



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MÚÑIZ

***COMPARACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS Y DE FUNCIONAMIENTO EN PACIENTES
CON TRASTORNO BIPOLAR CON Y SIN ALTERACIONES EN SUSTANCIA BLANCA***

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

AMADO LERMA JAVIER

TUTORAS:

DRA. MÓNICA FLORES RAMOS

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MÚÑIZ

DRA. PATRICIA ZAVALETA RAMÍREZ

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

1. Marco teórico

I.	Resumen.....	3
II.	Trastorno Bipolar.....	4
III.	Sustancia Blanca.....	7
IV.	Relación de Trastorno Bipolar y Sustancia Blanca.....	13

2. Metodología

I.	Planteamiento del Problema.....	13
II.	Justificación del Problema.....	13
III.	Hipótesis.....	14
IV.	Objetivos.....	15
	- General	
	- Específico	
V.	Material y Método.....	16
	- Tipo de estudio	
	- Población en estudio	
	- Tamaño de muestra	
	- Análisis Estadístico	
	- Criterios de inclusión y exclusión	
	- Variables	
	- Herramientas de evaluación	
	- Método de recolección	
	- Procedimiento de la investigación	
VI.	Resultados.....	23
VII.	Discusión.....	30
VIII.	Conclusiones.....	34
IX.	Referencias bibliográficas.....	36
X.	Consideraciones éticas.....	40
XI.	Anexos.....	47

1. Marco teórico

I. Resumen

El Trastorno Bipolar (TBP) es un trastorno mental crónico y grave, caracterizado por episodios consistentes en cambios drásticos del estado de ánimo (depresión, elevación del estado de ánimo). Actualmente, se cuentan con tratamientos psicosociales y psicofarmacológicos con resultados favorables, sin embargo, es común el diagnóstico erróneo y tardío. Esto se debe a que su etiología no está claramente establecida, pero existen investigaciones que sugieren que las alteraciones en los circuitos cortico-límbicos pueden estar involucradas en la manifestación de la enfermedad. En estos circuitos, el estudio de la sustancia blanca, es importante para comprender mejor la presentación de la enfermedad.

Diversas investigaciones observan que los pacientes con TBP presentan a lo largo de su evolución alteraciones en sustancia blanca siendo las hiperintensidades, el resultado más replicado, han encontrado una aparente asociación con un mayor número de hospitalizaciones, mayor riesgo suicida, escasa respuesta a tratamiento y evolución más tórpida, sin embargo, las hiperintensidades en sustancia blanca tienen una etiología variable, siendo las enfermedades cardiovasculares las más frecuentes. El objetivo de este estudio fue comparar variables clínicas y de funcionamiento en pacientes con TBP sin presencia de comorbilidades asociadas a lesiones en sustancia blanca y que cuentan con alteraciones en sustancia blanca y pacientes con TBP sin alteraciones en sustancia blanca.

Metodología: Se realizó un estudio de casos y controles. A cada participante, por medio del consentimiento informado, se le informó de las características de la investigación, en caso de aceptar participar, se evaluaron las variables de funcionamiento por medio de la Prueba de Funcionamiento Rápido (FAST). La integración de los grupos se realizó por medio de la revisión del expediente clínico: Se revisaron las variables clínicas y el resultado del estudio de neuroimagen hecho en el Instituto Nacional de Psiquiatría, de manera que aquellos pacientes con TBP y **CON** alteraciones en sustancia blanca formaron parte del grupo *CASO* y los pacientes con TBP y **SIN** alteraciones en sustancia blanca formaron parte del grupo *CONTROL*.

Resultados: Se obtuvieron un total de 52 pacientes con el diagnóstico de TBP, 26 pacientes con hiperintensidades en sustancia blanca (Grupo Caso) y 26 pacientes sin hiperintensidades en sustancia blanca (Grupo Control). No se encontró asociación en la evolución clínica y de funcionamiento de los pacientes de las hiperintensidades en sustancia blanca. Por otro lado, el funcionamiento del paciente si se relacionó con el curso clínico de la enfermedad principalmente con el número episodios afectivos y peor funcionamiento, de acuerdo a la Prueba de Funcionamiento Rápido (FAST), en las áreas de funcionamiento cognitivo, relaciones interpersonales y ocio.

Conclusiones: En pacientes con TBP, las hiperintensidades en sustancia blanca están presentes, a pesar de no tener comorbilidad con otras entidades que podrían subyacer las alteraciones en sustancia blanca, se plantea que es una condición que se puede manifestar a lo largo de la evolución de la enfermedad y por lo tanto, es importante realizar su detección por estudios de neuroimagen desde las etapas agudas de la enfermedad.

II. Trastorno Bipolar

El Trastorno Bipolar (TBP) es uno de los padecimientos más antiguos y a la par, uno de los padecimientos "más actuales" del grupo de enfermedades mentales. Este concepto fue sembrado desde la época greco-romana en la cual se describían conceptos como manía y melancolía, razón por la cual se le nombraba "Enfermedad maniaco-depresiva" y fue hasta 1980 donde el concepto de "trastorno bipolar" adquirió la aceptación dentro los sistemas de clasificación diagnóstica.^{1,2}

Una revisión sistemática realizada por Ferrari AJ et al. describió que hubo un aumento del 49.1% de los casos prevalentes de trastorno bipolar a nivel mundial de 1990 a 2013, representados principalmente por el aumento de población y del envejecimiento. El Trastorno Bipolar representó 9,9 millones de años de vida ajustados por discapacidad en el 2013.⁵⁶

El trastorno bipolar es un padecimiento caracterizado por un curso recurrente y episódico con alteraciones en el estado de ánimo siendo predominantemente resumido en dos grandes

grupos: episodios de elevación del estado de ánimo (manía e hipomanía) y episodios depresivos, cada uno acompañado de alteraciones en el sueño, percepción y cognición, las cuales pueden presentar variabilidad en su manifestación como parte de la historia natural de la enfermedad. Es posible que se presenten a la par de la recurrencia de los episodios, un consumo frecuente de sustancias, manifestación de comorbilidades psiquiátricas como patologías del espectro ansioso, comorbilidades médicas como enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes mellitus) teniendo como consecuencia, una evolución global más tórpida, con menor sensibilidad del paciente ante la respuesta a tratamiento y por ende aumento en la discapacidad global. ^{1,2,16}

Actualmente para otorgar un diagnóstico, se emplea el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ª Edición (DSM-5) en el cual se estipula que el paciente puede cursar con dos grandes tipos de trastorno: un Trastorno Bipolar tipo I en el cual se presenta una “completa manía”, consistente en una marcada irritabilidad, disminución en la necesidad de sueño, aumento de la actividad psicomotriz intencionada, taquialia, fuga de ideas así como un aumento de la energía, síntomas que deben estar presentes en cierto periodo de tiempo (generalmente una semana ó menos si requiere hospitalización) y generar disfuncionalidad; además aproximadamente en un 50% de los pacientes en manía cursan con síntomas psicóticos consistentes en alucinaciones de predominio auditivo y visual e ideas delirantes, siendo característicos que estos síntomas son congruentes ó relacionados con el estado eufórico presente. La segunda variedad de trastorno bipolar es el Trastorno Bipolar tipo II en el cual, los pacientes pueden presentar “síntomas más leves de manía” ó hipomanía, episodios en los cuales tienden a ser de menor duración, sin alteraciones en la funcionalidad y ausencia de síntomas psicóticos. En ambos tipos de trastorno, se llegan a presentar intermitentes episodios depresivos caracterizados por sentimientos de tristeza, cambios en el apetito, sueño y energía e ideas de muerte y frecuentemente con afección en el funcionamiento psicosocial. ^{1,3}

La recurrencia de los episodios está asociada con un cuadro consistente en un deterioro clínico y neuropsicológico principalmente detectado por deficiencia en el desempeño cognitivo, respuesta a tratamiento farmacológico y como se mencionó previamente, en su funcionamiento. ^{13,16,18,24} Esta notable heterogeneidad en la fenomenología clínica, la cual

incluye múltiples subtipos, características de gravedad y que no siempre se manifiestan, complican el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad.¹³

Actualmente no se conocen las etiologías exactas del trastorno bipolar. A lo largo de la historia del padecimiento se ha obtenido información de estudios post-mortem, estudios genéticos y hoy en día, con estudios de neuroimagen como tomografía computada (TAC), tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética (RM) se ha otorgado evidencia de anomalías cerebrales como contribuyentes de la enfermedad.^{24,31,35}

