor en estadio I comparado con estadio II y la autonomía se encontró más afectada en estadio IV al compararlo con estadio III y II. De este estudio se concluye que el detrimento funcional es progresivo y asociado con el estadio de la enfermedad (Rosa et al., 2014).

Un tema importante dentro del funcionamiento de un individuo es su estado cognitivo. El TBP se encuentra asociado con deterioro cognitivo que ocurre también en periodos de eutimia. Se considera que entre el 30 y el 62% de los pacientes bipolares cursan con fallas cognitivas (Martino et al. 2008; Gualtieri and Morgan 2008; Reichenberg et al. 2009; Iverson et al. 2011). Seis metaanálisis coinciden en reportar fallas en dominios específicos como control ejecutivo, memoria y aprendizaje verbal, memoria de trabajo y atención sostenida (Robinson et al. 2006; Torres et al. 2007; Arts et al. 2008; Bora et al. 2009; Mann-Wrobel et al. 2011; Bourne et al. 2013). Y estas fallas cognitivas se han correlacionado con deterioro funcional en al menos 8 estudios (Zubieta et al. 2001; Dickerson et al. 2004; Martínez-Aran et al. 2004b; Laes and Sponheim 2006; Jaeger et al. 2007; Tabarés-Seisdedos et al. 2008; Martino et al. 2009; Bonnin et al. 2010). Otras publicaciones han relacionado el deterioro cognitivo con severidad de la enfermedad (Robinson and Ferrier 2006; Martínez-Arán et al. 2007), número de episodios de manía, hospitalizaciones (Lopez-Jaramillo et al.



2010), duración de la enfermedad (Martínez-Arán et al. 2007) y comorbilidades psiquiátricas (Sánchez-Moreno et al. 2009). Situaciones que apoyan la propuesta de Kapczinski para su uso como marcador de progresión.

## MARCADORES SÉRICOS

Múltiples estudios han coincidido en describir cambios de la expresión de citosinas de acuerdo con el estado del paciente. IL1, IL2, IL4, IL6 y TNF $\alpha$  se han reportado elevadas en episodios de manía. Mientras que en depresión se encuentra solamente elevada IL6 (O'Brien et al. 2006; Kim et al. 2007; Ortiz-Dominguez et al. 2007; Brietzke et al. 2009; Barbosa et al. 2011, 2012; Hope et al. 2011). Se considera que el curso de la enfermedad también es influido por estas moléculas, puesto que existen diferencias entre pacientes valorados con poco tiempo de evolución contra los que se evalúan de manera tardía donde predomina un perfil proinflamatorio (Iria Grande, Magalhães, Kunz, Vieta, & Kapczinski, 2012). Estas citosinas llegan al cerebro por diversos mecanismos como filtraciones en la barrera hematoencefálica, activación neuronal de receptores para citosinas en fibras aferentes transductoras o liberación de citosinas por la microglia cerebral. IL1, IL6 y TNF $\alpha$ , llevan el protagonismo en la respuesta neuroinmunológica inflamatoria. La IL1 inhibe la neurogénesis hipocámpica y es un potente inductor de CRH que puede activar el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal. Mientras que TNF $\alpha$  por su parte, influye en la homeostasis serotoninérgica cerebral por medio de la modulación del transportador de serotonina en la glía (Miller, Haroon, Raison, & Felger, 2013).

Otras moléculas identificadas como potenciales marcadores séricos son las neurotrofinas, proteínas que influyen el desarrollo, plasticidad y la conectividad neural. Dentro de esta familia el factor neurotrófico derivado del cerebro (*Brain-derived Neurotrophic Factor*, BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina 4/5 (NT-4/5), el factor neurotrófico derivado

de células gliales y el factor de crecimiento neural se han encontrado con niveles alterados en pacientes con TBP. No obstante, son los primeros dos los que han recibido mayor atención y por lo tanto cuentan con mayor evidencia (Berk et al. 2011; Post et al. 2012).

El BDNF se encuentra distribuido ampliamente en el sistema nervioso central, su expresión en corteza e hipocampo esta implicada en la regulación del ánimo y las emociones (Jacoby, Munkholm, Vinberg, Pedersen, & Kessing, 2016). Múltiples estudios han encontrado niveles bajos de esta molécula en episodios de manía y depresión, recientemente dos metaanálisis coincidieron en que los pacientes con TBP tienen niveles de BDNF inferiores en comparación a controles, particularmente durante el curso de un episodio afectivo (Cunha et al. 2006; Vieira et al. 2007; Oliveira et al. 2009; Grande et al. 2010). En eutimia, se ha encontrado información variable. Algunos estudios no reportan diferencia en los niveles de estas sustancias al comparar con controles sanos. Mientras que otros han encontrado niveles de BDNF disminuidos en pacientes eutímicos con larga evolución, sugiriendo cambios en su expresión con relación a la progresión de la enfermedad (Kauer-Sant'Anna et al. 2009; Barbosa et al. 2012). Los niveles bajos de BDNF también se han asociado con edad, tiempo de duración de la enfermedad y estadio avanzado (Berk et al. 2011; Fries et al. 2012).

<b>Cuadro 2. Bio-marcadores séricos en estadios tempranos y avanzados del Trastorno Bipolar</b>		
<b>Marcador</b>	<b>Estadio temprano</b>	<b>Estadio avanzado</b>
BDNF	≈	↓↓
TNFα	↑	↑↑
IL-6	↑	↑
IL-10	↑≈	≈

BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; TNFα, factor de necrosis tumoral α; IL, interleucina. » Sin cambio, ↑ ligero aumento, ↑↑ aumento sustancias, ↑» resultados mixtos, ↓↓ disminución sustancial. Modificado de (F Kapczinski et al., 2014).

## NEUROIMAGEN EN TRASTORNO BIPOLAR

Pese a los esfuerzos realizados por diversos grupos durante las últimas décadas, al momento no existen marcadores de imagen cerebral que el psiquiatra pueda utilizar para el diagnóstico de TBP. En los algoritmos y guías de abordaje de los trastornos psiquiátricos la utilidad de los estudios imagen cerebral esta limitada a descartar la existencia de otras alteraciones no asociadas al diagnóstico psiquiátrico presuntivo (Castellanos, Dickstein, & Rausch, n.d.). Pero contrario a lo que se pueda inferir de lo incluido en los manuales diagnósticos y guías de manejo, la neuroimagen tiene un papel más allá del descartar otras alteraciones cerebrales.

Los estudios de neuroimagen en TBP han contribuido al conocimiento de su neuroanatomía funcional y los cambios que se presentan durante su curso (S M Strakowski, Delbello, & Adler, 2012). Las alteraciones estructurales y funcionales encontradas han ayudado a plantear un modelo de disfunción en las redes prefrontales-subcorticales y las regiones límbicas de modulación de la emoción asociadas. Puesto que existen diversos circuitos prefrontal-estriado-talámicos que aparentemente regulan la expresión de información cortical sensitiva, cognitiva y emocional. Estas redes de modulación socioemocional del comportamiento son precisamente las que se consideran disfuncionales en TBP (Strakowski et al., 2012).

Los estudios de imagen cerebral pertinentes para el TBP podríamos dividirlos en los que se centran en la estructura y los que lo hacen en la función. En este trabajo nos enfocaremos en los estudios estructurales, principalmente en los realizados con imagen por resonancia magnética (IRM) que analizaron las diferencias entre el cerebro de pacientes con TBP y controles sanos, así como también los cambios que se pueden presentar al paso de la enfermedad (Strakowski, Delbello, & Adler, 2012).

## NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN TRASTORNO BIPOLAR

Los hallazgos de imagen estructural cerebral pueden evidenciarse a la mirada del clínico especializado en ello o pueden requerir de utilizar algún software de medición para aquellos cambios sutiles. Las alteraciones anatómicas a la simple vista suele incluir la presencia de atrofia en ciertas regiones corticales, ventriculomegalia o la presencia de hiperintensidades (S M Strakowski et al., 2012).

## HIPERINTENSIDADES EN RESONANCIA MAGNÉTICA Y TRASTORNO BIPOLAR

Las hiperintensidades son áreas brillantes observadas en la secuencia T2 de las imágenes por resonancia magnética (IRM), pueden encontrarse en materia blanca (*white matter hyperintensities*, WMH) o sustancia gris subcortical. Se clasifican de acuerdo con su localización anatómica en la materia blanca profunda (*deep White matter*, DWM), cercanas a los ventrículos laterales (*periventricular White matter*, PVWM) o en materia gris subcortical (*subcortical grey matter*, SCGM).

La presencia de estas lesiones se asocia con anomalías vasculares, procesos neurodegenerativos como desmielinización, pérdida axonal o necrosis (Thomas et al. 2002, 2003). Aunque pueden encontrarse en individuos sanos relacionado al envejecimiento, se han asociado con fallas cognitivas (de Groot et al. 2001, 2002). En TBP, Dupont y cols. en 1987 publicó el primer estudio con este respecto, encontró que las hiperintensidades en materia blanca se asociaban con el número de hospitalizaciones (Dupont et al., 1987).

Posterior a esto, múltiples publicaciones han convertido a las hiperintensidades en sustancia blanca en el hallazgo de neuroimagen más replicado con respecto a esta enfermedad. Tres metaanálisis han asociado la presencia de hiperintensidades de materia blanca con TBP a comparación de controles sanos. Beyer (2014), refiere en su metaanálisis

del tema que en promedio 38.9% de los pacientes bipolares contaban con hiperintensidades a comparación de 18% de los controles sanos. Otros estudios han encontrado una mayor asociación de hiperintensidades con edad en pacientes bipolares comparados con controles (Aylward et al. 1994; Altshuler et al. 1995; Moore et al. 2001). También, McDonald en 1999 publicó un estudio de 70 pacientes con TBP, en el que comparo pacientes jóvenes y viejos (menores y mayores a 50 años), encontró que los pacientes de mayor edad tenían más hiperintensidades y que esto se relacionaba con la presencia de síntomas psicóticos al momento de hospitalización. Pompili por su cuenta, asoció las WMH con historia de intento suicida (Pompili et al., 2008).

La presencia de hiperintensidades se asocia también a cambios en la cognición de pacientes bipolares. Dupont y cols. relacionaron las hiperintensidades con menor fluidez verbal y fallas en la evaluación neuropsicológica (Dupont et al., 1990). Hickie y cols. encontró que las lesiones profundas (DWM) se relacionaban con peor desempeño en pruebas cognitivas. Aún cuando se infiere que la progresión de TBP se acompaña de incremento en las hiperintensidades reportadas por RMN (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015), pocos estudios han analizado esta posible relación.

#### ALTERACIONES EN EL VOLUMEN DE ESTRUCTURAS CEREBRALES Y ESPESOR CORTICAL EN TRASTORNO BIPOLAR

Aunque se han analizado múltiples áreas cerebrales en TBP, las regiones que reportan con mayor frecuencia alteraciones estructurales pertenecen a las redes límbicas anteriores: corteza prefrontal (CPF), estructuras subcorticales y mediales temporales (Strakowski et al., 2012).

## Corteza prefrontal

La CPF incluye los sectores paralímbico y heteromodal del lóbulo frontal. El primero ubicado en la parte ventral y medial de este lóbulo, que contiene la corteza anterior del cíngulo, el giro paraolfatorio y las regiones posteriores orbitofrontales. El sector heteromodal comprende la corteza prefrontal dorsolateral y orbitofrontal. La CPF puede conceptualizarse como un área de integración de dos ejes funcionales: uno que integra memoria de trabajo, funciones ejecutivas y atención (corteza prefrontal y parietal posterior) y otro que modula el comportamiento (corteza prefrontal y paralímbica orbitofrontal) (Kirsner, 2002).

Sax et al encontró una disminución del volumen de la CPF al comparar pacientes con TBP contra controles (Sax et al., 1999) y dos estudios más reportaron una correlación inversa del volumen y densidad de esta área con el número de episodios de manía en adultos con TBP (Ekman, Lind, Rydén, Ingvar, & Landén, 2010; I. K. Lyoo et al., 2004). Otros múltiples estudios han intentado replicar hallazgos en el análisis de la corteza prefrontal como área anatómica con poco éxito. La complejidad estructural y el funcionamiento distinto de las áreas de la CPF han llevado al análisis de zonas específicas de interés con mejores resultados que al analizarlas en conjunto (Strakowski et al., 2012).

López-Larson et al, encontró una disminución del volumen de regiones en la CPF izquierda superior y media y CPF derecha en pacientes con TBP al compararles con controles, este mismo estudio relacionó la disminución de volumen en la CPF izquierda inferior con la duración de los episodios afectivos (Lopez-Larson, DelBello, Zimmerman, Schwiers, & Strakowski, 2002).

En un área más específica de interés como lo es la Corteza Subgenual Prefrontal (CSGPF) Izquierda, Drevets et al encontró una disminución de volumen en pacientes con TBP e historia familiar de trastornos afectivos al compararlos con controles (Drevets et al., 1997). Hirayasu, replicó estos resultados al comparar con controles sanos, esquizofrenia y

pacientes con trastornos afectivos que no tuvieran historia familiar para tales (Hirayasu et al., 1999). La CSGPF es una porción de la corteza anterior del cíngulo localizada bajo la rodilla del cuerpo calloso en la zona ventral de la CPF, aparentemente dentro de sus funciones se encuentran la modulación del ánimo y la integración de la información cognitiva con la emocional (Drevets et al., 1997). Estudios de patología en esta misma área coinciden en que la CSGPF presenta una disminución de células gliales en personas con trastornos afectivos y antecedentes familiares de estos (Hirayasu et al., 1999).

Por otro lado, estudios realizados en niños y adolescentes con TBP han encontrado disminución en los volúmenes de la corteza anterior del cíngulo y corteza prefrontal, no obstante, la información sobre estos hallazgos continua contradictoria. En este mismo grupo etario, se han encontrado cambios en la corteza prefrontal ventrolateral (CPVL) que sugieren puede haber una aceleración en la pérdida de volumen normal relacionada a la edad de pacientes con TBP durante la adolescencia tardía y adultez temprana (Schneider et al., 2012).

En adultos, dos estudios reportaron una correlación inversa de la edad y tiempo de enfermedad con el espesor cortical de esta zona, por lo que se ha sugerido que la CPVL podría caracterizarse por un incremento en el volumen al inicio del TBP y cambios atróficos durante la evolución (I. Lyoo, Sung, & Dager, 2006; Sarnicola et al., 2009). Estudios en adolescentes asociaron el incremento de volumen en la CPVL y la disminución de volumen en la CSGPF con el primer episodio maniaco, sugiriendo que estos cambios podrían relacionarse con el inicio de la enfermedad bipolar (Adler et al., 2007).

### Estructuras subcorticales

La modulación del ánimo, cognición y conducta requiere las conexiones de la CPF con estructuras subcorticales como el cuerpo estriado y tálamo, formando las vías prefrontal-estriado-talámicas (Kirsner, 2002). Estas vías se encuentran alteradas en los pacientes con TBP (Strakowski et al., 2012).

Numerosos estudios han analizado el volumen del cuerpo estriado en los pacientes con TBP. Aylward et al y Strakowski et al, inicialmente reportaron un incremento de volumen del cuerpo caudado y cuerpo estriado (respectivamente) en TBP al comparar con controles (Aylward et al., 1994; Strakowski et al., 1999). Posteriormente ambos, ampliaron sus estudios con la finalidad de comparar pacientes con episodio único contra múltiples episodios y controles sanos, la diferencia con controles sanos fue replicada pero ninguno de los dos autores encontró variación en el volumen del cuerpo estriado al comparar aquellos que tuvieron un episodio afectivo contra múltiples (Aylward et al., 1994; Strakowski et al., 1999). Además Del Bello et al, encontró un aumento del volumen del putamen en adolescentes con TBP (DelBello, Zimmerman, Mills, Getz, & Strakowski, 2004) y Noga et al, reportó un aumento del volumen del caudado en gemelos homocigotos TBP discordantes sin importar si padecieron o no la enfermedad (Noga, Vadar, & Torrey, 2001). Hallazgos como estos sugieren que el incremento en el volumen del cuerpo estriado y sus componentes puede ser un factor de vulnerabilidad para TBP heredable que no se asocia con el curso de la enfermedad (Strakowski, Delbello, & Adler, 2005).

El volumen del tálamo, la siguiente estructura en el eje prefrontal-estriado-talámico, también se ha estudiado en pacientes con TBP con resultados discordantes. Dupont y Strakowski encontraron un aumento en el volumen talámico de pacientes con TBP al compararlos con controles (Dupont et al., 1995; Strakowski et al., 1999). Otros estudios realizados en adolescentes reportaron una disminución en el volumen de esta estructura en pacientes con TBP con síntomas psicóticos y esquizofrenia a comparación de controles sanos, se



sugiere que esta asociación podría estar más relacionada a la presencia de psicosis (Alzheimer et al., 2000).

Otro hallazgo replicado en varias ocasiones es el aumento de los ventrículos laterales en pacientes con TBP, Strakowski encontró que el tamaño de estas estructuras fue mayor en pacientes con múltiples episodios a comparación de episodios únicos, la asociación con el número de episodios de manía fue aún mayor (Delbello et al., 2002). Brambilla et al. también encontró que el volumen ventricular está asociado al número de episodios afectivos (Brambilla et al., 2001). No se ha identificado específicamente si el crecimiento ventricular se debe a la pérdida de materia gris o blanca. Strakowski et al. al analizar el volumen de las estructuras periventriculares en los pacientes con ventriculomegalia no encontró disminución, pero sí un incremento en la razón materia gris/blanca predominante en el sexo femenino. Lo anterior aunado a las hiperintensidades en sustancia blanca y las anomalías en los tractos frontales reportados con tensor de difusión, sugieren que la disrupción de la integridad de la materia blanca prefrontal puede ser el origen de crecimiento ventricular (Strakowski et al., 2012).