Se han realizado diversos estudios que han tenido resultados variables, con inconsistencia y en ocasiones con contradicciones en los hallazgos de diferentes estructuras alteradas, sin embargo, la evidencia que ha demostrado mayor consistencia es la disregulación de circuitos corticolímbicos, los cuales están relacionados con el control de emociones y que suelen estar comprometidos en el trastorno bipolar y se les atribuye como los responsables de los síntomas principales.^{13, 16,18,21,24}

Las estructuras del sistema límbico son la amígdala, hipocampo, giro parahipocampal, cuerpo estriado ventral, ínsula, cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal y las cuales cuentan con funciones particulares en el control emocional; se ha descrito que están involucrados en la respuesta o evaluación de la amenaza (amígdala), la integración de la respuesta autonómica, la información afectiva y de conducta especialmente en lo que se refiere a anticipación en respuestas sociales (Corteza prefrontal ventral), el procesamiento autónomo y afectivo (Corteza cingular subgenual y dorsal). La conectividad recíproca entre estas áreas genera la suposición de que su acción de forma alterada en una dirección de " Arriba hacia abajo " y de " abajo hacia arriba " produce tanto la desregulación emocional que caracteriza a la enfermedad así como el deterioro neurocognitivo concomitante común en la enfermedad maniaco-depresiva.

La evidencia en el estudio del trastorno bipolar ha estado enfocada en el análisis de la sustancia gris, zona encargada del procesamiento de la información, con menor estudio de la sustancia blanca, debido a que contaba con mayor dificultad de cuantificarla y visualizar ya que consiste en regiones de conexión cortical y subcortical y en este punto, pensando que el

funcionamiento del cerebro se basa en las conexiones de las diferentes estructuras que lo componen, las alteraciones en la sustancia blanca pudiera implicar afección en el funcionamiento cerebral. Los pacientes con trastorno bipolar usualmente presentan dificultades en el procesamiento de emociones y en funciones cognitivas generalmente congruente con el estado de ánimo, por ejemplo, los pacientes en episodios depresivos presentan mayor sensibilidad cuando responden a un estímulo con un tono emocional negativo, en cambio, al momento de episodios de elevación del estado de ánimo, cuentan con una rápida respuesta a información positiva.^{13, 16,18,21,23,24,26} Dichos resultados en el desempeño cognitivo y que son congruentes con el estado de ánimo tienen relación con las funciones del giro cingular anterior, extendiéndose a la corteza prefrontal medial anterior y corteza orbitofrontal.^{29,31}

III. Sustancia Blanca.

El sistema nervioso central es una estructura heterogénea en términos de la distribución de los cuerpos neuronales y sus prolongaciones, algunas regiones cuentan con mayor cantidad de somas, como la porción central de la medula espinal y la superficie de los hemisferios cerebrales y adquieren el nombre de sustancia gris. La función principal de la sustancia gris es el procesamiento de información; en cambio, otras regiones contienen mayor parte de prolongaciones nerviosas, normalmente axones neuronales, que a menudo cuentan con vainas de mielina y que otorga una coloración pálida en estudios de neuroimagen, razón por la cual se denomina sustancia blanca.⁴⁹

La sustancia blanca contiene una gran cantidad de células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y microglia) que representan alrededor del 50% del volumen total del cerebro, pero se estudia como aquella zona por donde se “cruzan caminos” por donde se conectan diferentes regiones funcionales clasificándose en fibras de larga distancia nombradas como “haces” y fibras comisurales. Dichas fibras permiten conectar los dos hemisferios cerebrales, permiten generar fibras bidireccionales entre tálamo y corteza cerebral, así como con el tallo cerebral y la médula espinal. A nivel histológico, la sustancia blanca, está formada por la vaina de mielina, la cual es un elemento fundamental en el funcionamiento neuronal. La mielina es un

tejido graso con color blanquecino, formado por los oligodendrocitos y otorgan al axón, el soporte nutricional, el efecto aislante y de protección. ⁴⁹

Esta zona del cerebro se ha asociado con la velocidad de procesamiento de información entendiéndose como la capacidad de conectar diferentes regiones del cerebro de forma eficaz. Sin embargo, en los últimos años, ha surgido un corpus de conocimiento sólido que intenta relacionar dicha sustancia blanca con diferentes procesos cognitivos, estableciendo que ciertas alteraciones neuropsicológicas, son el resultado del efecto profundo que los trastornos de la sustancia blanca pueden tener sobre la cognición y la emoción. Independientemente de la alteración neuroconductual específica, los trastornos de la sustancia blanca están relacionadas directamente con la noción de las redes neurales distribuidas, las cuales consisten en diversos conjuntos de neuronas dedicadas a funciones cognitivas. ⁵⁰

Wycoco V. et al. realiza una revisión en la cual describe los tractos principales de sustancia blanca, los cuales se establecen de acuerdo a la conectividad de las diferentes estructuras que constituyen el sistema nervioso central y que se explican en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Tractos de Sustancia Blanca, sus conexiones y sus funciones principales		
Tracto de sustancia blanca	Conexión	Función
Cíngulo	Giro cingulado con corteza entorinal	<ul style="list-style-type: none"> • Afecto • Procesos visuoespaciales • Memoria • Calidad de funciones ejecutivas
Fornix	Hipocampo y área septal hacia el hipotálamo	<ul style="list-style-type: none"> • Circuito de papez • Formación de memoria • Daño = Amnesia Anterógrada
Fascículo longitudinal superior	Regiones frontotemporales con regiones frontoparietales	Integración de los núcleos auditivos y del habla
Fascículo longitudinal inferior	Lóbulo temporal y occipital ipsilateral	Memoria y emoción visual
Fascículo frontoccipital	Frontal y parietal ipsilateral.	Propiocepción
Fascículo uncinado	Lóbulos frontal y temporal	Memoria declarativa y memoria verbal

Radiaciones talámicas	Del núcleo lateral talámico hacia la corteza cerebral a través de la cápsula interna	"Estación" de información sensoromotora de la corteza precentral y postcentral
Cuerpo Caloso	Áreas corticales de ambos hemisferios	Conectividad interhemisférica
Comisura anterior	Bulbo olfatorio, núcleo y amígdala	Parte integral del tracto neoespinotalámico Sensación de dolor y nocicepción

La sustancia blanca se observa de forma adecuada con el empleo de diferentes herramientas como la resonancia magnética, espectroscopia, tensor de difusión y tractografía. En la resonancia magnética, las secuencias habitualmente usadas son T1, T2 y FLAIR y las cuales tienen buena eficiencia en la evaluación de esta zona anatómica.¹⁸

Los cambios en la sustancia blanca se pueden observar como imágenes hipodensas en TC craneal y como imágenes hiperintensas en la secuencia en las secuencias T2 y FLAIR y por esto, se les suelen llamar "Hiperintensidades en sustancia blanca". Usualmente están relacionados con la edad y con enfermedades cardiovasculares.^{33,34,41}

Fisiopatológicamente, las "hiperintensidades" se forman al momento que hay alteración en la vaina de mielina, esto ocasiona pérdida de sus funciones debido a que ante el deterioro de la mielina, la velocidad y dirección de las moléculas de agua adquieren un movimiento uniforme es decir, isotrópico, y con esto, a nivel de la adquisición de imágenes por resonancia magnética, se detectan movimientos con un aumento de gradientes en el campo de la imagen, es decir, las moléculas de agua atraviesan los gradientes a una dirección y velocidad que se traducen en este caso en un aumento de velocidad. Por lo tanto, los mecanismos involucrados en el desarrollo de las lesiones en sustancia blanca no están totalmente establecidos, sin embargo, reflejan aumento en el contenido de agua intracelular como consecuencia de cambios histológicos como edema local, desmielinización, oligodendrogliosis y gliosis.^{41,42}

El factor predisponente y de localización más relacionado son los cambios en el flujo sanguíneo de la sustancia blanca, factor determinado por la anastomosis de los sistemas de vascularización entre la sustancia blanca hemisférica bilateral y la sustancia blanca periventricular y la cual es susceptible a la lesión por descensos del flujo cerebral. Elementos como la edad, hipertensión arterial y diabetes producen alteraciones estructurales en la pared

de pequeñas arterias. Por lo tanto, las hiperintensidades es un hallazgo frecuente en la población general, especialmente en el adulto mayor.^{41,44}