Una estructura estudiada recientemente ha sido el cuerpo calloso. Lavagnino y cols. realizó un estudio de mujeres con TBP clasificadas con estadio tardío en base a la presencia de las siguientes condiciones: más de 10 episodios afectivos, remisión incompleta y al menos una hospitalización. Encontraron disminución en el volumen de la parte posterior del cuerpo calloso de mujeres con estadio avanzado al compararles con estadio temprano (Lavagnino et al., 2016).

### Corteza temporal

Ciertas estructuras de la corteza temporal han sido de interés dentro del estudio de la fisiopatología del TBP. Algunos hallazgos han sido contradictorios por ejemplo respecto

al volumen del lóbulo temporal, en el que algunos estudios reportan aumento mientras que otros refieren disminución de este al estudiar principalmente adolescentes y jóvenes. Con respecto a la evolución del padecimiento, no se reporta asociación de la duración del TBP con el volumen de la corteza temporal (Schneider et al., 2012). El giro temporal superior también cuenta con hallazgos poco esclarecedores, no obstante, un estudio longitudinal realizado en adolescentes y adultos con TBP reportó un aumento de volumen al paso del tiempo al compararles con controles.

Existen dos estructuras temporales de particular interés en los estudios de imagen de TBP: la amígdala y el hipocampo. Estas regiones tienen un papel importante en la regulación de la conducta y emociones puesto que forman parte de las redes prefrontales-estriado-talámicas (Strakowski et al., 2012).

La amígdala es una región controversial en lo que respecta a sus hallazgos con pacientes bipolares, cuyas alteraciones aparentemente pueden variar con la edad de los evaluados y el curso de la enfermedad (Schneider et al., 2012). En adultos, algunos estudios han reportado el volumen de la amígdala menor al de controles. Sin embargo, varios estudios y al menos dos metaanálisis señalan que el hallazgo más frecuente en esta población es el aumento de volumen de esta estructura (Hajek et al., 2009; Lisy et al., 2011; Pfeifer, Welge, Strakowski, Adler, & Delbello, 2008; Usher, Leucht, Falkai, & Scherk, 2010). Otros estudios sugieren tomar esta información con reserva puesto que existen factores de desarrollo y tratamiento como el uso de litio que pueden condicionar el aumento de tamaño de la amígdala (Usher et al., 2010).

En los niños y adolescentes, contrario a los adultos, la disminución volumétrica amigdalina es el hallazgo más frecuente en TBP pese a que existen estudios con información contraria a lo anterior, varios trabajos longitudinales y metaanálisis han replicado la disminución de volumen (Hajek et al., 2009; Lisy et al., 2011; Pfeifer et al., 2008). Bitter y

cols. como resultado de un estudio longitudinal de adolescentes, sugieren que la disminución del volumen de la amígdala ocurre posterior al primer episodio maniaco basándose en que al inicio de su estudio (primer episodio de manía) no existió diferencia entre pacientes al comparar contra controles sanos y TDAH, pero a un año de seguimiento la diferencia de volumen se hizo significativa (Bitter, Mills, Adler, Strakowski, & Delbello, 2011). Esto es congruente con hallazgos de población en riesgo y ultra-riesgo, donde no se ha encontrado diferencia en el tamaño de esta estructura a comparación de controles. Por lo anterior Schneider y cols. sugieren que la disminución volumétrica de la amígdala en niños y adolescentes con TBP puede asociarse al neurodesarrollo con aparición al inicio de la enfermedad y limitado a un tiempo relativamente corto posterior al primer episodio de manía (Schneider et al., 2012).

El hipocampo es también una estructura con hallazgos contradictorios. Mientras que algunos no han reportado diferencias en el volumen, otros sugieren reducción del mismo y otros tantos aumento (Schneider et al., 2012). Strakowski y cols. encontró que el hipocampo de los pacientes bipolares con múltiples episodios era mayor que el de aquellos con episodio único, pero no existió diferencia entre bipolares multiepisodio al comparar con controles sanos (Strakowski et al., 1999).

## ANÁLISIS DE ESPESOR CORTICAL POR REGIONES DE INTERÉS

El análisis estructural del cerebro incluye la evaluación del volumen de las estructuras cerebrales. Un cerebro humano adulto tiene un volumen de 1-1.5 litros, que equivale en una resolución estándar de IRM a más de un millón de voxels. De tal modo que se requiere de estrategias de evaluación más allá del ojo humano. Existen dos estrategias de mayor uso para esta finalidad: alineación anatómica basada en un template y análisis de regiones de interés (Hutton, Vita, Ashburner, Deichmann, & Turner, 2008).

La morfometría basada en voxeles (voxel based morphometry, VBM) es la técnica de alineación a un template más utilizada, esto requiere la normalización de las imágenes estructurales a un espacio de referencia estereotáctico o a un template específico del estudio. Esta técnica permite la comparación por voxeles de la densidad de la materia gris y se basa en la teoría de campos aleatorios (Hutton et al., 2008). Por ejemplo, con esta técnica Brambilla encontró que la edad se asociaba con la disminución de la sustancia gris de pacientes con TBP al compararlos con controles (Brambilla et al., 2001).

Por su parte, el análisis de regiones de interés (region of interest analysis, ROI) se basa en la medición de áreas anatómicas previamente especificadas, por ejemplo áreas de Broadman. Requiere de la segmentación de las imágenes cerebrales por medio de algún software diseñado para este propósito que pueda discernir entre las densidades la sustancia blanca y gris mediante algún algoritmo estandarizado (Lc, Nazarov, Gb, & Rb, 2016). Cuando se trata de estructuras corticales se reporta como espesor cortical y es el tipo de técnica recomendada para estudios multicéntricos o el reporte de metaanálisis (Hibar et al., 2017).

Dentro del análisis por Regiones de Interés ciertos softwares proporcionan plantillas de análisis prediseñadas para ciertas regiones, esto con la finalidad de disminuir la variabilidad de información al definir las ROI puesto que la delimitación la hace el programa y no el investigador de manera manual. Una técnica utilizada para este tipo de análisis es mediante los mapas de Áreas de Brodmann.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los modelos de clasificación de acuerdo con el estadio clínico en TBP se basan en observaciones **cualitativas** del evaluador. Se ha postulado que la progresión de la enfermedad cursa con cambios neuroanatómicos y funcionales evidentes en pruebas de imagen cerebral que podrían ser de utilidad para identificar el estadio del paciente de una manera más objetiva, la propuesta de Kapczinski sugiere que los estadios más avanzados (III y IV) tendría mayores alteraciones y peor funcionamiento.

Las hiperintensidades detectadas por RMN y los cambios de volumen en estructuras cerebrales se han propuesto como marcadores para la progresión de la enfermedad. En base a lo anterior es pertinente cuestionarse si la presencia de hiperintensidades en RMN se relacionan con el estadio clínico que cursan los pacientes y si existe una diferencia del espesor cortical entre estadios clínicos tempranos y tardíos.

#### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

- ¿Existe diferencia en el número de hiperintensidades por región en resonancia magnética de acuerdo con la Escala de Hiperintensidades de Coffey y en las medidas de espesor cortical entre los pacientes con TBPI en estadio clínico temprano y tardío?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

El TBP es un padecimiento con alto impacto para el paciente y la sociedad en general, la estadificación de acuerdo con las clasificaciones ya mencionadas permite el diseño de estrategias terapéuticas adaptadas a las necesidades del paciente (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015). Para este cometido, el inicio es la delimitación de los estadios propuestos, por lo que la búsqueda de un patrón de biomarcadores que junto a la clínica nos permita clasificar de un modo más objetivo es de importancia para la validación de estos modelos.

La trascendencia de este estudio reside en la posibilidad de sustentar una de las propuestas más innovadoras de los últimos años con respecto a TBP.

#### **V. HIPÓTESIS**

Los estadios clínicos más avanzados de TBP de acuerdo con la clasificación de Kapcsinzki, cursan con mayores alteraciones en RMN en comparación de estadios tempranos, evidenciados como incremento del número de hiperintensidades periventriculares, de sustancia blanca profunda y sustancia gris subcortical en la Escala de Hiperintensidades de Coffey, así como también disminución del espesor cortical en la corteza prefrontal.

#### **VI. OBJETIVO GENERAL**

Comparar la puntuación en la escala de hiperintensidades de Coffey, de pacientes con TBPI clasificados en estadio temprano contra aquellos en estadio tardío de acuerdo con el modelo de estadios clínicos propuesto por Kapczinski.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Comparar el espesor cortical entre grupo temprano contra tardío de acuerdo con Regiones de Interés utilizando los mapas de Áreas de Brodmann.
2. Establecer las diferencias sociodemográficas entre los grupos temprano y tardío.
3. Establecer las diferencias clínicas entre los grupos temprano y tardío.

## VII. METODOLOGÍA

#### DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se diseñó un estudio observacional, transversal y homodémico (Feinstein, 1985).

#### MUESTRA:

Se seleccionarán pacientes de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", con diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I en eutimia que lleven seguimiento en la Clínica de Trastorno Afectivos.

#### CRITERIOS GENERALES DE INCLUSIÓN:

1. Diagnóstico de TBPI (DSM5) 5 años
2. En eutimia
3. Mayores de 18 años y menores de 60 años

#### CRITERIOS INCLUSIÓN GRUPO 1:

1. Cubrir criterios de inclusión generales

2. Contar con un Estadio Clínico I o II de acuerdo con la evaluación clínica aplicada

#### CRITERIOS INCLUSIÓN GRUPO 2:

1. Cubrir criterios de inclusión generales
2. Contar con un Estadio Clínico III o IV de acuerdo con la evaluación clínica aplicada

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. TBP II
2. Trastorno Esquizoafectivo
3. Trastornos de Personalidad
4. Discapacidad Intelectual
5. Edad menor de 18 años o mayor a 60 años
6. Episodio de manía o depresión reciente (últimos 2 meses)
7. Trastorno por uso de sustancias grave
8. Pacientes con alto riesgo de acuerdo con la clasificación de riesgo cardiovascular de Framingham

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Retirar su consentimiento para realizar el estudio de imagen o la entrevista clínica.
2. No completar el estudio de imagen cerebral.

#### VARIABLES:

Se realizará análisis de expediente clínico, entrevista con familiares y paciente para recabar información sociodemográfica y características clínicas que permitan estadificar al paciente y determinar las características de la muestra.



<b>Cuadro 3. Descripción de variables</b>			
<b>Características sociodemográficas</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Edad (años)	Numérica	Años cumplidos al momento de la entrevista	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Sexo	Dicotómica	Sexo biológico	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Estado civil	Nominal	Estado civil al momento de la entrevista	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Ocupación	Nominal	Ocupación al momento de la entrevista	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Religión	Nominal	Religión que profesa el paciente al momento de la entrevista	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Escolaridad en años	Numérica	Número de años completados de educación formal al momento de la entrevista	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Queja cognitiva en puntaje	Numérica	Puntaje obtenido al aplicar la escala de quejas cognitivas en el trastorno bipolar (COBRA)	Herramienta autoaplicable para el paciente, puntuación 0 a 48
Funcionamiento en puntaje	Numérica	Puntaje obtenido al aplicar la prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST)	Herramienta heteroaplicable con puntuación de 0 a 71
Número de episodios de depresión	Numérica	Número de episodios de depresión	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Número episodios de manía	Numérica	Número de episodios de manía en los 10 años de seguimiento	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Episodios con síntomas psicóticos	Dicotómica	Si ha presentado síntomas psicóticos en alguno de los episodios afectivos.	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Numero de hospitalizaciones	Numérica	Cantidad de veces que ha estado hospitalizado el paciente secundario a episodios depresivos graves.	Formato de datos sociodemográficos y clínicos

Antecedente de intentos suicidas	Nominal Dicotómica	Antecedente de intentos suicidas a lo largo de su evolución con diagnóstico de TBP	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Número de intentos suicidas	Numérica	Número de intentos suicidas a lo largo de su evolución con diagnóstico de TBP	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Número de medicamentos	Numérica	Número de medicamentos específicos para el tratamiento del trastorno bipolar	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Antecedentes heredo-familiares de trastorno bipolar	Dicotómica	TBP en familiares de primer grado.	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Comorbilidad médica	Nominal	Diagnóstico de enfermedad médica además del diagnóstico de TBP	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Comorbilidad psiquiátrica	Nominal	Diagnóstico de algún otro padecimiento psiquiátrico además del TBP (excepto criterios de exclusión)	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Tiempo de diagnóstico (años)	Numérica	Tiempo en años desde que se le realizó el diagnóstico de TBP	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
Ciclado rápido	Dicotómica	Más de 4 episodios afectivos por año	Formato de datos sociodemográficos y clínicos
<b>Variables independientes</b>			
Estadio Clínico de TBP	Ordinal	Estadios Clínicos de TBP de Kapczinski y colaboradores	De acuerdo con algoritmo y definición operacional (ver abajo).
Estadio Clínico Temprano	Dicotómica	Estadio clínico I o II de acuerdo con el modelo de Kapczinski	De acuerdo con algoritmo y definición operacional (ver abajo).
Estadio Clínico Tardío	Dicotómica	Estadio clínico III o IV de acuerdo con el modelo de Kapczinski	De acuerdo con algoritmo y definición operacional (ver abajo).
<b>Variables dependientes</b>			
Escala de hiperintensidades Coffey	Ordinal	Clasificación por localización y características de hallazgos de imagen	RMN evaluada por Neuroradiólogo.
Espesor cortical	Numérica	Medida del espesor cortical de cada área del mapa de Brodmann analizada.	Análisis de espesor cortical con Brain Voyager.

#### VARIABLES CONFUSORAS:

1. Comorbilidades médicas
2. Hábitos tabáquicos
3. Comorbilidad psiquiátrica
4. Síntomas afectivos interepisódicos
5. Tratamiento psicofarmacológico

#### TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se realizó un cálculo de muestra probabilístico utilizando una fórmula de diferencia de medias (ecuación 1) a dos colas, con un alfa de 0.05 y beta de 0.20. Para el cálculo de la diferencia entre grupos tomamos en cuenta la puntuación en la escala de hiperintensidades de Coffey asociada a trastornos afectivos. Debido a que dicha escala señala a las puntuaciones de 0 como la medida más frecuente en sujetos sanos menores a 60 años y a las puntuaciones mayores a 2 como alteraciones asociadas a la severidad del trastorno afectivo, tomamos como significativa una diferencia de 2 puntos.

Ecuación 1:

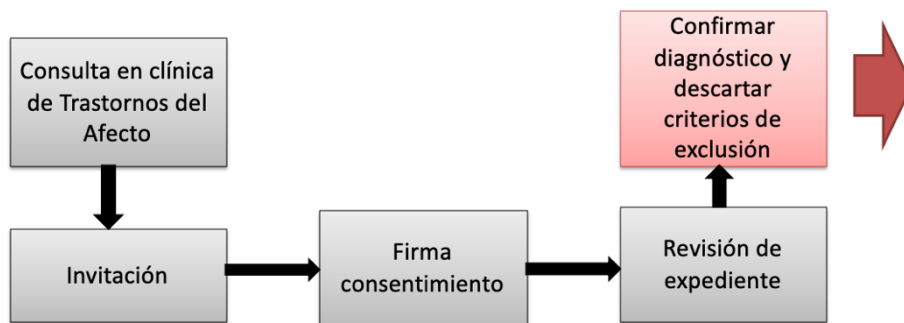
$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(1 + \frac{1}{\kappa}\right) \left(\sigma \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

Se obtuvo un tamaño de muestra de 24 pacientes por grupo.

## VIII. PROCEDIMIENTO

Diseñamos un procedimiento para este estudio que comprendió cuatro fases iniciando por la selección de pacientes y culminando con el análisis de las imágenes cerebrales. En la fase 1 del estudio se reclutaron pacientes ambulatorios de la Clínica de Trastornos de Afecto con diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I en eutimia. Posterior a la valoración por parte de su médico tratante, se invitó a los pacientes a participar en el estudio. Se informó sobre los objetivos y procedimientos del estudio, resolviendo las dudas que tuvieron y recabando su firma en el consentimiento informado. Solamente aquellos que dieron consentimiento por escrito fueron incluidos. Posterior a esto se corroboró el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I y se descartaron los sujetos que cumplieron los criterios de exclusión de acuerdo con la información obtenida de su expediente clínico.

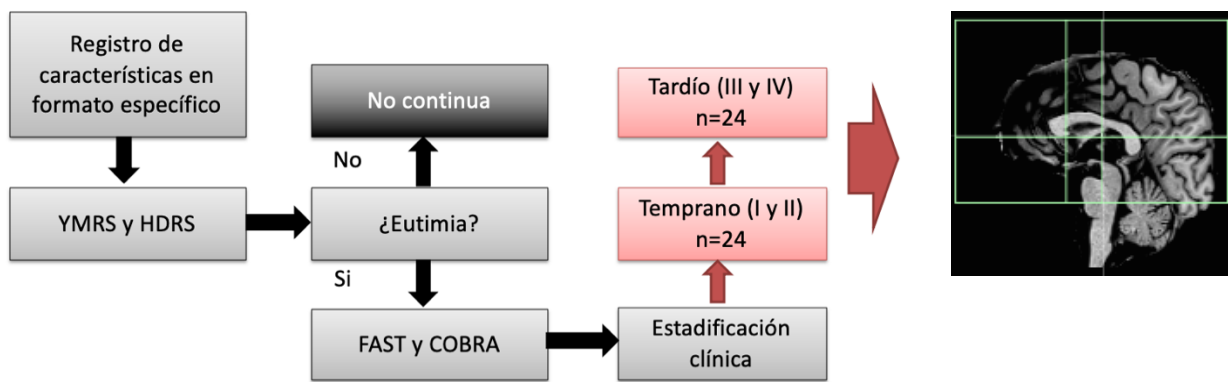
**Figura 1.** Primera fase de procedimiento: reclutamiento de pacientes.



La segunda fase consistió en una entrevista donde se recolectó información respecto a las variables clínico-demográficas que se registraron en el formato de datos socio-demográficos y clínicos diseñado para este estudio. También en esta visita se aplicaron instrumentos de clinimetría comenzando por la Escala para Manía de Young y Escala para Depresión de Hamilton, esto con la finalidad de corroborar el estado eutimia y detectar síntomas subsindrómicos. Una vez encontrados en eutimia procedimos a aplicar las escalas e

interrogatorio pertinente para clasificar a los pacientes de acuerdo con el modelo de Kapczinski. Se utilizó la prueba breve de evaluación del funcionamiento (Functioning Assessment Short Test, FAST) y la escala de quejas cognitivas en el trastorno bipolar (*Cognitive complaints in Bipolar disorder Rating Assessment*, COBRA). Los pacientes se distribuyeron en dos grupos de acuerdo con su estadio clínico: temprano (estadio I y II) o tardío (estadio III y IV) como se especifica en el algoritmo de estadificación.

**Figura 2.** Segunda fase de procedimiento: entrevista y estadificación.



Finalmente, en la tercera fase se realizó una RMN de cráneo en corte sagital y axial, secuencias T1, T2 y FLAIR junto con una secuencia T1 3D en el departamento de neuroimagen también de este instituto. El equipo disponible es un resonador Phillips de 3 teslas, con un tiempo de exploración de 38 min por paciente. Las imágenes fueron evaluadas por un neuroradiólogo cegado al estadio que se asigne a los sujetos.

Utilizamos parámetros convencionales para obtención de la resonancia morfométrica inicial (T1, T2, FLAIR) y para realizar T1 3D elegimos una matriz cuadrada de 128x128mm con voxeles de 1x1x1 cm, características que nos facilitarán analizar es espesor cortical (Lopez-Larson, DelBello, Zimmerman, Schwiers, & Strakowski, 2002).

Por último, la cuarta fase del estudio consistió en el análisis de las imágenes obtenidas. La presencia de hiperintensidades fue evaluada por el experto neuroradiólogo del INPRFM desconociendo las características de los pacientes. El análisis de espesor cortical de las áreas de interés fue realizado por el estudiante de maestría con el programa Brainvoyager.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

Como se reporta en la descripción del procedimiento, nuestra evaluación clínica llevo dos objetivos principales: corroborar que el paciente estuviera eutímico y estadificarle de acuerdo con el modelo de Kapczinski. Para ello realizamos una entrevista clínica y revisión de expediente, que se siguió de aplicar la clinimetría descrita a continuación para lograr ambos objetivos.

## INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS AFECTIVOS

### Escala de manía de Young (Young Mania Rating Scale, YMRS)

Esta escala fue diseñada por Young en 1978, para evaluar la severidad de síntomas de manía en base a las descripciones del cuadro clínico característico de este estado, es heteroaplicable. Se califica en base a los comentarios subjetivos del paciente y la observación del entrevistador, en una entrevista de 15 a 30 minutos de duración. Consta de 11 ítems: euforia, hiperactividad, impulso sexual, sueño, irritabilidad, expresión verbal, trastornos del curso del pensamiento y lenguaje, trastornos del contenido del pensamiento, agresividad, apariencia y conciencia de enfermedad. Se puntúa en base a la severidad de 0 a 4 excepto los ítems 5, 6, 8 y 9 en los que se puntúa al doble (0 a 8 puntos). La puntuación

posible oscila entre 0 y 44 puntos, a mayor puntaje mayor severidad (Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978).

La YMRS es el instrumento más utilizado y aceptado para evaluar manía actualmente. Fue traducido al español y validado en nuestro país por Apiquian y cols. en 1997, utilizando una muestra de 26 pacientes con trastorno bipolar y 28 controles (esquizofrenia). Se encontró un coeficiente alfa de Cronbach 0.84, con una confiabilidad test-retest de 0.93. Este estudio recomienda como punto de corte 28 puntos, con lo que se alcanza una sensibilidad de 96% y especificidad de 100% (Apiquián, Páez, Tapia, Fresán, & Nicolini, 1997). Un estudio posterior realizado en España por Colom y Vierta en 2002 con una muestra de 541 pacientes en hipomanía o manía de 54 centros dentro de España reportó confiabilidad de 0.88 (coeficiente alfa de Cronbach)(Colom et al., 2002).

#### *Escala de Depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)*

Se trata de una escala heteroaplicada, diseñada para evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas depresivos. Para calificarle se utiliza información obtenida en la entrevista clínica y complementaria de terceros. Su versión original constaba de 21 ítems, pero la versión reducida con 17 ítems es la de uso más difundido. El interrogatorio incluye sobre sentimientos de culpa, pensamientos de suicidio, hábitos de sueño, y otros síntomas de depresión.

Las puntuaciones en cada uno de los índices se obtienen sumando las puntuaciones de los ítems que los constituyen: melancolía (ítems 1, 2, 7, 8, 10 y 13); ansiedad (ítems 9-11) y sueño (ítems 4-6). Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Se utilizan los siguientes puntos de corte recomendados por la Asociación Psiquiátrica Americana:

- No deprimido: 0-7
- Depresión ligera/menor: 8-13
- Depresión moderada: 14-18
- Depresión severa: 19-22
- Depresión muy severa: >23

La validación de la versión de 17 ítems en español de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva, con una confiabilidad de 0.72 (coeficiente alfa de Cronbach) (Ramos-Brieva & Cordero-Villafafila, 1988).

## INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN PARA ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

### *Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (Functioning Assessment Short Test, FAST)*

Esta prueba fue creada en Barcelona, España por el Programa de Trastorno Bipolar para evaluar el deterioro funcional de las enfermedades mentales. Incluía originalmente 56 ítems correspondientes a 10 áreas: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, introspección, vida social, consciencia de enfermedad, estrategias para lidiar con los síntomas, uso del medicamento y autosatisfacción.

Para su uso en específico en TBP, se diseñó una versión de 24 ítems que evalúan los 15 días previos a la aplicación, incluyendo 6 categorías:

1. Autonomía que se refiere a la capacidad de realizar actividades y toma de decisiones por sí mismo.
2. Funcionamiento laboral, se refiere a la capacidad de mantener un empleo, eficiencia en las actividades requeridas, trabajo dentro del área en la que el paciente fue preparado y remuneración de acuerdo con el nivel de su empleo.



3. Funcionamiento cognitivo, incluye la habilidad para concentrarse, desempeño en cálculos mentales simples, resolución de problemas, aprender y recordar nueva información.
4. Finanzas, engloba la capacidad para mantenerse y administrar sus recursos en un modo balanceado.
5. Relaciones interpersonales, comprende vínculos de amistad, familiares, relaciones sexuales y la habilidad para defender sus propios intereses.
6. Ocio, incluye la capacidad de realizar actividades físicas y mantener sus pasatiempos.

Se puntúa cada ítem del siguiente modo: 0= sin dificultad, 1=dificultad leve, 2=dificultad moderada, 3=dificultad severa. La puntuación total oscila entre 0 y 72 puntos, a mayor puntaje se considera presente mayor discapacidad. El punto de corte que indica la presencia de discapacidad significativa es de 11. Su aplicación es sencilla con duración de 3-6 minutos. Ha sido validada en tres idiomas: inglés, portugués y español (Rosa A R, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos J, 2007).

*Escala de Quejas Cognitivas en el Trastorno Bipolar (Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment, COBRA)*

Se trata de un instrumento de auto-reporte creado en Barcelona por el Programa de Trastorno Bipolar para valorar las fallas cognitivas más frecuentes en pacientes con TBP. Incluye 16 ítems que permiten valorar funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, concentración/atención y seguimiento mental. Los ítems se puntúan del siguiente modo: 0=nunca, 1=a veces, 2=frecuentemente, 3=siempre. La puntuación total se obtiene de la sumatoria de los ítems, a mayor puntaje se reporta mayor disfunción.

Al compararlo con el cuestionario Frankfurt para quejas se consideró con propiedades psicométricas adecuadas en pacientes con TBP. Las fallas detectadas por COBRA se correlacionan con otras pruebas neuropsicológicas específicas que valoran memoria de trabajo, funciones ejecutivas y memoria verbal (Rosa et al., 2013).

#### DEFINICIONES OPERACIONALES DE LA ESTADIFICACIÓN:

Para estandarizar la evaluación y clasificación de nuestros pacientes usamos las siguientes definiciones operaciones de los estadios clínicos del modelo de Kapczinski.

Estadio I: Sujetos que evidencian el mismo funcionamiento posterior a episodios afectivos que previo al inicio de la enfermedad. Sin comorbilidad presente.

Estadio II: Individuos con periodos interepisódicos con presencia de síntomas derivados de comorbilidades psiquiátricas o síntomas residuales afectivos que requieren ajuste de tratamiento por ello pero que no tiene deterioro funcional.

Estadio III: Pacientes con deterioro funcional y cognitivo que aún pueden valerse por sí mismos.

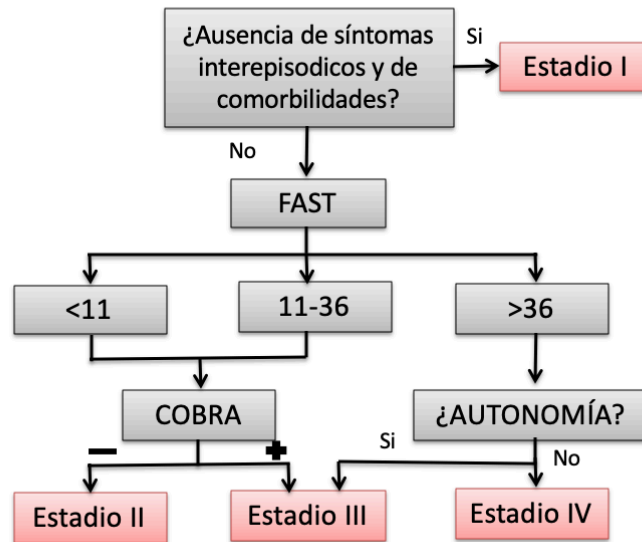
Estadio IV: Ausencia de autonomía e incapacidad para el autocuidado.

Estadios tempranos: Estadios I y II, FAST menor a 36 puntos.

Estadios tardíos: Estadios III y IV, FAST mayor a 36 puntos.

Una vez definidos estos estadios, creamos el siguiente algoritmo de clasificación de estadios clínicos en base a la presencia de síntomas interepisódicos y comorbilidades, así como también las puntuaciones en las escalas FAST y COBRA.

**Figura 3.** Algoritmo para la clasificación de los estadios clínicos.



#### EVALUACIÓN DE LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La evaluación radiológica de imágenes fue realizada por el neuroradiólogo del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, quien realizó su reporte de cada imagen que fue entregado a cada paciente y médico tratante. Además de esto, realizó la evaluación de las hiperintensidades de las imágenes con la finalidad de integrar esos datos a este proyecto. El experto en neuroimagen solo conocía la edad y el sexo de los pacientes, la información sobre la evolución clínica de estos y el estadio clínico que se les asignó se mantuvo cegada para él. No se encontraron estudios cuyas alteraciones requirieran referirles un manejo más allá del tratamiento con el contaban.

### Escalas de Hiperintensidades en Resonancia Magnética

La escala de cambios en sustancia blanca relacionados a la edad (*AgeRelated White MatterChanges*, ARWMC), propuesta por Fazekas en 1987 se utiliza para graduar las lesiones encontradas con relación a envejecimiento. En hiperintensidades de materia blanca profunda se puntúa 0=ausentes, 1=puntuales, 2=inicio de confluencias y 3=áreas confluentes grandes. Para las lesiones periventriculares, 0=ausentes, 1=líneas delgadas tamaño lápiz, 2=halo delgado, 3=irregulares que se extienden a materia blanca profunda (Fazekas, Chawluk, Zimmerma, & June, 1987). Modificaciones de esta escala se han propuesto para evaluar las hiperintensidades en trastornos afectivos. Coffey en 1993, sugiere agregar a la ARWMC la evaluación de las hiperintensidades de materia gris subcortical del siguiente modo: 0=ausente, 1=puntiforme, 2=múltiples puntos, 3=difuso (Coffey et al., 2003). Por su cuenta Boyko en 1994, modificó por completo lo sugerido por sus antecesores y sugirió agregar además la clasificación de lesiones en los cuernos frontales y las subependimarias (Boyko et al., 1994).

Para fines de este estudio la escala utilizada para reportar las hiperintensidades fue la Coffey debido a que es la escala diseñada para evaluar estas lesiones en trastornos afectivos (Cuadro 4).

<b>Cuadro 4. Comparación de las escalas comúnmente utilizadas para medir hiperintensidades</b>		
<b>Fazekas ARWMC (1987)</b>	<b>Coffey (1993)</b>	<b>Boyko (1994)</b>
<b>Hiperintensidades periventriculares</b>		
0 Ausentes 1 Delgadas tamaño lápiz 2 Halo ligero 3 Irregulares y extendidas hacia materia blanca profunda 4 NA	0 Ausentes 1 Delgadas tamaño lápiz 2 Halo ligero 3 Irregulares y extendidas hacia materia blanca profunda 4 NA	0 Ausente 1 Hipointenso a materia gris e hiperintenso a LCR en imágenes por densidad de protones 2 Isointensa a materia gris e hiperintenso a LCR en imágenes por densidad de protones 3 Hiperintenso a LCR en T2 4 Hiperintenso a LCR en T2 e isointenso a LCR en T1
<b>Hiperintensidades en sustancia blanca profunda</b>		
0 Ausentes 1 Focos puntuales 2 Inicio de confluencia entre los focos 3 Áreas grandes confluentes	0 Ausentes 1 Focos puntuales 2 Inicio de confluencia entre los focos 3 Áreas grandes confluentes	0 Ausentes 1 Puntuales 2 Redondas (<5mm) 3 Irregulares (>5mm) 4 Lesiones confluentes
<b>Hiperintensidades en sustancia gris subcortical</b>		
0 NA 1 NA 2 NA 3 NA 4 NA	0 Ausentes 1 Puntuales 2 Multipuntuales 3 Difusas 4 NA	0 Ausentes 1 Puntuales 2 Redondas (<5mm) 3 Irregulares (>5mm) 4 Lesiones confluentes
<b>Cuernos frontales</b>		
0 NA 1 NA	0 NA 1 NA	0 Ausente 1 Presente
<b>Hiperintensidades subependimarias</b>		
0 NA 1 NA 2 NA	0 NA 1 NA 2 NA	0 Ausente 1 Delgadas 2 Gruesas (>2mm)

Modificado de Beyer y cols. (BEYER J, YOUNG R, KUCHIBHATLA M, 2013).

## ANÁLISIS DE ESPESOR CORTICAL

Las imágenes para el análisis de espesor cortical provinieron de una secuencia T1-weighted 3D en cortes coronales contiguos de 1.2mm, con tiempo de eco de 4.6 ms, tiempo de repetición de 30ms y ángulo de 30°. Se obtuvieron en una matriz cuadrada de 256 mm con voxeles de 1x1 mm<sup>2</sup>. La preparación de las imágenes, el preprocesamiento, análisis de espesor cortical y alineación basada en corteza se realizó con el programa Brainvoyager QX 2.4 (Brain Innovation, Maastrich, Netherlands) siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.

### *Preprocesamiento y segmentación avanzada*

Por inicio, las imágenes obtenidas del resonador en formato DICOM fueron convertidas al formato Nifti utilizando el software libre MRI Convert para posteriormente importarlas a Brainvoyager donde se transformaron al formato propio del programa. Las imágenes fueron ajustadas a una resolución de 1mm, se transformaron primero a ACPC y después al espacio estandarizado de Talairach. Antes de la segmentación avanzada fue necesario realizar pasos preparatorios que incluyen nuevamente un ajuste de resolución a isovoxeles de 0.5mm por medio de interpolación sincronizada. El siguiente paso fue la separación del cerebro del resto de estructuras adyacentes con la herramienta de "Brain peeling", el resultado es una imagen en la que solo se conserva el encéfalo sin craneo, piel u otras estructuras faciales. Después se hizo un ajuste del contraste por medio de un filtro sigma, que suaviza los valores de intensidad de cada voxel en la imagen. El borde sustancia blanca-sustancia gris se detecta automáticamente por el programa con histogramas locales y el gradiente de información de los voxeles. En el caso del borde de sustancia gris-líquido cefaloraquídeo, la segmentación requiere primero de la dilatación de los ventrículos que inicia

identificando los voxels de sustancias gris para después definir el borde de líquido cefalorraquídeo, todo esto controlado por un análisis del histograma generado y el cálculo del gradiente que distingue la sustancia gris del líquido.