Con este mecanismo de acción, hay una relación de las alteraciones de la sustancia blanca como predictores de ictus isquémico, muerte cerebral y hemorragias intracraneales, sin embargo, también existe relación con deterioro cognitivo.^{41,44} Por ejemplo, Hajjar et al. realizó una investigación cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre la hipertensión arterial sistémica y deterioros concurrentes de la movilidad, función cognitiva y el estado de ánimo y el papel de la sustancia blanca cerebral en esta asociación, este estudio utilizó una cohorte amplia que formaba parte del Cardiovascular Health Study. La población de estudio fueron adultos de edad igual ó superior a 65 años con el diagnóstico de hipertensión arterial, los cuales fueron divididos en grupo caso y grupo control dependiendo de los resultados en las evaluaciones clínicas de movilidad, función cognitiva y estado de ánimo. Concluyeron que la hipertensión presenta un aumento del riesgo de desarrollar deterioro de movilidad, función cognitiva y estado de ánimo y que las hiperintensidades identificadas están estrechamente relacionadas con la hipertensión y con deterioros de la movilidad, demencia y depresión y aparentemente relacionada con la desmielinización isquémica y la gliosis.³⁴

En este punto, es importante mencionar que dependiendo de la zona afectada y los tractos de sustancia blanca relacionados con dicha zona se generan las alteraciones en la evolución clínica y de funcionamiento, por ejemplo, Woong Kim et al. realizó una investigación en la cual sugiere una clasificación de lesiones en sustancia blanca con la finalidad de entender con mayor detalle la relevancia funcional y etiológica y la cual se describe a continuación (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de lesiones de sustancia blanca.				
Características	Yuxtaventricular	Periventricular	Profunda	Yuxtacortical
Localización	Dentro de 3mm de la superficie ventricular	Zona periventricular de 3-13mm	Zona entre sustancia blanca periventricular y sustancia blanca yuxtacortical	Dentro de 4mm de unión corticomedular
Etiología	Enfermedad del Sistema Nervioso Central	Hipoperfusión	Enfermedad de pequeño vaso	Enfermedad de pequeño vaso

Patología	No isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
Función		Disrupción de fibras de asociación de sustancia blanca	Disrupción de fibras de asociación de sustancia blanca	Disrupción de fibras en U

Por lo tanto, los diferentes tractos de sustancia blanca tienen diferentes estructuras relacionadas y generan un impacto en el funcionamiento cognitivo, por lo tanto ante la manifestación de una enfermedad isquémica ó no isquémica que involucre algunas de las estructuras de los tractos ocasionaría disfuncionalidad.

IV. Relación trastorno bipolar y sustancia blanca.

Los hallazgos más consistentes y frecuentes descritos en estudios de neuroimagen estructural y funcional en trastorno bipolar son: aumento de las hiperintensidades en sustancia blanca, alteraciones estructurales cerebelares, aumento del tamaño ventricular, aumento de la actividad colinérgica en componentes de ganglios basales, disminución de la actividad de la corteza prefrontal, principalmente en episodios depresivos.¹³

En un artículo publicado por Beyer et al 2009. se menciona que no es sorprendente que las hiperintensidades estén relacionadas con varios padecimientos psiquiátricos, expone ejemplos como la depresión de inicio tardío, padecimientos con una condición subyacente como enfermedad cerebrovascular que puede predisponer a alteraciones del estado de ánimo. En el trastorno bipolar, se plantean diferentes hipótesis de su relación con las hiperintensidades en sustancia blanca, los cuales se resumen a continuación³⁵:

- a. Los sujetos con trastorno bipolar tienen un incremento en la hiperintensidades en sustancia blanca en comparación con sujetos control.
- b. Existen factores que pueden contribuir a las diferencias en la presentación de las hiperintensidades y los cuales incluyen empleo de medicamentos, enfermedades como hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo, edad actual, edad de inicio y duración de la enfermedad.
- c. La localización de la hiperintensidad es importante en la expresión de los síntomas del trastorno bipolar, siendo predominantes en la manifestación de síntomas, la sustancia blanca profunda y sustancia gris subcortical.

Sin embargo, a pesar de ser la anomalía más frecuentemente reportada en el trastorno bipolar y que cuenta con evidencia significativa, los estudios de neuroimagen también cuentan con resultados negativos y con varias limitaciones, las cuales están determinadas por el tipo de método de neuroimagen utilizado en las diversas investigaciones y por lo tanto la mención de diferentes hallazgos, por ejemplo, dependiendo de la técnica usada podemos observar presencia ó ausencia de angiografía, espectroscopia ó tractografía que ocasionaría diferentes resultados descritos.

Por otro lado, también existen diferencias en la evaluación clínica. Diversos estudios incluyeron a grupos de pacientes con trastorno bipolar en episodio depresivo y que fueron evaluados sin considerar el tiempo de evolución de la enfermedad, el inicio de la misma y la asociación con un deterioro en alguna área, así como el efecto del tratamiento farmacológico prescritos. Además de esto, hay dificultad en determinar la causa ó combinación de incidencias particulares de las hiperintensidades en grupos de pacientes sanos y con trastorno bipolar, por lo tanto, se piensa en un proceso común confiere vulnerabilidad tanto para secuelas vasculares y el trastorno bipolar.

Lloyd AJ et al. realizó una investigación en la cual comparó presencia de hiperintensidades en sustancia blanca en pacientes con TBP y pacientes sanos, obteniendo un 17% ($p=0.09$) de pacientes con TBP con hiperintensidades en sustancia blanca. Este autor, refiere que la prevalencia de hiperintensidades en sustancia blanca se incrementa con la edad en esta población y tiene una asociación directa con enfermedades cardiovasculares.⁴³

2. Metodología

I. Planteamiento del Problema

El trastorno bipolar es un padecimiento crónico y recurrente, caracterizado por episodios de elevación del estado de ánimo y episodios depresivos, cuenta con diversos especificadores de enfermedad que pueden manifestarse a lo largo de la evolución y complicar la calidad de vida del paciente y estos convertirse en factores que los predisponen a una menor respuesta al tratamiento y subsecuentemente en un mayor deterioro; la posibilidad de identificar desde un inicio aquellos factores que pueden predecir una mala respuesta a tratamiento puede ser un punto bastante útil para el clínico. También se ha documentado que los pacientes con un mayor número de episodios agudos (manía o depresión) podrían tener una degeneración acelerada a nivel tanto de sustancia gris como de sustancia blanca. Hay una aparente asociación de alteraciones en sustancia blanca con un mayor número de hospitalizaciones, intentos suicidas y escasa respuesta a tratamiento, sin embargo, no hay una conclusión en este aspecto.

II. Justificación del Problema

El Instituto Nacional de Psiquiatría cuenta con la Clínica de Alta Especialidad en el Manejo integral de los Trastornos Afectivos Bipolares, la cual cuenta con una alta incidencia registrada de pacientes con Trastorno Bipolar y se caracteriza por otorgar un abordaje multidisciplinario de esta entidad mediante evaluación clínica, evaluación de funcionamiento y el empleo de técnicas de neuroimagen, estrategias que permitirán conocer la relación de la presencia de alteraciones en sustancia blanca con la evolución clínica y de funcionamiento en el paciente con Trastorno Bipolar, con la finalidad de identificar los factores relacionados en la evolución mediante técnicas de neuroimagen y así cooperar en el conocimiento de la enfermedad para aumentar el conocimiento de posibles medidas preventivas ó medidas de tratamiento en el manejo de dicha enfermedad.

III. Hipótesis.

- Se observarán diferencias en las variables clínicas en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.
 - a. Se observarán diferencias en la edad de inicio en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.
 - b. Se observarán diferencias en el número de episodios afectivos en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.
 - c. Se observarán diferencias en el tiempo de evolución en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca
 - d. Se observarán diferencias en la manifestación de síntomas psicóticos en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.
 - e. Se observarán diferencias en la manifestación de síntomas mixtos en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.
 - f. Se observarán diferencias en la manifestación de ciclado rápido en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.
 - g. Se observarán diferencias en el número de hospitalizaciones en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.
 - h. Se observarán diferencias en la manifestación de intentos suicidas en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.