### Análisis de espesor cortical

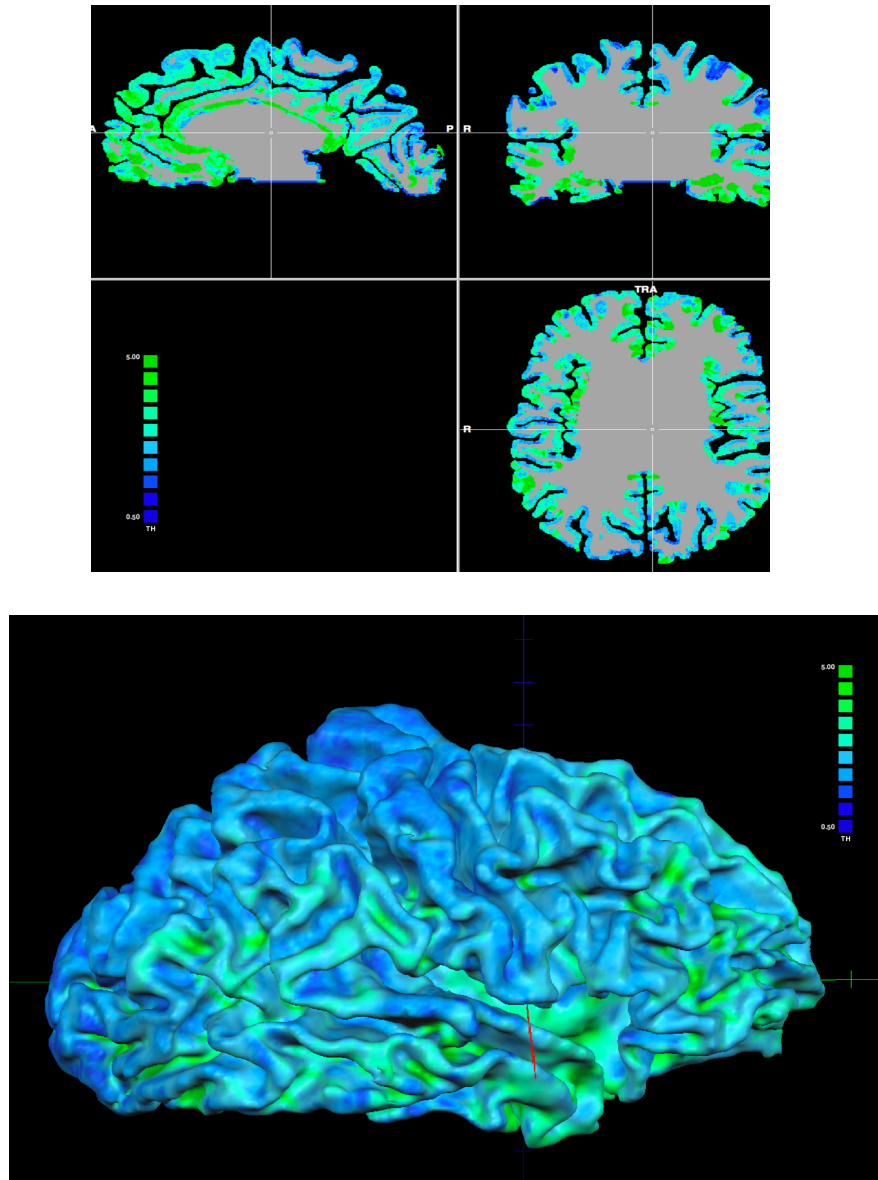
Se calculó el espesor cortical de cada sujeto de estudio. Brainvoyager hace un cálculo del espesor cortical basado en el método Laplace. La ecuación de Laplace es una ecuación parcial diferencial utilizada principalmente en campos de electromagnetismo, astronomía y dinámicas de fluidos. La solución de esta ecuación debe de cumplir con el precepto de que la suma de sus derivadas parciales debe ser cero.

**Ecuación de Laplace:**

$$\nabla^2 \Phi = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Phi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \Phi}{\partial z^2} = 0$$

Brainvoyager define dos valores de intensidad diferentes ( $\Phi$ ); uno en el límite sustancia gris-sustancia blanca y otro en el límite sustancia gris-líquido cefalorraquídeo. La solución de la ecuación de Laplace resulta en la transición gradual de las intensidades de un límite al otro ( $\nabla \cdot \Phi = 0$ ). Del campo obtenido se puede calcular un valor de gradiente para cada voxel y la integración estos cálculos llegan a la delimitación de las líneas de campo. Para obtener el espesor cortical Brainvoyager inicia por un voxel del límite, revisa el gradiente y continúa midiendo los siguientes voxels en la dirección del gradiente (Figura 4A). Esto se repite hasta completar la línea de campo, la suma de estos cálculos es el valor del espesor cortical. Posteriormente es necesario hacer una reconstrucción donde se empalma la representación anatómica y las mediciones del espesor cortical obtenidas en el paso anterior, esto con la finalidad de obtener un mapa de espesor cortical. El producto de este proceso es una imagen donde se representa en código de colores el cálculo del espesor

cortical, se debe realizar este procedimiento para cada hemisferio de cada sujeto (Figura 4B).



**Figura 4.** La imagen A en el lado izquierdo representa el cálculo del espesor cortical basado en el método Laplace. La imagen B, en el lado derecho representa el mapa de espesor cortical que se genera de cada hemisferio cerebral.

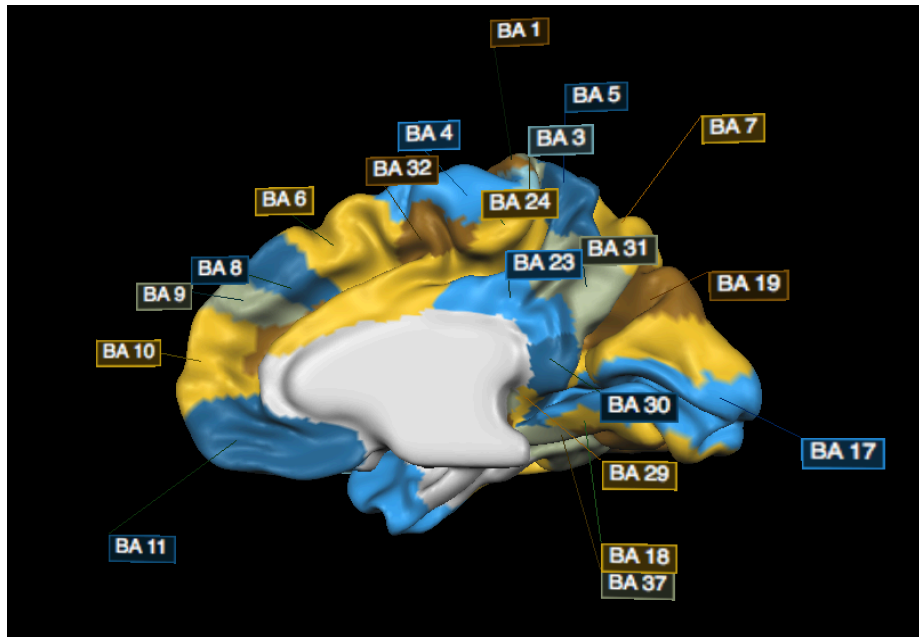


### Alineación cortical

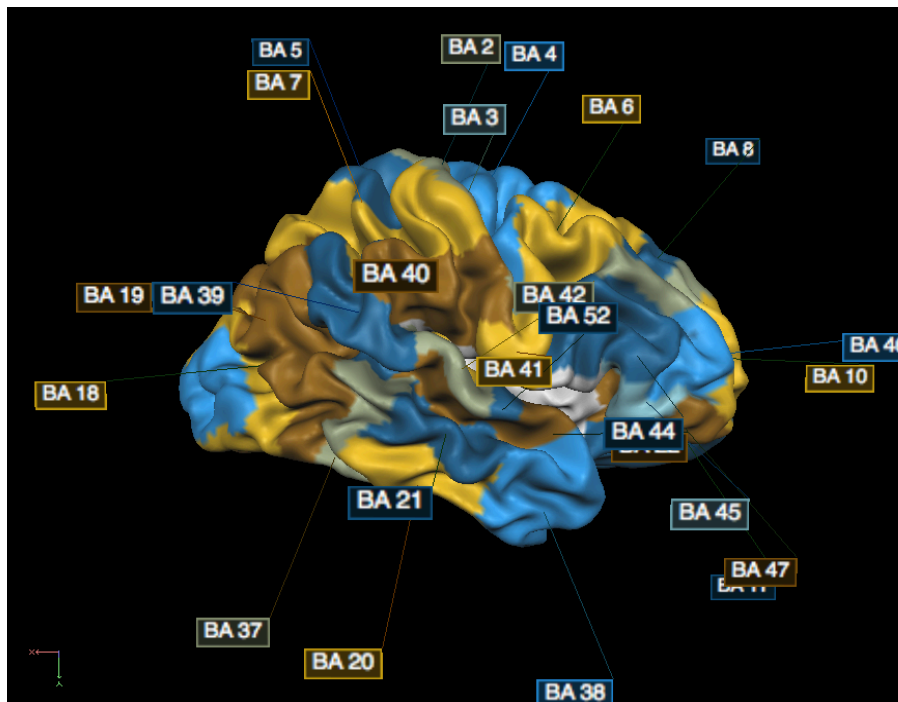
Para poder realizar el análisis de espesor cortical del grupo de individuos es necesario estandarizarlos a un mismo espacio, por lo que el siguiente paso en el proceso es la alineación cortical de los sujetos a comparar. Primero, la representación cortical reconstruida para cada hemisferio cerebral de cada paciente se transforma a una esfera lo que permite una alineación de las esferas. Cada vertex de la esfera (sistema de coordenadas esféricas) corresponde a un vertex de la corteza cerebral (sistema cartesiano de coordenadas) y viceversa.

### Análisis de regiones de interés (ROI)

Para incrementar el poder estadístico de nuestro análisis realizamos un análisis por regiones de interés (ROI), utilizamos la plantilla estandarizada proporcionada por Brainvoyager que contiene las divisiones anatómicas de las áreas descritas por Brodmann. Las imágenes de nuestros pacientes se alinearon a esta plantilla para obtener el espesor cortical de cada área de Brodmann en cada sujeto. Posteriormente la información se exportó a una tabla de Excel (Office Mac0s) que se integró a la base de datos con variables clínicas de nuestros pacientes y se analizó con el software Stata 13.0.



**Figura 5A.** Vista medial del mapa de Áreas de Brodmann del hemisferio derecho proporcionados por Brainvoyager.



**Figura 5B.** Vista lateral del mapa de Áreas de Brodmann del hemisferio derecho proporcionados por Brainvoyager.

## **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó por medio del paquete estadístico Stata 13.0 y el paquete de análisis estadístico proporcionado dentro del programa Brainvoyager para el espesor cortical. La distribución normal de variables fue evaluada por medio de la prueba Kolmogorov-Smirnov. La información descriptiva se presenta en medias y desviación estándar o medianas con valor mínimo y máximo. Las variables continuas con distribución normal fueron comparadas con la prueba T de Student, en el caso de encontrarse una distribución no normal se utilizó para comparar la prueba de rangos de Wilcoxon o Kruskal-Wallis. La asociación entre variables categóricas se evaluó por medio de la prueba exacta de Fisher o  $\chi^2$  de acuerdo con lo apropiado.

## **X. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio se realizó de acuerdo con los principios generales estipulados en declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). A todos los sujetos y familiares se les solicitó consentimiento informado, mismo en el que se brindó la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable. El no participar en el proyecto no excluye al paciente de recibir la atención médica necesaria y si se retira del mismo, no afectará esa decisión su tratamiento en la Institución. Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos (Diario Oficial de la Federación 1983) y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedan a participar. Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, título segundo, capítulo I, artículo 17, sección I; de acuerdo con el cual se tipifica esta investigación con un riesgo mayor al mínimo en base al uso de estudios de imagen.

Proyecto APROBADO por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” con número de registro: CONBIOÉTICA-09-CEI-010-20170316.

## **XI. FINANCIAMIENTO**

Este proyecto fue financiado por CONACyT-FOSISS, número de proyecto 261459 y Cátedras CONACyT número 1683. Con dichos fondos se cubrió el costo de los estudios de resonancia magnética y el software de análisis de imagen cerebral. El resto de los costos fueron cubiertos por el alumno.

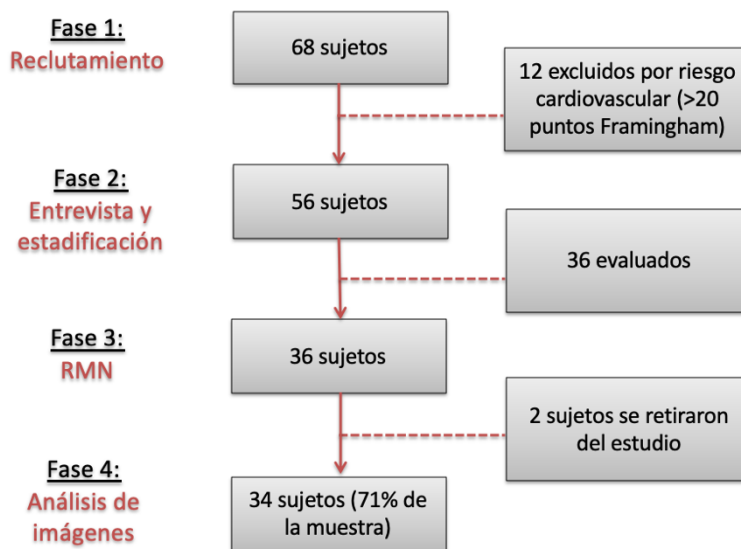
## XII. RESULTADOS

### CAPTURA DE LA MUESTRA

Evaluamos 84 expedientes de pacientes que acudieron a consulta en la clínica de trastornos afectivos de esta institución y que cumplían con los criterios de inclusión del estudio (Fase 1). Posterior a revisión de expedientes excluimos 20 pacientes por presentar riesgo cardiovascular elevado (>20 puntos) en la escala de Framingham. Otros 8 pacientes se eliminaron debido a que no acudieron a entrevista y evaluación.

Tuvimos 56 pacientes elegibles para la Fase 2 que consiste en la entrevista y clasificación de acuerdo con su estadio clínico. Se evaluaron 45 sujetos, de los cuales 42 accedieron a realizarse la IRM. Dos sujetos se retiraron del estudio durante la obtención de la imagen por presentar ansiedad. La información reportada corresponde a los 40 sujetos que completaron el estudio y de quienes pudimos evaluar sus IRM. La figura 6 resume el flujo de los pacientes con respecto a las fases del estudio.

**Figura 6.** Diagrama de avances por fases del procedimiento.



## DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Nuestra población consiste en 32 mujeres y 8 hombres con una media de edad 43.05 años y escolaridad de 12.7 años. Catorce casados, uno en unión libre, dos divorciados, un viudo y 22 solteros. De ellos 26 contaban con un empleo formal, 13 dedicados al hogar y un estudiante. La media edad de inicio de TBP reportada fue 25.81 años con una edad de diagnóstico de 30.78 años. Con respecto al número de episodios afectivos se reportaron medias de 5.64 episodios afectivos en total, 2.13 para episodios depresivos, 2.62 para episodios de manía, 0.75 de hipomanía y 0.18 para episodios mixtos.

La polaridad de inicio fue manía en 21 sujetos, depresión en 16 sujetos, mixto en dos personas e hipomanía en un sujeto. Con polaridad predominante de manía en 15 pacientes, no determinado en otros 17 y depresión en 8. Treinta pacientes reportaron haber presentado síntomas psicóticos en alguno de sus episodios afectivos. Treinta y seis requirieron al menos una hospitalización con una media de hospitalizaciones del grupo de 1.78. Seis pacientes tuvieron un intento suicida durante alguno de sus episodios afectivos. Un paciente se reporta con ciclado rápido.

Quince sujetos tuvieron al menos una comorbilidad médica diagnosticada. La enfermedad más frecuentemente reportada como comorbida fue hipotiroidismo. Quince pacientes tuvieron al menos una comorbilidad psiquiátrica. El diagnóstico psiquiátrico comorbido más frecuente fue trastorno de ansiedad generalizada.

<b>Cuadro 5.</b> Características sociodemográficas y clínicas.	
<b>VARIABLE</b>	<b>n=40</b>
Sexo femenino, n (%)	32 (80)
Sexo masculino, n (%)	8 (20)
Edad en años, media $\pm$ DE	43.05 $\pm$ 8.75
Escolaridad en años, media $\pm$ DE	12.7 $\pm$ 3.38

Estado civil, n (%):	
- Soltero	22 (55)
- Casado	14 (35)
- Divorciado	2 (5)
- Unión libre	1 (2.5)
- Viudez	1 (2.5)
Ocupación, n (%):	
- Hogar	13 (32)
- Empleado	26 (65)
- Estudiante	1 (2.5)
<b>VARIABLE CLÍNICAS</b>	<b>n=40</b>
Edad de inicio TBP en años, media $\pm$ DE	25.81 $\pm$ 8.44
Edad de diagnóstico TBP en años, media $\pm$ DE	30.78 $\pm$ 9.87
Número de episodios afectivos, media $\pm$ DE	5.64 $\pm$ 4.76
Número de episodios depresivos, media $\pm$ DE	2.13 $\pm$ 2.64
Número de episodios de manía, media $\pm$ DE	2.62 $\pm$ 1.78
Número de episodios de hipomanía, media $\pm$ DE	0.75 $\pm$ 1.47
Número de episodios mixtos, media $\pm$ DE	0.18 $\pm$ 0.46
Polaridad de inicio, n (%):	
- Manía	21 (53)
- Depresión	16 (40)
- Mixto	2 (5)
- Hipomanía	1 (2.5)
Polaridad predominante, n (%):	
- Manía	15 (37.5)
- Depresión	8 (20)
- No determinada	17 (42.5)
Historia de síntomas psicóticos, n (%)	30 (88)
Historia de intento suicida, n (%)	5 (12.5)
Número de intentos suicidas, media $\pm$ DE	0.16 $\pm$ 0.46
Historia de hospitalización, n (%)	36 (90)
Número de hospitalizaciones, media $\pm$ DE	1.78 $\pm$ 1.52
Ciclado rápido, n (%)	1 (2.5)
<b>CLINIMETRÍA SÍNTOMAS AFECTIVOS</b>	<b>n=40</b>
Escala de Depresión de Hamilton, media $\pm$ DE	1.77 $\pm$ 2.25
Escala para manía de Young, media $\pm$ DE	1.62 $\pm$ 1.87

\* Medidas expresadas en frecuencias (n) y porcentajes (%), media  $\pm$  DE.



Con respecto a la clinimetría aplicada encontramos que la escala Young para manía tuvo una media de 1.62 punto, Hamilton para depresión tuvo 1.77 puntos, FAST 14.33 puntos y COBRA 13.57 puntos. De acuerdo con el modelo de estadios clínicos propuesto por Kapczinski identificamos veinticuatro pacientes en estadio temprano y dieciséis en estadio tardío, siendo el estadio clínico II el más frecuentemente encontrado con doce pacientes clasificados en dicho grupo, la tabla 5 presenta los datos utilizados para estadificación.