- Se observarán diferencias en las variables de funcionamiento en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.
 - a. Se observarán diferencias en la autonomía en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.
 - b. Se observarán diferencias en el funcionamiento laboral en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca
 - c. Se observarán diferencias en el funcionamiento cognitivo en pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca.
 - d. Se observarán diferencias en las finanzas de los pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca

- e. Se observarán diferencias en las relaciones interpersonales de los pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca
- f. Se observarán diferencias en las actividades de ocio de los pacientes con Trastorno Bipolar en pacientes con/sin alteraciones en sustancia blanca

IV. Objetivos.

- Objetivos Generales.

- Comparar las variables clínicas de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.
- Comparar las variables de funcionamiento de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.

- Objetivos específicos

- a. Comparar la edad de inicio del padecimiento de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.
- b. Comparar el número de episodios afectivos de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.
- c. Comparar el tiempo de evolución de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.
- d. Comparar la manifestación de síntomas psicóticos de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.
- e. Comparar la manifestación de síntomas mixtos de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.
- f. Comparar la manifestación de ciclado rápido de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.
- g. Comparar el número de hospitalizaciones de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.
- h. Comparar la manifestación de intentos suicidas de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.
- i. Comparar la autonomía en los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca.

- j. Comparar el funcionamiento laboral en los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca
- k. Comparar el funcionamiento cognitivo en los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca
- l. Comparar las finanzas de los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca
- m. Comparar las relaciones interpersonales en los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca
- n. Comparar las actividades de ocio en los pacientes con Trastorno Bipolar con/sin alteraciones en sustancia blanca

V. Material y método

- *Tipo de estudio:*

- Casos y controles
- Estudio comparativo, retrolectivo, homodémico (Feinstein 1985)

- *Población en estudio*

- Pacientes con diagnóstico de TBP tratados en el Instituto Nacional de Psiquiatría (Clínica de Trastornos del Afecto/Hospitalización) a los cuales se les ha solicitado un estudio de RMN de cráneo en los últimos 5 años con diagnóstico de certeza de TBP. Y una evolución de hasta 10 años.

- Cálculo del tamaño de muestra

Con el empleo del Programa de G*Power, se realizó el cálculo del tamaño de muestra con la fórmula de proporción obteniéndose los siguientes resultados.

Valores obtenidos del cálculo de tamaño de muestra	
<i>Características</i>	Valores
<i>Tamaño de efecto</i>	0.6
<i>Error a</i>	0.05
<i>Error b</i>	0.95
<i>Poder estadístico</i>	0.95
Total del tamaño de muestra	55

- Análisis Estadístico

Se realizó análisis descriptivo con medias y proporciones dependiendo del tipo de variable. Posteriormente, se compararon las medias por medio de la prueba T Student. Las proporciones fueron comparadas a través de chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. Posteriormente se realizó análisis de regresión lineal, análisis de varianza y ANOVA de un factor.

- *Diseño de la Investigación.*

Descripción de los criterios de inclusión y de exclusión	
Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Mujeres y Hombres Edad de 18 a 50 años Hasta 10 años de evolución	Imagenológicos. <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de traumatismo craneoencefálico (lesión axonal difusa) • Enfermedades cardiovasculares (Hipertensión Arterial, Evento Vascular cerebral) • Evidencia de lesiones en RM sugestivo de: gliosis, encefalomalacia, contusión cerebral, hemorragias, malformación vascular, tumores.
Diagnóstico de Trastorno Bipolar de acuerdo a los criterios del DSM IV-TR En episodio de eutimia por al menos 3 meses.	Clínicos <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades del espectro psicótico. • Enfermedades del espectro obsesivo-compulsivo. • Enfermedades por consumo de sustancias grave. • Deterioro cognitivo.
Con manejo médico en el Instituto Nacional de Psiquiatría (Clínica de Trastornos del Afecto/Hospitalización)	Pacientes cuya información en el expediente clínico sea inconsistente ó con datos faltantes
Con presencia de resonancia magnética de cráneo en los últimos 6 años, con registro en la base de datos del servicio de imágenes cerebrales	

Descripción de las Variables Clínicas		
Variables	Definición Operacional	Tipo de Variable
<i>Alteraciones en sustancia blanca</i>	Hiperintensidades en sustancia blanca	Nominal
<i>Edad Actual</i>	Número de años vivos desde el nacimiento.	Razón
<i>Edad de inicio del padecimiento</i>	Número de años en los cuales se presentó el primer episodio afectivo.	Razón
<i>Tiempo de evolución</i>	Periodo en el cual se han manifestado las características clínicas del padecimiento desde su edad de inicio hasta su actualidad	Razón
<i>Polaridad predominante</i>	Manifestación de 2 /3 episodios afectivos del mismo tipo a lo largo de la evolución.	Razón
<i>Número de episodios agudos</i>	Número de sucesos a lo largo de evolución en los cuales, los signos y síntomas alcanzan su pico máximo de su padecimiento.	Razón
<i>Síntomas psicóticos</i>	Presencia de síntomas consistentes en alteraciones en la sensopercepción (alucinaciones), alteraciones en el contenido del pensamiento (ideas delirantes) y errores de juicio (conductas de riesgo)	Nominal
<i>Síntomas mixtos</i>	Presencia de episodios afectivos en los cuales se manifiestan en el mismo momento síntomas de elevación del estado de ánimo y síntomas depresivos	Nominal
<i>Ciclado rápido</i>	Presencia a lo largo de un año de 4 episodios afectivos con intervalos de eutimia entre cada uno de ellos.	Nominal
<i>Número de hospitalizaciones</i>	Cantidad de internamientos hospitalarios por la enfermedad psiquiátrica a lo largo de su evolución.	Razón
<i>Número de intentos suicidas</i>	Cantidad de actos en los que el paciente, de forma deliberada, genera una conducta con el deseo de morir.	Razón

Descripción de las variables de funcionamiento		
Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable
<i>Autonomía</i>	Capacidad del paciente para hacer las cosas por sí mismo y tomar sus propias decisiones	Ordinal
<i>Funcionamiento laboral</i>	Capacidad de trabajar del paciente, rapidez para desempeñar tareas laborales, rendimiento, ocupación laboral y sueldo en función su formación académica	Ordinal
<i>Funcionamiento cognitivo</i>	Capacidad de concentración, realización de cálculos mentales, resolución de problemas, aprendizaje y memoria para las nuevas tareas	Ordinal
<i>Finanzas</i>	Gestión del dinero y realización de compras equilibradas	Ordinal
<i>Relaciones Interpersonales</i>	Aquellas relaciones de amistad, familiares, participación en actividades sociales, relaciones sexuales y asertividad	Ordinal
<i>Ocio</i>	Capacidad para practicar deporte/ejercicio físico y mantener aficiones	Ordinal

- *Herramientas de evaluación*

- **Evaluación de variables clínicas: Formato de evaluación de los pacientes con Trastorno Bipolar**

El objetivo del estudio es comparar la relación de la presencia ó ausencia de alteraciones en sustancia blanca con variables clínicas y psicosociales en la evolución de los pacientes con Trastorno Bipolar, razón por la cual se realiza una revisión del expediente clínico basándose en los formatos de evaluación que maneja la Clínica de Trastornos del Afecto de esta institución. Se busca conocer aquellas variables que se observan dentro de la manifestación sindromática de un episodio afectivo y las cuales se incluyen en los formatos denominados “Nota de Interconsulta y Formato de Primera Vez”.