<b>Cuadro 6. Características de estadificación del grupo.</b>	
<b>VARIABLE</b>	<b>n=40</b>
FAST, media $\pm$ DE	14.3 $\pm$ 9.30
COBRA, media $\pm$ DE	13.57 $\pm$ 9.73
Comorbilidad psiquiátrica, n (%)	15 (44)
Síntomas afectivos interepisódicos, n (%)	27 (79)
Kapczinski estadio temprano, n (%)	24 (60)
- Estadio 1	10 (25)
- Estadio 2	14 (35)
Kapczinski estadio tardío, n	16 (40)
- Estadio 3	11 (27.5)
- Estadio 4	5 (12.5)

## ANÁLISIS COMPARATIVO ESTADIO CLÍNICO TEMPRANO CONTRA TARDÍO

Para el análisis comparativo de los grupos con estadio clínico temprano y tardío utilizamos prueba exacta de Fisher o prueba T de Student de acuerdo con el tipo de variable, encontramos una diferencia entre el estado civil con 12 sujetos casados en estadio temprano y 2 en estadio tardío ( $p=0.005$ ), no encontramos otras diferencias en variables demográficas o características clínicas de los sujetos (Cuadro 6). Con respecto a las variables de estadificación encontramos diferencia en puntajes de FAST ( $8.66 \pm 5.06$  vs.  $22.75 \pm 7.67$ ,  $p=0.000$ ) y COBRA ( $8.83 \pm 5.29$  vs.  $20.68 \pm 10.65$ ,  $p=0.0000$ ) que son precisamente

nuestros instrumentos de estadificación. El resto de las variables de estadificación (comorbilidades y síntoma interepisódicos) no resultaron diferentes entre grupos.

<b>Cuadro 7.</b> Comparación de características demográficas y clínicas entre estadios clínicos temprano y tardío.			
<b>VARIABLE</b>	<b>ESTADIO CLÍNICO TEMPRANO n=24</b>	<b>ESTADIO CLÍNICO TARDÍO n=16</b>	<b>p</b>
Sexo femenino, n (%)	20 (83)	12 (75)	0.690
Sexo masculino, n (%)	4 (17)	4 (25)	0.690
Edad en años, media ± DE	44.04 ± 8.98	41.56 ± 8.46	0.387
Escolaridad en años, media ± DE	12.66 ± 3.65	12.75 ± 3.04	0.940
Estado civil, n (%):			<b>0.005</b>
- Soltero	8 (33)	13 (81)	
- Casado	12 (50)	2 (12.5)	
- Divorciado	2 (8)	0	
- Viudo	0	1 (6.25)	
- Unión libre	1(4)	0	
Ocupación, n (%):			0.358
- Hogar	8 (33)	5 (31)	
- Empleado	16 (67)	9 (56)	
- Estudiante	0	1 (6)	
- Desempleado	0	1 (6)	
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>			
Edad de inicio TBP en años, media ± DE	26.85 ± 10.11	24.43 ± 5.59	0.395
Edad de diagnóstico TBP en años, media ± DE	32.52 ± 9.81	28.5 ± 9.79	0.224
Tiempo de evolución en años, media ± DE	17.38 ± 9.46	16.37 ± 7.20	0.725
Número de episodios afectivos, media ± DE	4.85 ± 1.90	6.68 ± 6.90	0.252
Número de episodios depresivos, media ± DE	1.71 ± 1.61	2.68 ± 3.57	0.274
Número de episodios de manía, media ± DE	2.38 ± 1.56	2.93 ± 2.04	0.354
Número de episodios de hipomanía, media ± DE	0.66 ± 0.91	0.87 ± 2.02	0.677
Número de episodios mixtos, media ± DE	0.14 ± 0.47	0.25 ± 0.44	0.492

Polaridad de inicio, n (%):			
- Manía	13 (54)	8 (50)	0.925
- Depresión	9 (37)	7 (44)	
- Mixto	1 (4)	1 (6)	
- Hipomanía	1 (4)	0	
Polaridad predominante, n (%):			
- Manía	10 (42)	5 (31)	0.773
- Depresión	4 (16)	4 (25)	
- No determinada	10 (42)	7 (44)	
Historia de síntomas psicóticos, n (%)	16 (66)	14 (87)	0.263
Historia de intento suicida, n (%)	3 (9)	2 (6)	1.000
Número de intentos suicidas, media ± DE	0.14 ± 0.35	0.18 ± 0.40	0.724
Historia de hospitalización, n (%)	23 (53)	13 (35)	0.283
Número de hospitalizaciones, media ± DE	1.71 ± 1.48	1.87 ± 1.62	0.756
Ciclado rápido, n (%)	0	1 (6)	0.441
Hamilton, media ± DE	1.25 ± 1.79	2.56 ± 2.68	0.071
Young, media ± DE	1.33 ± 1.94	2.06 ± 1.73	0.233
<b>VARIABLES ESTADIFICACIÓN</b>			
FAST, media ± DE	8.66 ± 5.06	22.75 ± 7.67	<b>0.0000</b>
COBRA, media ± DE	8.83 ± 5.29	20.68 ± 10.65	<b>0.0000</b>
Comorbilidad psiquiátrica, n (%)	7 (29)	8 (50)	0.205
Síntomas afectivos interepisódicos, n (%)	17 (70)	10 (62)	0.733

\* Medidas expresadas en frecuencias (n) y porcentajes (%), media ± DE.

## ANÁLISIS DE HIPERINTENSIDADES

El análisis de las imágenes que reportamos se centrará de acuerdo con los objetivos de esta tesis en hiperintensidades y espesor cortical. Iniciaremos por reportar los hallazgos de hiperintensidades, reportamos los datos como medianas debido a que la variable es de tipo ordinal y la distribución de los datos resultó no normal. Encontramos como medianas de puntaje del grupo de estudio las siguientes: regiones periventriculares 1 (0-3), sustancia

blanca profunda 1 (0-3) y sustancia gris subcortical 0 (0-2). En el Cuadro 7 se encuentran señaladas las puntuaciones obtenidas dentro de la escala de Coffey de acuerdo con la localización anatómica en la que se evaluaron y las características de las lesiones.

<b>Cuadro 8.</b> Representación de medianas de puntajes obtenidos en escala de hiperintensidades de Coffey.		
Hiperintensidades periventriculares = 1 puntos (0-3)	Hiperintensidades en sustancia blanca profunda = 1 punto (0-3)	Hiperintensidades en sustancia gris subcortical = 0 puntos (0-2)
0 Ausentes <b>1 Delgadas tamaño lápiz</b> 2 Halo ligero 3 Irregulares y extendidas hacia materia blanca profunda 4 NA	0 Ausentes <b>1 Focos puntuales</b> 2 Inicio de confluencia entre los fo- cos 3 Áreas grandes confluentes	<b>0 Ausentes</b> 1 Puntuales 2 Multipuntuales 3 Difusas 4 NA

Al realizar el análisis comparativo con respecto a la presencia de hiperintensidades en el grupo temprano vs. tardío no encontramos diferencias entre los mismos. Las hiperin

<b>Cuadro 9.</b> Comparación de puntuación en Escala de hiperintensidades Coffey y la presencia de hiperintensidades entre los cuatro estadios clínicos evaluados.					
VARIABLE	Estadio Clínico I n=10	Estadio Clínico II n=14	Estadio Clínico III n=11	Estadio Clínico IV n=5	p
<b>Puntaje Escala de hiperintensidades de Coffey</b>					
Hiperintensidades periventriculares, me- diana (Vmin-Vmax)	1 (1-1)	1 (0-2)	1 (1-2)	1.5 (0-3)	0.397
Hiperintensidades sustancia blanca pro- funda, mediana (Vmin-Vmax)	0 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-3)	0.421
Hiperintensidades sustancia gris subcorti- cal, mediana (Vmin-Vmax)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.5 (0-2)	0 (0-2)	0.260

\*Kruskall Wallis  $\chi^2=2.96$ , g.l.=3; \*\* $\chi^2=4.08$ , g.l.=3; \*\*\* $\chi^2=2.81$ , g.l.=3.

tensidades de las regiones periventriculares puntuaron 1 (0-2) en estadio temprano vs. 1 (0-3) estadio tardío [ $p=0.203$ ]. Mientras que en la sustancia blanca profunda las medianas

fueron 1 (0-3) vs. 1 (03) [ $p=0.365$ ] y en las de sustancia gris subcortical de 0 (0-1) vs. 0 (0-2) [ $p=0.091$ ]. Ninguna de estas comparaciones tuvo significancia estadística, tampoco hubo diferencias entre los grupos cuando comparamos la presencia o ausencia de hiperintensidades mediante exacta de Fisher.

Realizamos un análisis post-hoc para determinar si existió diferencia entre las medianas de puntuación de hiperintensidades por estadio clínico del 1 al 4 (Cuadro 9), utilizando la prueba de Kruskal Wallis. Encontramos que las medianas de puntuación de hiperintensidades son semejantes en los 4 grupos en las tres localizaciones que se evalúan en la Escala de Coffey.

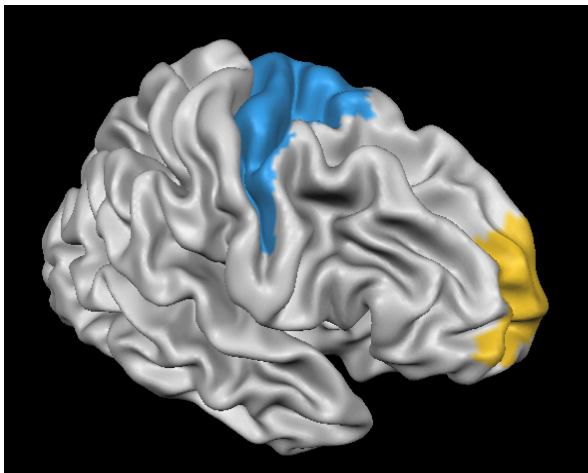
**Cuadro 10.** Comparación de puntuación en Escala de hiperintensidades Coffey y la presencia de hiperintensidades entre estadio clínico temprano y tardío.

VARIABLE	ESTADIO CLÍNICO TEMPRANO n=24	ESTADIO CLÍNICO TARDÍO n=16	p
<b>Puntaje Escala de hiperintensidades de Coffey</b>			
Hiperintensidades periventriculares, mediana (Vmin-Vmax)	1 (0-2)	1 (0-3)	0.203
Hiperintensidades sustancia blanca profunda, mediana (Vmin-Vmax)	1 (0-3)	1 (0-3)	0.365
Hiperintensidades sustancia gris subcortical, mediana (Vmin-Vmax)	0 (0-1)	0 (0-2)	0.091
<b>Sujetos con hiperintensidades presentes</b>			
Hiperintensidades periventriculares, n (%)	19 (56)	14 (41)	0.441
Hiperintensidades sustancia blanca profunda, n (%)	15 (44)	13 (34)	0.672
Hiperintensidades sustancia gris subcortical, n(%)	5 (15)	7 (20)	0.288

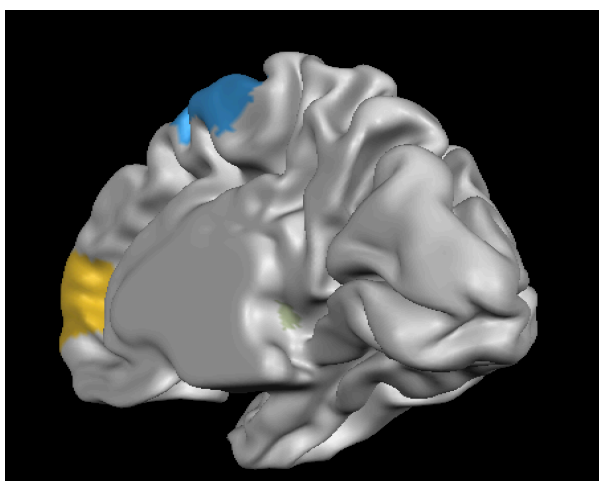
\*Kruskall Wallis 1x2=2.96, g.l.=3; 2x2=4.08, g.l.=3; 3x2=2.81, g.l.=3.

## ANÁLISIS DE ESPESOR CORTICAL

En el análisis del espesor cortical comparamos los grupos con estadio clínico temprano y tardío por cada Área de Brodmann evaluada. Esto se realizó de manera independiente para cada hemisferio cerebral. El Cuadro 9 reporta las medias con desviación estándar y el resultado de prueba T de Student aplicada. En el análisis del hemisferio derecho encontramos diferencias en las áreas de Brodmann 4, 10 y 26. Que corresponden a corteza motora primaria en lóbulo frontal, corteza prefrontal anterior y la porción ectoesplénica de la región retrosplénica (istmo del giro cingular) respectivamente. La corteza motora primaria (AB4) derecha del grupo con estadio clínico temprano mostró una media de espesor cortical de  $0.5332446 \pm 0.0086815$  comparado con el grupo de estadio tardío que tuvo como media  $0.4318779 \pm 0.2143809$ , al compararlo mediante una T de student se encontró la diferencia como significativa ( $p=0.025$ ). La corteza prefrontal anterior (AB10) derecha tuvo una media de  $0.3466921 \pm 0.2506143$  en el grupo temprano y  $0.1297734 \pm 0.2322011$  en el grupo tardío ( $p=0.008$ ). En el caso de la porción ectoesplénica de la región retrosplénica (AB26) derecha sus medias de espesor cortical fueron  $0.1323374 \pm 0.2343722$  del grupo temprano vs.  $0.0193839 \pm 0.2291834$  del grupo tardío ( $p=0.035$ ). El resto de las áreas del hemisferio derecho se compararon también sin encontrar otras diferencias significativas.



**Figura 7.** Vista lateral del hemisferio derecho cerebral señalando el Área de Brodmann 4 (corteza motora primaria) y 10 (corteza prefrontal anterior).



**Figura 8.** Vista rostral del hemisferio derecho cerebral señalando el Área de Brodmann 4 (corteza motora primaria), 10 (corteza prefrontal anterior) y 26 (porción ectoesplénica de la región retroesplénica).

**Cuadro 11.** Comparación de espesor cortical por áreas de Brodmann del hemisferio derecho entre los grupos con estadio clínico temprano y tardío.

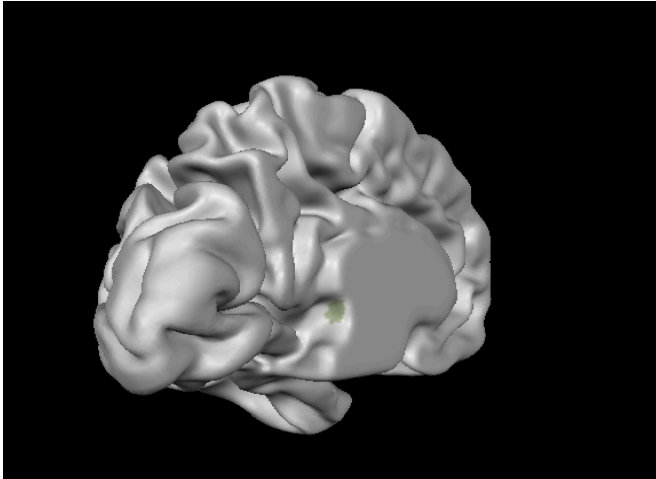
ÁREA DE BRODMAN (AB)	ESPEJOR CORTICAL ESTADIO CLÍNICO TEMPRANO n=24	ESPEJOR CORTICAL ESTADIO CLÍNICO TARDÍO n=16	p
AB1	0.4019943 ± 0.2379043	0.438836 ± 0.2183797	0.623
AB2	0.4677623 ± 0.1811679	0.5012896 ± 0.13459	0.531
AB3	0.0694987 ± 0.1878676	0.0960228 ± 0.2064482	0.676
AB4	0.5332446 ± 0.0086815	0.4318779 ± 0.2143809	<b>0.025</b>
AB5	0.5026108 ± 0.1081387	0.5002608 ± 0.1336758	0.951
AB6	0.5018964 ± 0.1073836)	0.498123 ± 0.1336551	0.921
AB7	0.5295479 ± 0.0129308	0.4996716 ± 0.133912	0.281
AB8	0.2206981 ± 0.2668806	0.2973256 ± 0.2712926	0.382
AB9	0.4121448 ± 0.2160602	0.3587 ± 0.2499728	0.476
AB10	0.3466921 ± 0.2506143	0.1297734 ± 0.2322011	<b>0.008</b>
AB11	0.0657823 ± 0.1777963	0.0667823 ± 0.1777963	0.148
AB17	0.425258 ± 0.2233905	0.3709535 ± 0.2586606	0.483
AB18	0.5054496 ± 0.1091485	0.4619571 ± 0.1812879	0.348
AB19	0.5287225 ± 0.0093444	0.5337226 ± 0.0141034	0.184
AB20	0.4333904 ± 0.19842	0.3842582 ± 0.2291834	0.475
AB21	0.4135451 ± 0.2169759	0.4188536 ± 0.2079754	0.939
AB22	0.150942 ± 0.2403317	0.1957851 ± 0.2610593	0.579

AB23	0.194851 ± 0.257056	0.2620042 ± 0.2706873	0.432
AB24	0.2391305 ± 0.2656551	0.1622884 ± 0.2488047	0.364
AB26	0.1323374 ± 0.2343722	0.0193839 ± 0.2291834	<b>0.030</b>
AB27	0.11569314 ± 0.2501408	0.0982432 ± 0.2112208	0.444
AB29	0.2112208 ± 0.18039	0.0368342 ± 0.147337	0.586
AB30	0.1972403 ± 0.22604442	0.1661469 ± 0.2545964	0.711
AB31	0.283558 ± 0.283558	0.3953058 ± 0.2361076	0.182
AB32	0.1104875 ± 0.2200534	0.0958108 ± 0.2059883	0.833
AB37	0.4790415 ± 0.1478606	0.4266344 ± 0.2118278	0.361
AB38	0.4380404 ± 0.2007172	0.3955949 ± 0.2362542	0.545
AB39	0.3243368 ± 0.2569363	0.3276924 ± 0.2625399	0.968
AB40	0.5247524 ± 0.0107541	0.5012851 ± 0.1351012	0.399
AB41	0.1097887 ± 0.2188995	0.1620302 ± 0.2482929	0.487
AB42	0.0868655 ± 0.19862	0.1270261 ± 0.2272348	0.557
AB44	0.3480038 ± 0.2516936	0.3946362 ± 0.2355066	0.559
AB45	0.1506798 ± 0.2399704	0.1904948 ± 0.2540213	0.618
AB46	0.4174258 ± 0.2190674	0.3322645 ± 0.2660187	0.275
AB47	0.131306 ± 0.2324906	0.0640018 ± 0.1749334	0.330
AB52	0.0677463 ± 0.1891223	0.0655463 ± 0.1791113	0.079

\*Resultados expresados en media ± DE.

En el hemisferio izquierdo hicimos el mismo ejercicio, comparando cada área de Broadman (Cuadro 10). Dentro de este hemisferio la única área que mostró diferencias entre los grupos evaluados fue el área de Brodmann 26, que corresponde a la porción ec-toesplénica de la región retroesplénica (istmo del giro cingular) esta vez del hemisferio izquierdo (Figura 9). En esta región encontramos que el grupo con estadio temprano tuvo una media de  $0.2446361 \pm 0.2872087$  vs.  $0.08932 \pm 0.2040399$  de aquellos en estadio tardío ( $p=0.050$ ).





**Figura 9.** Vista ostral del hemisferio izquierdo cerebral señalando el Área de Brodmann 26 (porción ectoesplénica de la región retrosplenica).

**Cuadro 12.** Comparación de espesor cortical por áreas de Brodmann del hemisferio izquierdo entre los grupos con estadio clínico temprano y tardío.

ÁREA DE BRODMAN (AB)	ESPEJOR CORTICAL ESTADIO CLÍNICO TEMPRANO n=24	ESPEJOR CORTICAL ESTADIO CLÍNICO TARDÍO n=16	<i>p</i>
AB1	0.1520366 ± 0.2421817	0.1291761 ± 0.2312275	0.767
AB2	0.441571 ± 0.2019779	0.4643485 ± 0.1815354	0.718
AB3	0.1331428 ± 0.2357838	0.0638133 ± 0.1743852	0.321
AB4	0.5049525 ± 0.1080113	0.5005318 ± 0.1338472	0.908
AB5	0.4195369 ± 0.2201834	0.4588273 ± 0.1793842	0.556
AB6	0.4562341 ± 0.1763864	0.5242565 ± 0.0089363	0.133
AB7	0.5271271 ± 0.0129308	0.4931206 ± 0.1317822	0.281
AB8	0.2604729 ± 0.2662417	0.2926889 ± 0.2666762	0.710
AB9	0.306507 ± 0.2647913	0.3622269 ± 0.2523826	0.476
AB10	0.1126436 ± 0.2247476	0.1311144 ± 0.2345696	0.803
AB11	0.204292 ± 0.2701443	0.0976722 ± 0.2100884	0.191
AB17	0.4939143 ± 0.1527166	0.4725897 ± 0.1848942	0.483
AB18	0.4628892 ± 0.1790043	0.4662492 ± 0.1824882	0.954
AB19	0.5081518 ± 0.1086376	0.526647 ± 0.0145373	0.504
AB20	0.3673717 ± 0.2409499	0.2573414 ± 0.265869	0.182
AB21	0.1724369 ± 0.2492261	0.1638843 ± 0.2511181	0.916

AB22	0.0218797 ± 0.107188	0.0644902 ± 0.1762492	0.346
AB23	0.1310089 ± 0.2318824	0.1308191 ± 0.2342358	0.998
AB24	0.1924327 ± 0.2538448	0.1599904 ± 0.2451083	0.364
AB26	0.08932 ± 0.2040399	0.2446361 ± 0.2872087	<b>0.050</b>
AB27	0.09076124 ± 0.2076387	0.109551 ± 0.2362179	0.792
AB29	0.0419487 ± 0.1421227	0.0663554 ± 0.1814001	0.636
AB30	0.2389006 ± 0.2654438	0.199284 ± 0.2659976	0.646
AB31	0.4623116 ± 0.2684724	0.4269548 ± 0.2128825	0.968
AB32	0.088922 ± 0.2034383	0.1032009 ± 0.2220224	0.835
AB37	0.4830272 ± 0.1495332	0.4603009 ± 0.1799727	0.666
AB38	0.4380404 ± 0.2007172	0.3955949 ± 0.2362542	0.545
AB39	0.216345 ± 0.2615741	0.2618149 ± 0.2705822	0.598
AB40	0.4147531 ± 0.21756	0.4934055 ± 0.1320601	0.203
AB41	0.1097887 ± 0.2188995	0.1620302 ± 0.2482929	0.487
AB42	0.0217693 ± 0.1066473	0.0318466 ± 0.1273863	0.788
AB44	0.3668668 ± 0.2405957	0.4548133 ± 0.1777344	0.218
AB45	0.1936616 ± 0.2554788	0.1933337 ± 0.2578233	0.996
AB46	0.3725566 ± 0.2443698	0.4313303 ± 0.2145388	0.439
AB47	0.1103695 ± 0.2199463	0.0995857 ± 0.2141562	0.878
AB52	0.0677463 ± 0.1891223	0.0655463 ± 0.1791113	0.079

\*Resultados expresados en media ± DE

### XIII. DISCUSIÓN

La estadificación clínica del TBP es una propuesta innovadora que promete impactar de manera positiva el modo en que actualmente manejamos este trastorno. Los modelos propuestos para tal propósito, en especial el que utilizamos en este estudio pretenden ser clasificaciones de uso extenso que el clínico pueda aplicar de manera cotidiana. Un impedimento para este propósito es el carácter subjetivo de los criterios propuestos para clasificar a los pacientes (Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., 2015). Los marcadores tanto séricos como de imagen que se plantean como parte del modelo de Kapczinski pretenden disminuir la subjetividad del criterio clínico. No obstante, la evidencia que sustenta este planteamiento proviene de estudios que utilizaron marcadores clínicos como progresión de la enfermedad y no el modelo de estadios clínicos. Hasta el momento no se han publicado estudios donde se analicen los hallazgos de imagen estructural con el modelo de estadios clínicos que utilizamos.

El objetivo principal de este estudio fue la búsqueda de alteraciones estructurales en IRM que permitieran distinguir entre los estadios tempranos y tardíos de TBP de acuerdo con el modelo de Kapczinski. Para iniciar la discusión comentaremos nuestros resultados con respecto a la estadificación clínica. Nuestro grupo de sujetos de estudio es bastante homogéneo con respecto a las características sociodemográficas y clínicas, justo como se observa en el análisis comparativo que hicimos por grupos. Aparentemente la única diferencia encontrada fue el estado civil de los sujetos, donde observamos que los pacientes con estadio clínico tardío eran más frecuentemente solteros. Observando los reactivos de evaluación de la FAST (escala que utilizamos como principal evaluación), justamente las relaciones interpersonales son una parte importante de la evaluación del funcionamiento (Rosa A R, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M,

Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos J, 2007); por lo que los sujetos que presentaran mayor disfunción (estadio clínico tardío) podrían tener más dificultades interpersonales que explicarían esta diferencia en estado civil.

Ambos grupos tuvieron semejantes tiempos de evolución, número de episodios afectivos, hospitalizaciones, síntomas psicóticos e intentos suicidas. Esto es congruente con el planteamiento del modelo de Kapczinski quien argumenta que el funcionamiento puede encontrarse altamente deteriorado en un paciente con un solo episodio de manía grave o puede encontrarse bastante conservado en un paciente que tenga múltiples episodios de manía leve o moderados (Gama et al., 2013). La diferencia que se muestra en cuanto a la clinimetría entre grupos solamente es significativa en las escalas de funcionamiento y cognición utilizadas para clasificar a los pacientes, por lo que podemos concluir que nuestra estadificación se hizo de acuerdo con lo propuesto por Kapczinski. Es importante resaltar que los criterios de inclusión de este proyecto influyeron en que nuestra población se compusiera principalmente de pacientes con estadios clínicos 2 y 3, dejando pocos sujetos en los extremos de la clasificación clínica. Nuestra población se constituyó de pacientes eutímicos por lo menos durante los últimos dos meses, menores de 60 años y que no tuvieran un riesgo cardiovascular elevado. Los criterios anteriores, si bien permiten una mejor evaluación del impacto del TBP en la estructura cerebral, nos limita el acceso en especial al estadio IV donde de acuerdo a Kapczinski se pueden encontrar más alteraciones de IRM (Kapczinski et al., 2014). Con respecto al limitado número de sujetos en el estadio I, es importante denotar que el INPRFM es un centro de referencia de tercer nivel de atención; esto último es congruente con el antecedente de internamiento psiquiátrico en la mayoría de nuestra población.

Las características antes comentadas con respecto a la estadificación se pueden extrapolar a la discusión de nuestros resultados de hiperintensidades. Si bien al realizar la comparación por grupos no encontramos una diferencia en las medianas de puntuaciones

de la escala de Coffey para ninguna de las localizaciones anatómicas que incluye, llama la atención que las medianas de puntuaciones del grupo de estudio fueron bajas (“Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study.” n.d.). Las hiperintensidades periventriculares y de sustancia blanca tuvieron como mediana 1, mientras que las hiperintensidades de sustancia gris subcortical tuvieron mediana de 0. Estas puntuaciones de la Escala de Coffey, si las consideraremos de manera individual como la puntuación de un paciente no nos reflejaría mayor alteración que posiblemente el envejecimiento cerebral. Cabe mencionar, que las hiperintensidades en IRM se describen con mayor prevalencia en adultos mayores e incluso la ARWMC que sigue siendo la escala más utilizada para evaluar estas alteraciones, expresa los cambios de sustancia blanca asociados a la edad y no necesariamente una patología cerebral (Fazekas, Chawluk, Zimmerma, & June, 1987). Por lo que, en una población joven como nuestra muestra (menor de 60 años) la presencia de hiperintensidades sería menor. Otro punto para considerar es el control de comorbilidades en nuestra población, ya que las hiperintensidades se han asociado fuertemente a comorbilidades metabólicas. El control del factor de riesgo cardiovascular que se encuentra en nuestros criterios de exclusión limita la presencia de comorbilidades metabólicas en nuestra población por lo que otra fuente importante de hiperintensidades resultó excluida (BEYER J, YOUNG R, KUCHIBHATLA M, 2013).

Aún así, otro hallazgo importante sobre la presencia de hiperintensidades es que las encontramos desde los estadios iniciales de manera semejante a los tardíos, de acuerdo con nuestro análisis post-hoc de la comparación de medianas encontradas por cada estadio clínico (1 al 4), no existen diferencias en su presentación. Es decir, que contrario a lo que postula la clasificación de Kapczinski donde las hiperintensidades son solo consideradas como marcadores presentes en el estadio IV(I. Grande et al., 2014), de acuerdo a nuestros hallazgos estas alteraciones pueden estar presentes desde los estadios clínicos iniciales de igual manera que el resto de ellos. Por lo anterior, hasta el momento de redactar esta

discusión la presencia de hiperintensidades no impresiona discriminar adecuadamente los estadios clínicos del modelo de Kapczinski. Estos hallazgos se deben de tomar con precaución debido a las limitaciones que ya expusimos con respecto a la muestra captada.

Con respecto a los hallazgos de espesor cortical que presentamos es importante resaltar antes de iniciar a analizarlos, que los estudios de TBP sobre este tema reportan en su mayoría comparaciones entre grupos de sujetos con TBP y sujetos controles (Lc et al., 2016). Otros estudios han comparado las características clínicas de pacientes con TBP y su espesor cortical, pero no existe un antecedente publicado de comparación de espesor cortical de acuerdo con estadios clínicos y mucho menos que utilicen el modelo de Kapczinski.

Iniciaremos por discutir los hallazgos del polo frontal del hemisferio derecho. En este estudio reportamos una disminución del espesor cortical de la corteza motora primaria (AB4) derecha en el grupo con estadio clínico tardío a comparación del estadio temprano ( $5.3 \pm 0.008$  vs.  $4.3 \pm 0.2143809$ ,  $p=0.025$ ). El AB4 Se localiza en la pared anterior del surco central y se extiende de manera anterior hacia el giro precentral, esta región se encarga de tres tipos de funciones: motoras, somatosensoriales y “otras” (Garey, 2006). Las funciones motoras son posiblemente las que distinguen más esta región, pero también tiene un papel de soporte en la percepción sensorial. Dentro de las “otras” funciones se encuentran el codificación verbal durante los procesos de memoria no semántica al activarse en adición a las redes neuronales frontales y temporales, atención hacia la acción y la memoria motora para puntos de referencia visual (Garey, 2006). Esta región, no se ha reportado anteriormente como un área reconocida de afección en TBP. No obstante, al analizarlo dentro del contexto de nuestro estudio existe plausibilidad biológica para estos hallazgos puesto que utilizamos principalmente el funcionamiento y la cognición para la clasificación de sujetos. Justamente dentro de los instrumentos utilizados para estatificar (FAST y COBRA) se evalúa memoria no semántica y atención (Anexo 4 y 5) (Rosa et al., 2013; Rosa A R, Sánchez-

Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos J, 2007). Las puntuaciones de estos instrumentos resultaron con una diferencia significativa entre los grupos, evidenciando mayor deterioro en los sujetos con estadio tardío. De tal modo, que la disminución del espesor cortical de esta región en los bipolares tardíos expresa el deterioro de esas “otras” funciones que influyen en la memoria y atención.

La siguiente región para discutir es la corteza prefrontal anterior (AB10) que ocupa la región frontal de la corteza cerebral y ocupa la porción rostral del giro frontal superior. Las funciones de esta región incluyen el control y manipulación de la memoria (metamemoria), atención a estímulos sensoriales, funciones ejecutivas como el control ejecutivo del comportamiento, razonamiento inferencial y toma de decisiones (Garey, 2006). Esta región ha sido previamente reportada con alteraciones dentro del TBP. En el meta análisis de Hanford se encontró que al menos 8 estudios coincidieron en que los sujetos con TBP presentan un espesor cortical menor que sujetos control en la AB10 (Lc et al., 2016). Otros múltiples estudios en TBP han relacionado la disminución de espesor cortical de la corteza prefrontal dorsolateral, incluyendo en ello partes laterales de la AB10 con el número de episodios afectivos y la presencia de síntomas psicóticos, en esos casos los hallazgos reportados son respecto al hemisferio izquierdo que es el área contralateral a nuestros hallazgos (Ik et al., 2006; Lc et al., 2016; Nugent et al., 2006). En nuestra población encontramos una disminución del espesor cortical en bipolares tardíos del AB10 derecha ( $3.4 \pm 2.5$  vs.  $1.2 \pm 2.3$ ,  $p=0.008$ ), que al igual que en el caso del AB4 es posible que este hallazgo este relacionado al peor funcionamiento y mayor presencia de quejas cognitivas del grupo en estadio tardío.

Continuaremos por discutir el hallazgo más interesante del análisis de volumen, que es precisamente una pequeña parte de la región retroesplenica llamada ectoesplenio y que se identifica con el AB26 (Garey, 2006). Esta región resultó alterada de manera bilateral en

nuestra población y fue la única región que tuvo hallazgos en el hemisferio izquierdo. Nuestro análisis mostró que el grupo con estadio clínico tardío tiene una disminución del espesor cortical bilateral en esta área al compararle con el grupo en estadio temprano. El retroesplenio se localiza en el surco corpóreo caloso inmediatamente posterior al esplenio del cuerpo caloso, se encuentra entre el presubiculo y las áreas isocorticales del giro del cíngulo posterior. El retroesplenio se divide en partes granulares y agranulares de corteza, dentro de las granulares se encuentra el ectoesplenio (AB26) (Zilles & Amunts, 2012). Esta región se ha implicado principalmente en funciones de memoria, siendo parte de las regiones involucradas en la recuperación de información y memoria topocinética, además de involucrarse en la atención al lenguaje y la regulación de la emoción relacionada al lenguaje (Strien, Cappaert, & Witter, 2009). En nuestra búsqueda de información para esta discusión no encontramos publicaciones de espesor cortical sobre la región ectoesplenica o retroesplenica en sujetos con TBP.

Estudios de espesor cortical dentro de los pacientes con TBP han examinado solo el cíngulo posterior, encontrando disminución de esta región en adolescentes con TBP comparados con sujetos control. Estos estudios no son específicos de la corteza ectoesplenica puesto que incluyen diversas áreas dentro de Región de Interés del cíngulo posterior (Lc et al., 2016). La poca información con este respecto probablemente se deba a que el concepto de disfunción de la red neuronal fronto-estriatal-talámica que ha guiado las investigaciones de neuroimagen en bipolares, considera al cíngulo anterior como parte importante en la regulación afectiva y del comportamiento (S M Strakowski et al., 2012), pero no considera los cambios en el funcionamiento cognitivo que puedan suscitarse con el curso de la enfermedad y el envejecimiento donde el cíngulo posterior y la región retroesplenica son de gran interés (Ha et al., 2012).