Características a evaluar en el paciente con Trastorno Bipolar		
Variable	Clasificación	Medición
Número de episodios afectivos (manía, hipomanía, depresión)	Los signos/síntomas se manifestaron bajo el contexto de un episodio afectivo (De acuerdo a criterios DSM IV TR)	Número total de episodios afectivos
Síntomas psicóticos	Presencia de alteraciones en el contenido del pensamiento, alteraciones en la sensopercepción y/o errores de juicio en el contexto de un episodio afectivo grave	SI/NO
Síntomas mixtos	Presencia de episodios afectivos en los cuales se manifiestan en el mismo momento síntomas de elevación del estado de ánimo y síntomas depresivos	SI/NO
Ciclado rápido	Presencia de 4 episodios afectivos a lo largo de un año	SI/NO
Número de hospitalizaciones	En casos de la presencia de episodios afectivos, el paciente ha presentado internamientos hospitalarios.	Número total de días hospitalización secundario a un episodio afectivo.
Tiempo promedio de hospitalización	Conteo de número total de días de hospitalización	
Número de fármacos	Los medicamentos que han sido empleados en el paciente secundario a episodios afectivos	Número de fármacos empleados
Uso de sustancias	El consumo de sustancias está asociado con un episodio afectivo	SI/NO Mención de la sustancia

- **Evaluación de variables de funcionamiento: Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (FAST)**

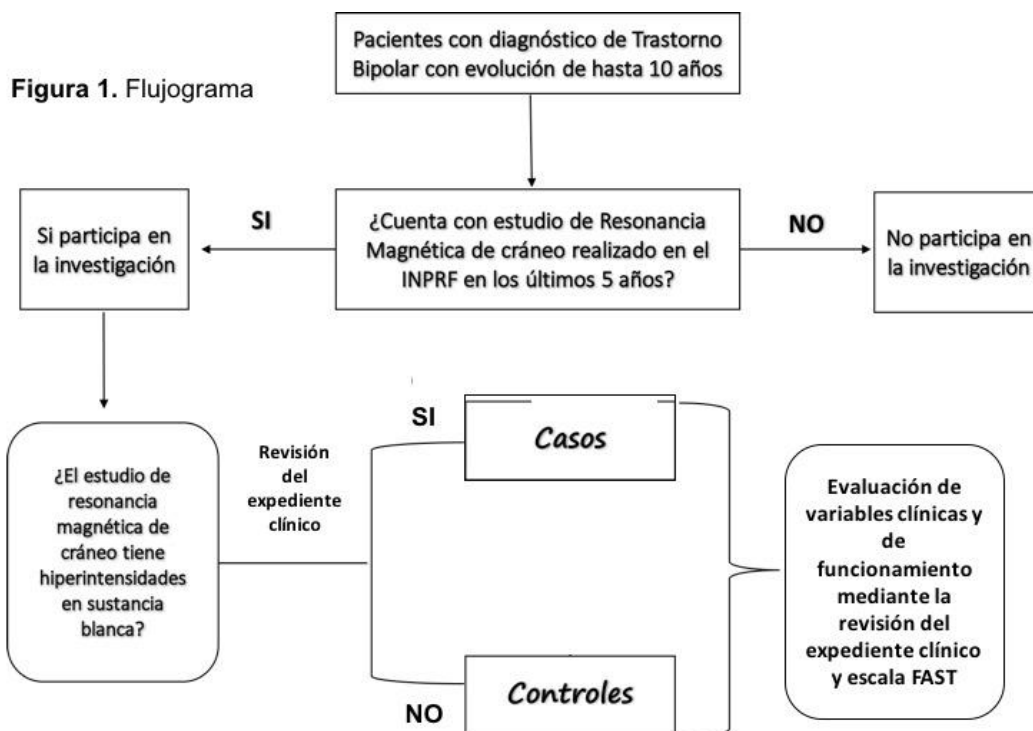
La FAST es un instrumento sencillo, de fácil aplicación y rápido (tiempo de 3-6 min.). Fue desarrollado para la valoración clínica de las limitaciones que presentan los pacientes con trastorno bipolar. Pretende ser una escala de valoración de dificultades objetivas y por lo tanto no es una escala de calidad de vida. Una de las virtudes de la FAST es su alta fiabilidad, cuenta con un α de Cronbach de 0.909. Es una escala de 24 ítems, permite integrarla sin demasiados

problemas tanto en la práctica clínica como en la investigación, puede ser útil en ensayos clínicos para valorar el funcionamiento de los individuos con diferentes tratamientos, por lo tanto puede ser destinada a la medición continua del funcionamiento de los pacientes y es capaz de detectar cambios mínimos producidos por tratamientos diferentes que den lugar a una mejoría o empeoramiento de los síntomas. Los 24 ítems se agrupan en 6 áreas específicas de funcionamiento: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio. **1) Autonomía** se refiere a la capacidad del paciente para hacer las cosas por sí mismo y tomar sus propias decisiones. **2) Funcionamiento Laboral** incluye la capacidad de trabajar del paciente, rapidez para desempeñar tareas laborales, rendimiento, ocupación laboral y sueldo en función su formación académica. **3) Funcionamiento Cognitivo** se compone por la capacidad de concentración, realización de cálculos mentales, resolución de problemas, aprendizaje y memoria para las nuevas tareas. **4) Finanzas** hace referencia a la gestión del dinero y realización de compras equilibradas. **5) Relaciones Interpersonales** incluye las relaciones de amistad, familiares, participación en actividades sociales, relaciones sexuales y asertividad **6) Ocio** es la capacidad para practicar deporte/ejercicio físico y mantener aficiones. Es una escala heteroaplicada y proporciona criterios operativos de puntuación, los cuales se describen de la siguiente manera: 0 = Sin dificultad, 1 = Ligera dificultad, 2 = Moderada dificultad, 3 = Severa dificultad. El clínico ha de valorar las limitaciones que presenta el paciente teniendo en cuenta el funcionamiento normal esperado en una persona del mismo sexo, edad, y situación sociocultural. El tiempo de aplicación deberá ser anotado. La escala está disponible en seis idiomas: español, portugués, inglés, alemán, italiano y francés. En el año 2016, se validó la escala en población mexicana.

- *Método de recolección de datos.*

Se solicitó asentimiento de las autoridades de la consulta externa y de la Clínica de los Trastornos del Afecto para invitar a los pacientes a participar en esta investigación. Al momento del contacto con el paciente, se le explicó de forma sencilla, la importancia de la investigación, se recalcó que su participación sería voluntaria y en caso de aceptación se pidió la firma del consentimiento informado y se aplicó en ese momento la escala FAST.

Posteriormente, se revisó el expediente clínico de cada uno de los pacientes. De cada expediente clínico, se obtuvo la información correspondiente de las variables clínicas y posteriormente en el documento de reporte de los resultados de la resonancia magnética, se observó la conclusión del estudio dada por los médicos adscritos del servicio de neuroimagen. Con la información anterior se integraron dos grupos: *Grupo Casos*: Aquellos pacientes que cumplieron cada uno de los criterios de inclusión y que **SI** cuenten con hiperintensidades en sustancia blanca de acuerdo al reporte de neuroimagen y *Grupo Control*: Aquellos pacientes que cumplieron cada uno de los criterios de inclusión y que **NO** cuenten con hiperintensidades en sustancia blanca de acuerdo al reporte de neuroimagen, es decir, la característica que permitió la creación de los grupos fue la presencia ó no presencia de hiperintensidades en sustancia blanca, cada uno de los participantes de esta investigación contaba con el diagnóstico de Trastorno Bipolar. (Ver **figura 1.**)



Para el procedimiento de esta investigación, se definieron variables de tiempo para la realización de este análisis y las cuales se contabilizaron en número de años y las cuales se enumeran a continuación:

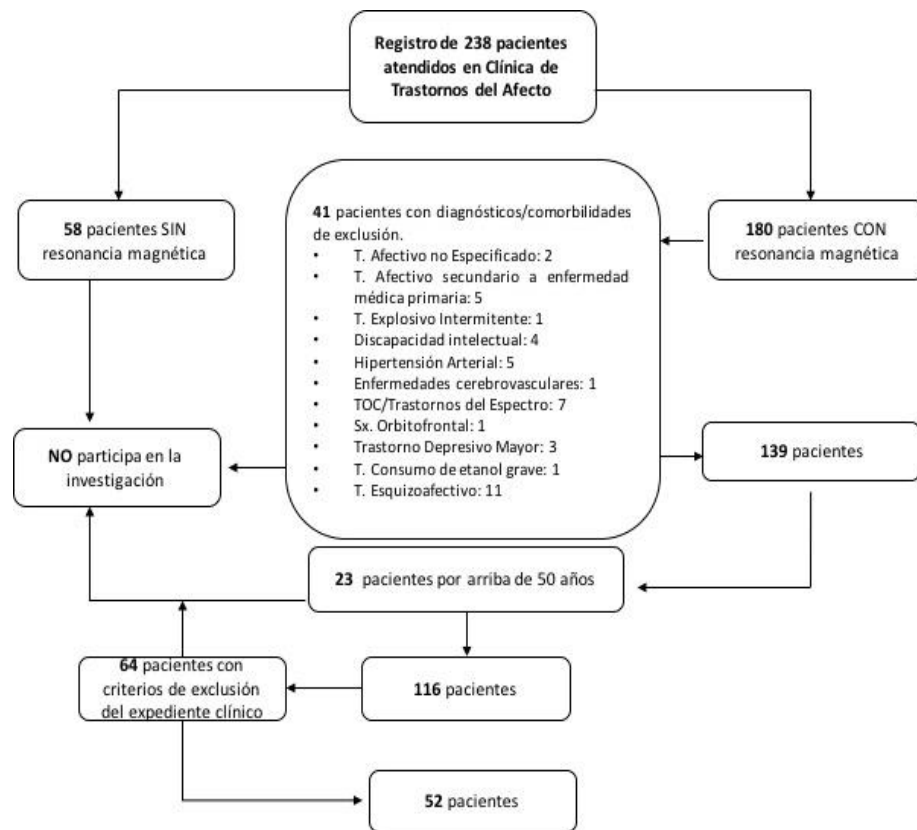
- Edad de inicio: Edad en la cual comenzó el padecimiento

- Edad actual: Edad del paciente al momento de la realización de esta investigación
- Edad de la resonancia magnética: Edad que el paciente tenía al momento de la realización de la resonancia magnética.
- Tiempo de evolución: Promedio de años con el padecimiento desde la edad de inicio hasta la edad actual.
- Tiempo de realización de la resonancia magnética según el tiempo de evolución: Tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta el momento en que se realizó la resonancia magnética.