Braak en su descripción de los estadios de destrucción cortical para la Enfermedad de Alzheimer, esquematiza la región retroesplenica como una estructura de conexión entre



la corteza entorrinal y las áreas de asociación isocorticales (Heiko Braak, Braak, & Bohl, 1993). La clasificación de Braak reporta la afección de la corteza retrosplenica en los estadios avanzados de la Enfermedad de Alzheimer donde de acuerdo a sus hallazgos ya se encuentran marañas fibrilares en las regiones de isocorteza y el cuadro clínico ya es una franca afección de las capacidades cognitivas (H Braak & Braak, 1991). En nuestros pacientes esta situación no es congruente con los hallazgos clínicos, lo que sustenta que la disminución de corteza de esta región en nuestros pacientes con TBP lleva un curso y etiología distinta a lo que se observa en procesos demenciales. Es importante reiterar que la clasificación clínica de nuestros pacientes se realizó tomando el funcionamiento como principal indicador, por lo que los hallazgos del AB26 tan relacionada con la memoria y el funcionamiento cognitivo resultan congruentes con nuestra población. Siendo los pacientes con peor funcionamiento (bipolares tardíos) los que presentaron espesor cortical disminuido en esta región.

Resumiendo lo discutido anteriormente, encontramos que la presencia de hiperintensidades en nuestra población no pudo discriminar entre bipolares tempranos o tardíos, pero el espesor cortical de ciertas áreas cerebrales si lo hizo. Esta situación nos lleva a dos cuestionamientos, el primero con respecto al uso de marcadores de aparición tardía en IRM como lo son las hiperintensidades. Es posible que para distinguir por medio de imagen cerebral los distintos estadios clínicos se requiera de marcadores más finos. Sabemos que las alteraciones funcionales y de espesor cortical aparecen antes de ser evidentes a simple vista (S M Strakowski et al., 2012). Nuestros hallazgos en espesor cortical sustentan que los cambios existen, aunque no los veamos en corte anatómico estándar. Nuestro segundo cuestionamiento se centra en las regiones que encontramos con cambios de espesor cortical, llama la atención que múltiples áreas relacionadas con TBP se encontraran distintas entre grupos. Regiones como la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el cíngulo anterior que han sido encontradas reiteradamente alteradas en bipolares (Hibar et al., 2017),

fueron sorprendentemente faltantes en nuestros hallazgos. Y en discordancia con lo esperado, regiones poco asociadas con TBP y que se encuentran más relacionados con procesos demenciales o funciones de memoria si aparecieron diferentes entre grupos. Por supuesto que estos hallazgos como anteriormente discutimos son congruentes con la clasificación clínica de los pacientes (funcionamiento), lo que nos lleva a cuestionarnos si el modelo de estadios clínicos de Kapczinski verdaderamente evalúa el curso de la enfermedad bipolar o el deterioro de las funciones cognitivas y sociales de los pacientes.

Las fortalezas de nuestro estudio se dividen en aquellas clínicas y tecnológicas. Las clínicas son en una clasificación sistematizada de los estadios clínicos de los pacientes, como mostramos en nuestro algoritmo de selección, a diferencia de muchos artículos sobre el tema de estadificación que tienden a hacer poco claro y difícil de reproducir su proceso de clasificación. Las tecnológicas incluyen el uso de una Escala de Hiperintensidades creada para la evaluación de trastornos afectivos que fue aplicada por un Neuro-radiólogo experto y el análisis de espesor cortical realizado por un programa de vanguardia (Brainvoyager). Es importante resaltar que el tipo de análisis por ROIs de Áreas de Brodmann es la fortaleza principal, puesto que nos permitió evaluar de un modo muy específico áreas poco accesibles por otros métodos y también porque su uso incrementa el poder estadístico de nuestro análisis limitando los sesgos de selección de áreas y mejorando la precisión de las mediciones.

Las principales debilidades del estudio consisten en las características de la muestra captada, puesto que no se completó el número de sujetos calculados como tamaño muestral, la mayoría de los sujetos tuvieron como polaridad predominante manía y se incluyó principalmente pacientes de los estadios clínicos II y III. Es también cierto que el grueso de nuestra población se constituyó por mujeres en edades productivas, por lo que no podemos extender estos hallazgos a todo tipo de población. Además, nuestro estudio no cuenta con un grupo control que nos permitiría darle un mayor impacto a los resultados. Otra limitación

muy importante que podría influenciar nuestros resultados es el tratamiento. Es bien conocido que ciertos medicamentos para tratar el TBP alteran la sustancia blanca y gris de los pacientes, por lo que medicamentos como el valproato o los antipsicóticos atípicos podrían contribuir a las lesiones de sustancia blanca que se evalúan por medio de hiperintensidades y medicamentos como el litio podrían alterar el espesor cortical de los sujetos analizados (Hafeman, Chang, Garrett, Sanders, & Phillips, 2012; Hibar et al., 2017). En nuestro estudio no consideramos el tratamiento como parte de nuestro análisis debido a que el modelo utilizado para la estadificación no lo incluye en su descripción. Es importante denotar que la etapificación clínica de Kapczinski centra la clasificación en el funcionamiento, la presencia de comorbilidades (médicas o psiquiátricas incluyen uso de sustancias), los síntomas interepisódicos y las alteraciones cognitivas; considerando estos factores independientes del tratamiento o el curso de la enfermedad (Rosa et al., 2014). Debido a que nuestro propósito principal fue evaluar las alteraciones estructurales asociadas al estadio clínico, intentamos apegarnos estrechamente a los criterios de clasificación incluidos en el modelo de Kapczinski. No obstante, reconocemos que la falta de inclusión del tratamiento en nuestro análisis es una limitante importante por lo que se requieren estudios posteriores que incluyan esta variable.

## **XIV. CONCLUSIONES**

Los modelos de estadíos clínicos plantean el realizar un cambio en el paradigma de atención actual con la finalidad de tener una visión más amplia de lo que necesita el paciente. La utilidad de este cambio de visión y la necesidad de un abordaje integral de los pacientes con TBP continua siendo un área de mejora para nuestra practica clínica. No obstante, es importante considerar que estos modelos deben de probar una eficacia y una veracidad de los marcadores de estadificación que plantean.

Dentro del presente estudio exploramos los marcadores de imagen estructural que se plantearon como parte de las herramientas de estadificación, nuestros hallazgos antes comentados, generan más preguntas que respuestas sobre el modelo de estadificación clínica propuesto por Kapczinski. Es necesario continuar la investigación sobre este tema con el fin de poder sustentar o rechazar esta propuesta.

## XV. BIBLIOGRAFÍA:

- Adler, C. M., DelBello, M. P., Jarvis, K., Levine, A., Adams, J., & Strakowski, S. M. (2007). Voxel-Based Study of Structural Changes in First-Episode Patients with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(6), 776–781. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.042>
- Altshuler, L. L., Bartzokis, G., Grieder, T., Curran, J., Jimenez, T., Leight, K., ... Mintz, J. (2000). An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 48(2), 147–162. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00836-2](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00836-2)
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edit). American Psychiatric Publishing.
- Apiquián, R., Páez, F., Tapia, R., Fresán, A., & Nicolini, H. (1997). Validez y confiabilidad de la Escala para la Evaluación de la Manía. *Salud Mental*. Retrieved from <http://inprf.bi-digital.com:8080/handle/123456789/1728>
- Aylward, E. H., Roberts-Twillie, J. V, Barta, P. E., Kumar, A. J., Harris, G. J., Geer, M., ... Pearlson, G. D. (1994). Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 151(5), 687–693. Retrieved from <papers://fbe034a3-4326-4ae4-8e1e-511d85967195/Paper/p190>
- Berk, M., Berk, L., Dodd, S., Cotton, S., Macneil, C., Daglas, R., ... Malhi, G. S. (2014). Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(5), 471–477. <http://doi.org/10.1111/bdi.12099>
- BEYER J, YOUNG R, KUCHIBHATLA M, and K. K. (2013). Hyperintense MRI lesions in

bipolar disorder: A meta-analysis and review, *18*(9), 1199–1216.

<http://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.07.011>.Innate

Bitter, S. M., Mills, N. P., Adler, C. M., Strakowski, S. M., & Delbello, M. P. (2011). Progression of amygdala volumetric abnormalities in adolescents after their first manic episode. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *50*(10), 1017–1026. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.07.001>

Boyko, O. B., Alston, S. R., Fuller, G. N., Hulette, C. M., Johnson, G. A., & Burger, P. C. (1994). Utility of postmortem magnetic resonance imaging in clinical neuropathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, *118*(3), 219–25. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8135623>

Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M. A., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., ... Soares, J. C. (2001). Anatomical MRI study of basal ganglia in bipolar disorder patients. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *106*(2), 65–80. [http://doi.org/10.1016/S0925-4927\(01\)00073-7](http://doi.org/10.1016/S0925-4927(01)00073-7)

Braak, H., & Braak, E. (1991). Acta H ' pathologica Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes, 239–259.

Braak, H., Braak, E., & Bohl, J. (1993). Staging of Alzheimer-Related Cortical Destruction. *Eur Neurol*, *33*, 403–408.

Castellanos, F. X., Dickstein, D. P., & Rausch, S. (n.d.). Consensus Report of the APA Work Group on Neuroimaging Markers of Psychiatric Disorders RESOURCE DOCUMENT Consensus Report of the APA Work Group on Neuroimaging Markers of Psychiatric Disorders, (September 2015).

Dagani, J., Signorini, G., Nielssen, O., Bani, M., Pastore, A., Girolamo, G. De, & Large, M. (2017). Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar

Disorder. <https://doi.org/10.1177/0706743716656607>

- Fava, G. A., & Kellner, R. (1993). Staging : a neglected dimension in psychiatric classification, 225–230.
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Zimmerma, A., & June, M. (1987). MR Signal Abnormalities at 1 . 5 T in Alzheimer ' s Dementia and Normal Aging deficiency, (August).
- Forty, L., Ulanova, A., Jones, L., Jones, I., Gordon-smith, K., Fraser, C., ... Craddock, N. (2014). Comorbid medical illness in bipolar disorder Comorbid medical illness in bipolar disorder. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152249>
- Cardoso, T., Bauer, I. E., Meyer, T. D., Kapczinski, F., & Soares, J. C. (2015). Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Current Psychiatry Reports*, 17(9). <http://doi.org/10.1007/s11920-015-0605-x>
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., ... Salamero, M. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica*, 119(10), 366–371. [http://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)73419-2](http://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)73419-2)
- Delbello, M. P., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Mills, N. P., Ret, J., Shear, P., ... Adler, C. M. (2002). Ventricular and Periventricular Structural Volumes in First- Versus Multiple-Episode Bipolar Disorder, (November), 1841–1847.
- DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Mills, N. P., Getz, G. E., & Strakowski, S. M. (2004). Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 6(1), 43–52. <http://doi.org/10.1046/j.1399-5618.2003.00087.x>
- Drevets, W., Price, J., Simpson, J., Todd, R., Reich, T., Vannier, M., & Ralchle, M. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386, 824–827.

- Dupont, R. M., Butters, N., Schafer, K., Wilson, T., Hesselink, J., & Gillin, J. C. (1995). Diagnostic specificity of focal white matter abnormalities in bipolar and unipolar mood disorder. *Biological Psychiatry*, 38(Apa 1987), 482–486.
- Ekman, C. J., Lind, J., Rydén, E., Ingvar, M., & Landén, M. (2010). Manic episodes are associated with grey matter volume reduction - a voxel-based morphometry brain analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(6), 507–515. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01586.x>
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Zimmerman, A., & June, M. (1987). MR Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's Dementia and Normal Aging deficiency, (August).
- Gama, C. S., Kunz, M., Magalhães, P. V. S., & Kapczinski, F. (2013). Staging and Neuroprogression in Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(1), 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.09.001>
- Garey, L. (2006). *Brodmann's Localisation in the Cerebral Cortex* (1st ed.). Springer.
- Grande, I., Magalhães, P. V., Chendo, I., Stertz, L., Panizutti, B., Colpo, G. D., ... Vieta, E. (2014). Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(6), 437–444. <https://doi.org/10.1111/acps.12268>
- Grande, I., Magalhães, P. V., Kunz, M., Vieta, E., & Kapczinski, F. (2012). Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiology & Behavior*, 106(1), 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.10.029>
- Goetz, I., Tohen, M., Reed, C., Lorenzo, M., & Vieta, E. (2007). Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 45–52. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00325.x>
- Ha, G., Jeon, S., Won, S., Kim, M., Hun, J., Hoon, J., ... Na, D. L. (2012). Topography of cortical thinning areas associated with hippocampal atrophy ( HA ) in patients with



Alzheimer ' s disease ( AD ). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(2), e122–e129. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.10.013>

Hajek, T., Kopecek, M., Kozeny, J., Gunde, E., Alda, M., & Höschl, C. (2009). Amygdala volumes in mood disorders - Meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *Journal of Affective Disorders*, 115(3), 395–410. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.007>

Hirayasu, Y., Ph, D., Shenton, M. E., Ph, D., Salisbury, D. F., Ph, D., ... Mccarley, R. W. (1999). Subgenual Cingulate Cortex Volume in First-Episode Psychosis, *i*(July), 1091–1093.

Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C. R. K., ... Uhlmann, A. (2017). Cortical abnormalities in bipolar disorder : an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group, 1–11. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>

Hutton, C., Vita, E. De, Ashburner, J., Deichmann, R., & Turner, R. (2008). Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Human Brain Mapping Journal*, 40(4), 1701–1710. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.027>

Ik, L., Yh, S., Sr, D., Sd, F., J-y, L., Sj, K., & Kim, N. (2006). Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder, 65–74.

Jacoby, A. S., Munkholm, K., Vinberg, M., Pedersen, B. K., & Kessing, L. V. (2016). Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar I disorder -results from a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 197, 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.040>

Jf, H., Miles, J., Walters, K., King, M., & A, O. D. P. J. (2015). A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder, 417–425.

<https://doi.org/10.1111/acps.12408>

Kapczinski, F., Magalhães, P. V. S., Balanzá-Martinez, V., Dias, V. V, Frangou, S., Gama, C. S., ... Berk, M. (2014). Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(5), 354–363. <https://doi.org/10.1111/acps.12305>

Kapczinski Flávio, Vieta Eduard, Magalhães Pedro V. S., and B. M. (2015).

*Neuroprogression and Staging in Bipolar Disorder* (1st ed.). Oxford.

Kapczinski, F., Magalhães, P. V. S., Balanzá-Martinez, V., Dias, V. V, Frangou, S., Gama, C. S., ... Berk, M. (2014). Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(5), 354–63. <http://doi.org/10.1111/acps.12305>

Kapczinski, F., & Streb, L. G. (2014). Neuroprogression and staging in psychiatry: historical considerations. *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*, 36(3), 187–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25119637>

Kirsner, H. S. (2002). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, 2nd Ed. The Journal of Clinical Psychiatry* (Vol. 63). <http://doi.org/10.4088/JCP.v63n0115e>

Lavagnino, L., Cao, B., Mwangi, B., Wu, M.-J., Sanches, M., Zunta-Soares, G., ... Soares, J. (2016). Changes in the corpus callosum in women with late-stage bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 43(2), 269–284. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2016.02.003>

Lisy, M. E., Jarvis, K. B., Delbello, M. P., Mills, N. P., Weber, W. A., Fleck, D., ... Adler, C. M. (2011). Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13(4), 396–405. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00927.x>

- Lopez-Larson, M. P., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Schwiers, M. L., & Strakowski, S. M. (2002). Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *52*(2), 93–100. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01350-1](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01350-1)
- Lyoo, I. K., Kim, M. J., Stoll, A. L., Demopulos, C. M., Parow, A. M., Dager, S. R., ... Renshaw, P. F. (2004). Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biological Psychiatry*, *55*(6), 648–651. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.10.017>
- Lyoo, I., Sung, Y., & Dager, S. (2006). Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar ...*, 65–74. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2006.00284.x/full>
- Lc, H., Nazarov, A., Gb, H., & Rb, S. (2016). Cortical thickness in bipolar disorder : a systematic review, 4–18. <https://doi.org/10.1111/bdi.12362>
- Lin, A., Reniers, R. L. E. P., & Wood, S. J. (2013). Clinical staging in severe mental disorder: evidence from neurocognition and neuroimaging. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *54*(s54), s11-7. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.119156>
- Lisy, M. E., Jarvis, K. B., Delbello, M. P., Mills, N. P., Weber, W. A., Fleck, D., ... Adler, C. M. (2011). Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *13*(4), 396–405. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00927.x>
- Mcgorry, P. D. (2010). Staging in Neuropsychiatry : A Heuristic Model for Understanding , Prevention and Treatment, 244–255. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9179-x>
- Medina-Mora, M. E., Borges, G., Muñoz, C. L., Benjet, C., Jaimes, J. B., Bautista, C. F., ... Ruíz, J. Z. (2003). Resultados De La E Ncuesta N Acional De Epidemiología P Siquiátrica En México. *Salud Mental*, *26*(4), 1–16.

- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. a, ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., & Felger, J. C. (2013). Cytokine Targets in the Brain: Impact on Neurotransmitters and Neurocircuits. *Depression and Anxiety*, 30(4), 297–306. <https://doi.org/10.1002/da.22084>
- Noga, J. T., Vldar, K., & Torrey, E. F. (2001). A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 106(1), 25–34. [http://doi.org/10.1016/S0925-4927\(00\)00084-6](http://doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00084-6)
- Nugent, A. C., Milham, M. P., Bain, E. E., Mah, L., Cannon, D. M., Marrett, S., ... Drevets, W. C. (2006). Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry, 30, 485–497.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.029>
- Passos, I. C., Mwangi, B., Vieta, E., Berk, M., & Kapczinski, F. (2016). Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1–13.  
<http://doi.org/10.1111/acps.12581>
- Paul E. Keck, M.D.; Susan L. McElroy, M.D.; Stephen M. Strakowski, M.D.; Scott A. West, M.D.; Kenji W. Sax, Ph.D.; John M. Hawkins, M.D.; Michelle L. Bourne, B.A.; Patrick Haggard, B. S. (1998). 12-Month Outcome of Patients With Bipolar Disorder Following Hospitalization for a Manic or Mixed Episode. *Am J Psychiatry*, 155(May), 646–652. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.646>
- Pfeifer, J. C., Welge, J., Strakowski, S. M., Adler, C., & Delbello, M. P. (2008). Meta-Analysis of Amygdala Volumes in Children and Adolescents With Bipolar Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(11), 1289–1298.

<http://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318185d299>

Pompili, M., Innamorati, M., Mann, J. J., Oquendo, M. A., Lester, D., Del, A., ... Girardi, P. (2008). Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression, 32, 1501–1507. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.05.009>

Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. (n.d.). Retrieved December 16, 2015, from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/8422224/?i=14&from=coffey quantitative cerebral](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/8422224/?i=14&from=coffey%20quantitative%20cerebral)

Ramos-Brieva, J. A., & Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of Psychiatric Research*, 22(1), 21–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3397906>

Roda Ângela, Chendo Inês, K. M. (2015). Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review, 37(1), 3–8.

Rosa A R, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos J, K. F. and V. E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3, 1–10. <http://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5> This

Rosa, A. R., Magalhães, P. V. S., Czepielewski, L., Sulzbach, M. V., Goi, P. D., Vieta, E., ... Kapczinski, F. (2014). Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(5), e450–6. <http://doi.org/10.4088/JCP.13m08625>

Rosa, A. R., Mercadé, C., Sánchez-Moreno, J., Solé, B., Mar Bonnín, C. Del, Torrent, C.,

- ... Martinez-Aran, A. (2013). Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *Journal of Affective Disorders*, 150(1), 29–36. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.022>
- Rosa, A. R., Reinares, M., Michalak, E. E., Bonnin, C. M., Sole, B., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value in Health : The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 13(8), 984–988. <http://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00768.x>
- Rosa, A. R., Mercadé, C., Sánchez-Moreno, J., Solé, B., Mar Bonnin, C. Del, Torrent, C., ... Martinez-Aran, A. (2013). Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *Journal of Affective Disorders*, 150(1), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.022>
- Rosa A R, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos J, K. F. and V. E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5> This
- Sajatovic, M. (2005). Bipolar disorder: disease burden. *The American Journal of Managed Care*, 11(3 Suppl), S80-4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16097718>
- Strakowski, S. M. (2014). *Bipolar Disorder*. New York: Oxford American Psychiatric Library. [https://doi.org/10.1007/SpringerReference\\_61250](https://doi.org/10.1007/SpringerReference_61250)
- Strakowski, S. M., Delbello, M. P., & Adler, C. M. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 105–116. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001585>

- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Sax, K. W., Zimmerman, M. E., Shear, P. K., Hawkins, J. M., & Larson, E. R. (1999). Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56(3), 254–260. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10078503](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10078503)
- Strien, N. M. Van, Cappaert, N. L. M., & Witter, M. P. (2009). The anatomy of memory : an interactive overview of the parahippocampal – hippocampal network, 10(APRIL), 272–282. <https://doi.org/10.1038/nrn2614>
- The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Psychiatric Evaluation of Adults*. (2015). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890426760>
- Usher, J., Leucht, S., Falkai, P., & Scherk, H. (2010). Correlation between amygdala volume and age in bipolar disorder - A systematic review and meta-analysis of structural MRI studies. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 182(1), 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.09.004>
- Weiss, S. R., Post, R. M., Gold, P. W., Chrousos, G., Sullivan, T. L., Walker, D., & Pert, A. (1986). CRF-induced seizures and behavior: interaction with amygdala kindling. *Brain Research*, 372(2), 345–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3486694>
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 133, 429–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/728692>

Zilles, K., & Amunts, K. (2012). *Architecture of the Cerebral Cortex. The Human Nervous System* (Third Edition). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374236-0.10023-9>

Zur, A. J. (1966). *Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychose*. (4th ed.). Berlin: Springer.



## XVI. ANEXOS



*Fecha y Número de Aprobación  
del CEI: Mayo 8, 2017  
CEI/C/027/2017*

Dra. Alejandra Monserrat E. Rodríguez Ramírez  
Investigador Principal  
P r e s e n t e

Por este medio, me permito informarle que el Addendum del proyecto titulado, "Comparación de alteraciones en resonancia magnética de pacientes con trastorno bipolar tipo 1 en estadio clínico temprano y tardío", el cual se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, en calzada México-Xochimilco 101, Colonia San Lorenzo Huipulco, Delegación Tlalpan, 14370, Ciudad de México, ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los requisitos éticos y metodológicos establecidos. La presente aprobación tiene una vigencia de un año.

Documentos Revisados y Aprobados: Originales del Formato de Addendum para Seres Humanos del Comité de Ética en Investigación y Carta de Consentimiento Informado.

Número de Registro CONBIOÉTICA-09-CEI-010-20170316

Atentamente,

Dr. Ricardo Arturo Saracco Álvarez  
Presidente del Comité de Ética en Investigación  
ANEXOS

C.c.p Dra. Patricia Zavaleta Ramírez, Responsable de la Unidad Operativa de la Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas.- Presente.

Dr. Jorge J. González Olvera, Secretario Técnico del Comité de Investigación.-Presente.

C.P Alejandra Tafolla Valdovinos, Unidad Contable de Recursos de Terceros.-Presente.

Calzada México-Xochimilco #101, Col. San Lorenzo Huipulco, Delegación Tlalpan, C.P. 14370, México, D.F.  
Tels. 4160-5050, 4160-5051 • [www.inprf.gob.mx](http://www.inprf.gob.mx)

COMITE DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN  
 **APROBADO**

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### “Depresión, Bipolaridad y Depresión Resistente a Tratamiento: estudio multidisciplinario con perspectiva de género.”

Por este medio le estamos invitando a participar en la investigación que le hemos descrito previamente, su decisión debe ser voluntaria y en caso de no estar de acuerdo puede manifestarlo sin problema. Además, le pedimos que lea detenidamente la siguiente información antes de decidir si acepta o no participar.

El trastorno bipolar, la depresión y la depresión resistente a tratamiento son padecimientos que pueden originarse por diversas situaciones. Desde el hecho de tener cierta predisposición genética hasta las situaciones que vamos viviendo en la vida, podrían llevarnos a sufrir un problema de este tipo. Incluso el hecho de ser hombre o mujer y el rol que la sociedad nos exige cumplir por serlo, pueden llevar a que presentemos alguno de estos padecimientos o a que los mismos se puedan agravar, o no respondamos fácilmente a los tratamientos. En la vida, podemos estar sometidos a situaciones diferentes por ser mujeres o por ser hombres, y esto puede llevar a que la depresión o bipolaridad se agraven. Incluso algunos estudios han demostrado que las hormonas o el hecho de embarazarse, el período después a que nace el bebé o el cambio a la menopausia podrían modificar el curso de nuestra enfermedad. A pesar de que lo anterior parece ser muy claro, no contamos con toda la evidencia científica que apoye el hecho de que el origen o la evolución de la depresión o trastorno bipolar se modifiquen por todas las causas anteriores. Por eso, hemos decidido llevar a cabo este trabajo de investigación.

El propósito de este estudio es investigar si el hecho de ser mujer o ser hombre, o las condiciones a las que estamos expuestos por el hecho de serlo influye en el inicio, curso y respuesta al tratamiento de la depresión o del trastorno bipolar. Para conocer eso estamos **invitando a todos los usuarios del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz** que cuentan con diagnóstico de depresión, trastorno bipolar o depresión resistente a tratamiento a **participar** y realizarle una serie de preguntas que tienen que ver con la edad de inicio de su padecimiento, el curso que ha tenido, el número y características de los episodios que ha tenido, las condiciones adversas de vida a la que ha estado sometido, sus antecedentes psiquiátricos personales y familiares. En caso de ser mujer la etapa de su ciclo reproductivo en que se encuentra, así como el número de embarazos y partos que ha tenido. También le pediremos que nos llene algunos cuestionarios.

Adicionalmente, podremos pedirle su participación en diversos estudios, que vienen especificados más adelante.

La entrevista inicial que se le realice para este estudio, no tendrá duración mayor a una hora y la haremos el día que usted venga a su consulta o en cualquier otra fecha que usted prefiera, con la finalidad de que no sea pesado para usted participar en este estudio.



En el caso de que se sienta cansado y ya no desee continuar con la entrevista o los cuestionarios le pedimos que nos lo haga saber y reprogramamos su cita. Los resultados obtenidos de sus estudios de laboratorio se los haremos saber en cuanto contemos con ellos.

El beneficio que puede tener de este estudio es que tendremos un registro más preciso de su estado de salud y que podremos identificar las situaciones que a usted en particular le pueden afectar más y pueden agravar su padecimiento, así como la forma en que responde a los medicamentos. De tal manera que podremos identificar mejor en qué tipo de circunstancias debemos ser más precavidos (por ejemplo, si usted es mujer, cuando acaba de nacer su bebé). Estos registros y la toma de sangre específica para este estudio (pruebas genéticas y hormonales) serán completamente gratis para usted. De igual manera usted contará con sus resultados los estudios de gabinete que haya autorizado, que igualmente será gratis para usted. Pero en el caso de que usted necesite otros estudios o ser hospitalizado, de acuerdo a la indicación de su médico tratante, los gastos deberán ser cubiertos por usted. Únicamente los estudios de laboratorio necesarios para el proyecto y las citas relacionadas serán gratuitos para Usted. También sus medicamentos deberán ser comprados por usted.

Número de identificación	Iniciales del paciente	Fecha
_____	_____	____/____/____

COPIA PARTICIPANTE

Por favor conteste lo siguiente:

¿Estaría usted de acuerdo en que durante el estudio consultemos su expediente para recabar información sobre la evolución de su padecimiento?

Sí  No

¿Estaría usted de acuerdo en que la información obtenida en este estudio sea compartida con su médico tratante, con el fin de que su médico esté enterado de los estudios y utilice esta información en su tratamiento y seguimiento?

Sí  No

Adicionalmente lo invitamos a participar en los siguientes estudios:

- Muestra sanguínea para estudios hormonales
- Muestra sanguínea para estudios genéticos
- Ultrasonido de Ovario
- Resonancia Magnética Cerebral
- Pruebas Neuropsicológicas
- Taller de Remediación Cognitiva
- Relajación con Biorretroalimentación
- Aplicación de Clinimetrías

¿De los siguientes a los que se le invita de forma adicional, cuáles estaría dispuesto a realizarse?

**1. Toma de muestra Sanguínea:** De esta muestra sanguínea se espera tener dolor mínimo y en ocasiones un pequeño moretón, el personal de laboratorio está capacitado y toma las medidas necesarias para que usted no corra riesgos por esta toma de sangre. Obtendríamos la muestra sanguínea para todos los estudios que autoriza en una sola toma por lo cual no importa el número de estudios (genético y hormonal) en el que participe realizaríamos una sola extracción.

Para estudios hormonales:

No aplica  Sí  No

Para estudios de genética:

No aplica  Sí  No

¿Autorizaría usted el almacenamiento de su muestra sanguínea para estudios genéticos futuros?

Sí  No

2. **Ultrasonido ovárico (sólo mujeres):** En el caso del ultrasonido usted debe saber que es un estudio no doloroso, que se concluye en no más de 30 minutos y conlleva un riesgo mínimo.

No aplica  Sí  No Fecha \_\_\_\_\_  
 No aplica  Sí  No Fecha \_\_\_\_\_

3. **Resonancia Magnética Cerebral:** Si tiene MARCAPASO o PROTESIS METÁLICA NO PUEDE REALIZARSE RESONANCIA MAGNÉTICA. Se le dará un consentimiento específico a firmar el día de su estudio.

No aplica  Sí  No Fecha \_\_\_\_\_  
 No aplica  Sí  No Fecha \_\_\_\_\_

4. **Pruebas Neuropsicológicas:** asistirá a una hora de evaluación acerca de funciones cognitivas como son memoria, atención, concentración, planeación, etc.

No aplica  Sí  No Fecha \_\_\_\_\_  
 No aplica  Sí  No Fecha \_\_\_\_\_

5. **Taller de Remediación Cognitiva y Relajación con Biorretroalimentación:** asistirá a 10 sesiones (7 sesiones de Remediación Cognitiva y 3 sesiones de Biorretroalimentación) de tratamiento individual de una hora en el cual usted aprenderá estrategias para la autorregulación afectiva, así mismo, estimulará la atención, memoria y funciones ejecutivas. Esta es una intervención inocua y no conlleva riesgos.

No aplica  Sí  No Fecha \_\_\_\_\_  
 No aplica  Sí  No Fecha \_\_\_\_\_



**¿Le queda claro cuáles son los estudios adicionales a los que se le está invitando a participar?**

- Sí  No

**¿Ha entendido las características de los estudios adicionales que autoriza a realizarse?**

- Sí  No

Con su participación usted contribuirá a conocer mejor los factores que influyen en el inicio, curso y pronóstico de la depresión y el trastorno bipolar.

Su participación es completamente voluntaria. En el caso de que no desee participar no se tendrá ningún tipo de consecuencia, su atención seguirá siendo de la misma calidad. Además, si en algún momento usted decide que ya no desea continuar participando, podrá abandonar el estudio sin que eso tenga consecuencias en su atención. Usted continuará siendo paciente de este instituto como cualquier otro, siguiendo los lineamientos de todos los pacientes. Puede sentirse en confianza debido a que toda la información que nos proporcione no podrá ser consultada por nadie más que los investigadores que trabajamos en este proyecto y al momento en que publiquemos los resultados jamás utilizaremos su nombre ni ningún otro dato que pueda revelar su identidad.

Puede usted preguntar a su médico y a los investigadores 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 y los investigadores le informarán 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. Claudia Becerra Palars Tel: 41605205

Dr. Hiram Ortega Tel: 41605443

Dra. María Yoldi Negrete Tel: 41605327

Dra. Mónica Flores Tel: 41602251

En el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", ubicado en la calzada México-Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la delegación Tlalpan. Tercer piso de la torre de Especialidades. En la Clínica de Trastornos Afectivos, de 08:00 a 17:00 horas

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:  
“Depresión, Bipolaridad y Depresión Resistente a Tratamiento: estudio  
multidisciplinario con perspectiva de género.”**

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.**

NOMBRE DEL PARTICIPANTE	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

COPIA PARTICIPANTE



## PRUEBA BREVE DE EVALUACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO (FAST)

¿Cuál es el grado de dificultad del paciente en relación con los siguientes aspectos?

Interrogue al paciente respecto a las áreas de funcionamiento que se especifican a continuación, utilizando la siguiente escala: (0): Ninguna, (1): Poca, (2): Bastante o (3): Mucha.

<b>AUTONOMIA</b>	
1. Encargarse de las tareas de la casa	(0) (1) (2) (3)
2. Vivir solo	(0) (1) (2) (3)
3. Hacer la compra	(0) (1) (2) (3)
4. Cuidar de sí mismo (aspecto físico, higiene...)	(0) (1) (2) (3)
<b>FUNCIONAMIENTO LABORAL</b>	
5. Realizar un trabajo remunerado	(0) (1) (2) (3)
6. Acabar las tareas tan rápido como era necesario	(0) (1) (2) (3)
7. Trabajar en lo que estudió	(0) (1) (2) (3)
8. Cobrar de acuerdo con el puesto que ocupa	(0) (1) (2) (3)
9. Alcanzar el rendimiento previsto por la empresa	(0) (1) (2) (3)
<b>FUNCIONAMIENTO COGNITIVO</b>	
10. Concentrarse en la lectura, película	(0) (1) (2) (3)
11. Hacer cálculos mentales	(0) (1) (2) (3)
12. Resolver adecuadamente un problema	(0) (1) (2) (3)
13. Recordar el nombre de gente nueva	(0) (1) (2) (3)
14. Aprender una nueva información	(0) (1) (2) (3)
<b>FINANZAS</b>	
15. Manejar el propio dinero	(0) (1) (2) (3)
16. Hacer compras equilibradas	(0) (1) (2) (3)
<b>RELACIONES INTERPERSONALES</b>	
17. Mantener una amistad	(0) (1) (2) (3)
18. Participar en actividades sociales	(0) (1) (2) (3)
19. Llevarse bien con personas cercanas	(0) (1) (2) (3)
20. Convivencia familiar	(0) (1) (2) (3)
21. Relaciones sexuales satisfactorias	(0) (1) (2) (3)
22. Capaz de defender los propios intereses	(0) (1) (2) (3)
<b>OCIO</b>	
23. Practicar deporte o ejercicio	(0) (1) (2) (3)
24. Tener una afición	(0) (1) (2) (3)

### ESCALA DE DISFUNCIONES COGNITIVAS EN EL TRASTORNO BIPOLAR (COBRA)

1. ¿Le cuesta recordar los nombres de las personas?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
2. ¿Tiene dificultades para encontrar objetos de uso habitual (llaves, gafas, reloj...)?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
3. ¿Tiene problemas para recordar situaciones que han sido importantes para usted?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
4. ¿Es difícil para usted situar en el tiempo dichos acontecimientos?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
5. ¿Le cuesta concentrarse en la lectura de un libro, diario,...?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
6. ¿Le resulta difícil recordar lo que ha leído o le han dicho recientemente?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
7. ¿Tiene la sensación de que no acaba lo que comienza?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
8. ¿Va más lento para hacer el trabajo del día a día?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
9. ¿Se ha desorientado alguna vez en la calle?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
10. Cuando le recuerdan alguna conversación o comentario, ¿tiene la impresión que es la primera vez que escucha esa información?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
11. ¿Le cuesta en ocasiones encontrar las palabras para expresar sus ideas?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
12. ¿Se distrae fácilmente?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
13. ¿Le resulta complicado hacer cálculos mentales sencillos?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
14. ¿Tiene la impresión de perder el hilo de la conversación?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
15. ¿Ha observado si le resulta difícil aprender información nueva?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre
13. ¿Le cuesta mantener su atención en alguna tarea durante mucho rato?  
0. Nunca      1. A veces      2. Frecuentemente      3. Siempre