VI. Resultados

Se registraron un total de 238 pacientes en la Clínica de Trastornos del Afecto, de los cuales, 58 pacientes no contaban con resonancia magnética, criterio de exclusión de la investigación. 180 pacientes contaban con resonancia magnética dentro del intervalo de tiempo definido, sin embargo, 41 pacientes tenían diagnósticos de exclusión. Finalmente, con 139 pacientes, se descartaron 23 pacientes por contar con una edad actual superior a 50 años, estableciendo un número preliminar de 116 pacientes con los criterios de inclusión y exclusión hasta ese momento. Sin embargo; al momento de la revisión del expediente clínico, un total de 64 pacientes contaban con resultados no concluyentes ó incompletos, razón por la cual no se integraron en el análisis de la investigación, por lo tanto, se determinó un total de 52 pacientes. (Ver **figura 2.**)

- *Figura 2. Procedimiento de selección de pacientes*



Estos 52 pacientes se agruparon en dos grupos denominados “*Pacientes con hiperintensidades*” y *Pacientes sin Hiperintensidades*” y de cada grupo, se realizó la descripción de sus características clínicas. Ambos grupos contaban con un total de 26 pacientes de los cuales, 19 pacientes eran del sexo femenino y 7 del sexo masculino (36-7%). El diagnóstico predominante fue Trastorno Bipolar tipo I con un 94.1% de la muestra total. En torno a las características clínicas evaluadas en los 52 pacientes, se observa que el 81% tenía síntomas psicóticos; con respecto a síntomas mixtos, 55.6% no presentaron este tipo de síntomas y 43.9% si presentaron dichos síntomas en algún momento de su evolución. Un 90.3% de la población no cursó con ciclado rápido, 78.8% sin manifestación de intentos suicidas y 84.5% sin consumo de sustancias. No se observaron diferencias estadísticamente significativas de estas variables entre los grupos (Ver **Tabla 1**). Las comorbilidades médicas mayormente presentes fueron alteraciones tiroideas, sin embargo, el 67.2% de la muestra no presentaba comorbilidades médicas, en este mismo punto, el 86.5% no presentaba comorbilidades psiquiátricas.

TABLA 1. PROPORCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS E HIPERINTENSIDADES EN SUSTANCIA BLANCA									
VARIABLES CLÍNICAS		SIN HIPERINTENSIDADES		CON HIPERINTENSIDADES		Valor	gl	chi	Fisher
		n= 26	%	n=26	%				
Sexo	Femenino	19	36.5	19	36.5	0	1	1.000	1.000
	Masculino	7	13.4	7	13.4				
Diagnóstico	TBP I	25	48	24	46.1	0.354	1	.555	1.000
	TBP II	1	1.9	2	3.8				
Comorbilidad médica		10	19.2	7	13.4	0.787	1	.375	.555
Comorbilidad psiquiátrica		4	7.6	3	5.7	0.165	1	.685	1.000
Síntomas psicóticos		22	42.6	20	38.4	0.495	1	.482	.726
Síntomas mixtos		14	26.9	9	17.3	1.949	1	.163	.264
Ciclado rápido		3	5.7	2	3.8	0.221	1	.638	1.000
Intentos suicidas		7	13.4	4	7.6	5.22	4	.266	.218
Uso de sustancias		3	5.7	5	9.6	0.591	1	.442	.703

TBP= Trastorno Bipolar.
p<0.05

Se realizó análisis de regresión lineal con las variables clínicas, las alteraciones en sustancia blanca, las variables de funcionamiento determinadas con los 6 constructos de la escala FAST, el promedio de estos 6 constructos y variables de tiempo las cuales se contabilizaron en número de años.

Las variables clínicas que presentaron relación con los constructos de la Prueba FAST fue número de episodios afectivos con FAST 6($r=0.38$, $p=.006$.) y la variable clínica con mayor número de relaciones es ciclado rápido con FAST1($r= 0.40$, $p=.003$), FAST4 ($r=0.37$, $p=.007$), FAST6($r= 0.40$, $p=.003$), promedio FAST($r=0.37$, $p=.007$), el resto de las variables no mostraron relaciones significativas. (Ver **Tabla 2**)

TABLA 2. CORRELACIÓN VARIABLES DE FUNCIONAMIENTO (PRUEBA FAST) Y VARIABLES CLÍNICAS							
VARIABLE	FAST1	FAST2	FAST3	FAST4	FAST5	FAST6	FASTT
SEXO	0.05	0.14	0.21	0.14	0.11	0.13	0.16
DX	0.05	-0.10	-0.33	0.00	-0.33	-0.18	-0.21
COMORP	0.07	0.07	0.14	-0.09	0.16	0.02	0.10
COMORM	0.06	0.07	-0.04	-0.09	0.00	0.06	0.01
NAFECT	0.16	0.18	0.33	0.26	0.13	0.38*	0.28
SPSIC	0.06	-0.08	-0.14	0.08	-0.14	-0.01	-0.08
SMIXTOS	-0.03	-0.23	-0.24	-0.05	-0.18	-0.02	-0.19
CICLRAP	0.40*	0.19	0.33	0.37*	0.22	0.40*	0.37*
NHOSP	0.19	-0.19	-0.18	0.03	-0.10	-0.10	-0.10
NSUIC	0.07	0.03	0.29	0.09	0.27	0.05	0.19
THOSP	0.22	-0.06	-0.34	-0.16	-0.33	-0.29	-0.27
USUST	0.13	0.13	0.00	0.14	-0.03	0.17	0.09
SUSBCA	-0.09	0.03	-0.03	-0.03	0.15	0.02	0.02
EINIC	-0.05	-0.15	-0.23	-0.08	-0.13	-0.09	-0.17
TEVOL	0.12	0.11	0.30	-0.01	0.34	0.33	0.26
EDADRM	0.05	0.00	0.06	-0.02	0.20	0.21	0.10
EDADACT	0.04	-0.01	0.03	-0.07	0.15	0.21	0.07
TRMEVO	0.13	0.11	0.32	0.04	0.40*	0.31	0.29

DX=Diagnóstico, COMORP=Comorbilidad psiquiátrica, COMORM=Comorbilidad médica, NAFECT= Número episodios afectivos, SPSIC=Síntomas psicóticos, SMIXTOS= Síntomas mixtos, CICLRAP=Ciclado rápido, NHOSP=Número hospitalizaciones, NSUIC=Número intentos suicidas, THOSP= Tiempo hospitalización, USUST= Uso de sustancias, SUSBCA= Sustancia blanca, EINIC= Edad Inicio padecimiento, TEVOL= Tiempo de evolución, EDADRM= Edad de realización resonancia magnética, EDADACT= Edad del paciente al momento de la realización de la investigación, TRMEVO=Tiempo de realización de la resonancia magnética según el tiempo de evolución
 CONSTRUCTOS DE LA ESCALA FAST: FAST1 = Autonomía, FAST2= Funcionamiento laboral, FAST3= Funcionamiento cognitivo, FAST4= Finanzas, FAST5= Relaciones interpersonales, FAST6= Ocio
 *p<0.05

Se efectuó un análisis de regresión lineal con la sustancia blanca y las variables de tiempo y se observó relación de alteraciones en sustancia blanca con la variable de tiempo de realización de resonancia magnética con el tiempo de evolución ($r= 0.42$, $p=.006$) (Ver Tabla 3).

TABLA 3. REGRESIÓN LINEAL DE SUSTANCIA BLANCA Y VARIABLES DE TIEMPO						
VARIABLES	SUSBCA	EINIC	TEVOL	EDADRM	EDADACT	TRMEVO
SUSBCA		-0.02	0.36	0.30	0.25	0.42*
EINIC	-0.02		-0.29	0.58*	0.57*	-0.29
TEVOL	0.36	-0.29		0.59*	0.62*	0.97*
EDADRM	0.30	0.58*	0.59*		0.98*	0.62*
EDADACT	0.25	0.57*	0.62*	0.98*		0.60*
TRMEVO	0.42*	-0.29	0.97*	0.62*	0.60*	

SUSBCA= Sustancia blanca, EINIC= Edad Inicio padecimiento, TEVOL= Tiempo de evolución, EDADRM= Edad de realización resonancia magnética, EDADACT= Edad del paciente al momento de la realización de la investigación, TRMEVO= Tiempo de realización de la resonancia magnética según el tiempo de evolución
 *p<0.05

Para comparar los constructos de FAST con las variables de tiempo y las alteraciones de sustancia blanca se realizó Análisis de Varianza, observándose diferencias en Promedio de FAST ($p=0.59$) con la variable de Tiempo de realización de la resonancia magnética con el tiempo de evolución. Se realizó ANOVA de un factor con diferencias en tiempo de realización de resonancia magnética con el tiempo de evolución ($p=.006$). (**Ver Tablas 4 y 5**)

**TABLA 4. ANALISIS DE VARIANZA UNIVARIANTE
HIPERINTENSIDADES EN SUSTANCIA BLANCA Y VARIABLES DE
TIEMPO CON PRUEBA FAST**

Variable Dependiente	FAST 1	gl	Media cuadrática	F	p.
	Suma de cuadrados III				
Edad Actual	1.824	1	1.824	.205	.653
Sustancia Blanca	4.910	1	4.910	.552	.461
Edad RM	2.667	1	2.667	.301	.586
Sustancia Blanca	5.488	1	5.488	.618	.435
Variable Dependiente	FAST 2	gl	Media cuadrática	F	p.
	Suma de cuadrados III				
Edad Actual	.196	1	.196	.011	.917
Sustancia Blanca	1.103	1	1.103	.061	.806
Edad RM	.078	1	.078	.004	.948
Sustancia Blanca	1.019	1	1.019	.057	.813
Promedio TRMEVOL	9.106	1	9.106	.555	.461
Sustancia Blanca	1.443	1	1.443	.088	.768
Variable Dependiente	FAST 3	gl	Media cuadrática	F	p.
	Suma de cuadrados III				
Edad Actual	1.097	1	1.097	.070	.793
Sustancia Blanca	1.136	1	1.136	.072	.789
Edad RM	4.206	1	4.206	.269	.606
Sustancia Blanca	1.989	1	1.989	.127	.723
Promedio TRMEVOL	76.810	1	76.810	5.447	.025
Sustancia Blanca	12.137	1	12.137	.861	.359
Variable Dependiente	FAST 4	gl	Media cuadrática	F	p.
	Suma de cuadrados III				
Edad Actual	.841	1	.841	.200	.657
Sustancia Blanca	.031	1	.031	.007	.932
Edad RM	.059	1	.059	.014	.906
Sustancia Blanca	.105	1	.105	.025	.876
Promedio TRMEVOL	.769	1	.769	.175	.678
Sustancia Blanca	.716	1	.716	.163	.689
Variable Dependiente	FAST 5	gl	Media cuadrática	F	p.
	Suma de cuadrados III				
Edad Actual	11.275	1	11.275	.656	.422
Sustancia Blanca	12.014	1	12.014	.699	.407
Edad RM	23.873	1	23.873	1.410	.241
Sustancia Blanca	7.634	1	7.634	.451	.505
Promedio TRMEVOL	80.139	1	80.139	5.122	.029
Sustancia Blanca	5.469	1	5.469	.350	.558
Variable Dependiente	FAST 6	gl	Media cuadrática	F	p.
	Suma de cuadrados III				
Edad Actual	7.098	1	7.098	2.342	.132
Sustancia Blanca	.154	1	.154	.051	.823
Edad RM	6.757	1	6.757	2.224	.142
Sustancia Blanca	.267	1	.267	.088	.768
Promedio TRMEVOL	15.364	1	15.364	5.645	.023
Sustancia Blanca	3.755	1	3.755	1.380	.247
Variable Dependiente	FAST Total	gl	Media cuadrática	F	p.
	Suma de cuadrados III				
Edad Actual	49.850	1	49.850	.208	.650
Sustancia Blanca	.445	1	.445	.002	.966
Edad RM	113.376	1	113.376	.476	.494
Sustancia Blanca	.674	1	.674	.003	.958
Promedio TRMEVOL	810.729	1	810.729	3.771	.059*
Sustancia Blanca	46.733	1	46.733	.217	.644

RM= Resonancia Magnética, TRMEVOL=Tiempo de realización de la resonancia magnética con respecto al tiempo de evolución
*p<0.05

TABLA 5. ANOVA DE UN FACTOR PRUEBA FAST Y VARIABLES DE TIEMPO				
VARIABLE		gl	F	p.
<i>FAST1</i>	Inter-grupos	1	.431	.515
	Intra-grupos	50		
	Total	51		
<i>FAST2</i>	Inter-grupos	1	.053	.818
	Intra-grupos	50		
	Total	51		
<i>FAST3</i>	Inter-grupos	1	.045	.833
	Intra-grupos	50		
	Total	51		
<i>FAST4</i>	Inter-grupos	1	.042	.839
	Intra-grupos	50		
	Total	51		
<i>FAST5</i>	Inter-grupos	1	1.153	.288
	Intra-grupos	50		
	Total	51		
<i>FAST6</i>	Inter-grupos	1	.025	.876
	Intra-grupos	50		
	Total	51		
<i>FASTT</i>	Inter-grupos	1	.026	.872
	Intra-grupos	50		
	Total	51		
<i>EINIC</i>	Inter-grupos	1	.018	.894
	Intra-grupos	40		
	Total	41		
<i>TEVOL</i>	Inter-grupos	1	5.884	.020
	Intra-grupos	40		
	Total	41		
<i>EDADRM</i>	Inter-grupos	1	4.971	.030
	Intra-grupos	50		
	Total	51		
<i>EDADACT</i>	Inter-grupos	1	3.278	.076
	Intra-grupos	50		
	Total	51		
<i>TRMEVO</i>	Inter-grupos	1	8.363	.006*
	Intra-grupos	40		
	Total	41		

*p<0.05

VII. Discusión.

El objetivo del presente estudio fue comparar las variables clínicas y de funcionamiento de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar que presentaban o no alteraciones de sustancia blanca debido a que la evidencia clínica define que las alteraciones en neuroimagen más frecuentes en el trastorno bipolar son las alteraciones en sustancia blanca.

➤ **Edad.**

La literatura describe que hay una asociación sugestiva de hiperintensidades en sustancia blanca con mayor número de alteraciones clínicas y de deterioro cognitivo en pacientes de edad avanzada (50-60 años), incluso, hay estudios que describen que las hiperintensidades están relacionadas con la presencia de trastornos de inicio tardío, por ejemplo, Vasudev et al ⁵² en una revisión hace referencia a un estudio realizado por Tamashiro et al. ⁵³ el cual concluye que había mayor número de hiperintensidades en zonas profundas en los pacientes bipolares de inicio tardío, sin embargo, en el trabajo actual, nuestra población contó con un rango de edad de 18 a 50 años, fuera del rango de edad habitual de presentación.

➤ **Comorbilidades asociadas a las hiperintensidades en sustancia blanca.**

Actualmente no hay una causa determinante de las hiperintensidades en sustancia blanca, esto se debe a la heterogeneidad de factores y en el trastorno bipolar tampoco se tiene claro aquel factor que pudiera predisponer a dichas alteraciones además de que no siempre se manifiestan. Un argumento de este fenómeno trata de explicarlo Hayek et al ³⁹, quien menciona que los meta-análisis de los hallazgos de neuroimagen en pacientes con trastornos bipolares muestran típicamente tamaños de efecto agrupados no significativos. Esta heterogeneidad estadística sugiere que los cambios en la estructura cerebral pueden no estar relacionados con el diagnóstico de trastornos bipolares como tal, pero pueden ser secundarios a la presencia de ciertas variables clínicas. Sin embargo, los factores clínicos específicos asociados con estos cambios secundarios siguen siendo desconocidos. Una fuente potencial y poco estudiada de heterogeneidad en la neuroimagen psiquiátrica es la comorbilidad con afecciones médicas que se sabe afectan al cerebro, por lo tanto, la significancia clínica de las hiperintensidades en sustancia blanca es escasamente clara debido a que las hiperintensidades no son alteraciones específicas al trastorno bipolar, se piensa que las lesiones más comunes son degradación de

la vaina de mielina, destrucción axonal y alteraciones de las células de la glía y las cuales también se asocian con la presencia de ciertas comorbilidades médicas. Esto podría explicar por qué los cambios de neuroimagen no son encontrados en todos los pacientes con trastornos bipolares. Además, el estudio de las comorbilidades podría identificar factores de riesgo predecibles para los cambios cerebrales en los trastornos bipolares.

La literatura describe que la comorbilidad más relacionada con las hiperintensidades es la enfermedad cardiovascular, la cual afecta la integridad de los tractos de sustancia blanca y está relacionada con enfermedades de inicio tardío. Sin embargo, en la selección de la muestra de esta investigación, se excluyeron pacientes con padecimientos cardiovasculares u otras entidades que pudieran estar altamente relacionadas con la edad y con la aparente etiopatogenia de las hiperintensidades.^{41,42,44}

➤ **Curso del Trastorno Bipolar**

Estudios concluyen que los pacientes con trastorno bipolar que presentan hiperintensidades suelen tener mayor severidad de episodios afectivos predominantemente depresivos y pobre respuesta a tratamiento. Por ejemplo, un estudio evaluó a 19 pacientes con TBP con hiperintensidades en regiones frontales y encontró que dichos pacientes tenían mayor número de hospitalizaciones y disminución en el rendimiento cognitivo global.¹⁹ Con este preámbulo y como hallazgo de nuestra investigación, podemos observar que no hay diferencias entre los pacientes con y sin alteraciones en sustancia blanca, es decir, en nuestro estudio aquellos pacientes con trastorno bipolar y con hiperintensidades en sustancia blanca no cursan con una evolución más tórpida que pudiera ser representada por la manifestación de síntomas psicóticos, síntomas mixtos, ciclado rápido, hospitalizaciones e intentos suicidas en comparación con aquellos pacientes sin hiperintensidades en sustancia blanca, es decir, nuestra muestra con un rango de edad de 18 a 50 años, sin presencia de comorbilidades médicas relacionadas con lesiones en sustancia blanca si presentaban dichas lesiones y los resultados muestran que las hiperintensidades en sustancia blanca están asociadas con el tiempo de evolución y con la edad del paciente, variables anteriormente descritas en relación con las alteraciones en la sustancia blanca. Al evaluar el tiempo de evolución, se observa que en aquellos pacientes con mayor tiempo de evolución cursan con mayor probabilidad de

episodios afectivos, mayor probabilidad de ciclados rápidos y mayor deterioro cognitivo, el resto de las variables no mostraron diferencia. Resultados de nuestra investigación coinciden por lo descrito por Takahashi K. Et al.³⁷ quien concluyó que el tiempo transcurrido desde el inicio del trastorno no afecta al desarrollo de lesiones en la sustancia blanca, sino que las lesiones de sustancia blanca se asocian con trastornos del estado de ánimo de aparición tardía.

Ramírez-Bermúdez J. Et al.³⁸ evaluó a pacientes con manía de inicio tardío en los cuales suelen observarse hiperintensidades en sustancia blanca en la secuencia FLAIR, sus resultados concordaron con datos previamente descritos, siendo la enfermedad vascular cerebral la entidad clínica más común y estos pacientes presentaron deficiencias en el desempeño de las funciones ejecutivas, estos resultados son diferentes a los hallazgos de esta investigación debido a que los pacientes con un rango de edad de 18 a 50 años y con el diagnóstico de trastorno bipolar no contaban con comorbilidades médicas y presentaron hiperintensidades en sustancia blanca. Estos resultados sugieren que, además de las entidades médicas ya descritas, existe la posibilidad de que, en el trastorno bipolar, se pueda manifestarse otro factor fisiopatológico que esté involucrado en las lesiones en sustancia blanca, por ejemplo, Benedetti F. Et al.⁴⁵ Reportó que los niveles de citosinas inflamatorias y factores de crecimiento tienen una relación inversamente proporcional con la integridad de las vainas de mielina, por lo que sugiere que el sistema inflamatorio podría contribuir a la fisiopatología del trastorno bipolar.

- **Con mayor tiempo de evolución del padecimiento, más tiempo tardó la realización de la resonancia magnética y con esto, aumentó la probabilidad de presentar hiperintensidades en sustancia blanca.**

Esta aseveración hay que tomarla con cautela. nuestros resultados muestran que los pacientes contaban con diferentes edades de realización de resonancia magnética y en aquellos con una mayor edad de realización contaban con mayor probabilidad de presentar hiperintensidades, fenómeno que podría ser confusor debido a que sugiere la aparente posibilidad de que el estudio de resonancia magnética sea un factor determinante en la manifestación de las hiperintensidades, sin embargo, la interpretación más adecuada sería que estos pacientes tardaron más en recibir atención médica especializada y como consecuencia, tardaron más en detectar dichas alteraciones, además del factor de la decisión del clínico para

solicitar dicho estudio. En nuestra población, se desconoce la edad de aparición de dichas alteraciones debido a la naturaleza del estudio transversal, razón por la cual sería importante la realización de estudios longitudinales para el seguimiento de este grupo de pacientes.

Hasta este momento de nuestra discusión podemos empezar a concluir que en el paciente con trastorno bipolar tiene mayor impacto en la severidad de su evolución el número de episodios afectivos y que la presencia ó ausencia de hiperintensidades en sustancia blanca no genera un impacto en la evolución, por lo tanto, es importante describir los hallazgos encontrados en torno al curso del paciente con la evaluación del funcionamiento con la escala FAST.

➤ **La variable clínica “ciclado rápido” es la variable con mayor relación con 3 constructos de la Escala FAST.**

De acuerdo a Dunner et al.³⁶ el término ciclado rápido describe a aquellos pacientes con trastorno bipolar que no responden al tratamiento con litio como monoterapia y observando que este grupo de pacientes han experimentado 4 ó más episodios afectivos a lo largo de un año y aparentemente están mayormente asociados con el género femenino y el trastorno bipolar tipo II, una investigación prospectiva realizada por Schneck C.³⁶ reporta que aquellos pacientes con ciclado rápido cursan con una mayor severidad de la enfermedad principalmente en los síntomas depresivos y en el nivel de la funcionalidad, lo que determina mayor vulnerabilidad a la recurrencia de episodios, en este estudio no describen las áreas de mayor disfunción. Hay investigaciones que han evaluado alteraciones neuropsicológicas en el paciente con trastorno bipolar buscando relación con las hiperintensidades en sustancia blanca. Delaloye et al.⁴⁶ integró una investigación donde comparó 17 pacientes bipolares y 17 sujetos sanos en análisis morfométrico y evaluación neuropsicológica cuyos, sus resultados muestran que, comparados con individuos sanos, los pacientes con trastorno bipolar tienen deficiencia en velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y memoria episódica y sin diferencias significativas entre ambos grupos en la evaluación de sustancia blanca.

Por otro lado, dentro del marco de la evaluación del funcionamiento existe evidencia de evaluación de pacientes con trastorno bipolar en eutimia y con el empleo de la escala FAST, el

instrumento de evaluación que usamos para esta investigación. Samalin et al. discute que hay una proporción substancial de pacientes con trastorno bipolar (40%) que cursan con pobre funcionamiento psicosocial a pesar de estar en eutimia debido a síntomas residuales descritos en estas etapas y que están relacionados con pobre funcionamiento. Este autor concluye una fuerte asociación entre síntomas residuales como disregulación emocional, alteraciones en el sueño, disfunción sexual y estigma con relaciones interpersonales, ocupación, ocio y función cognitiva, siendo estos 3 elementos, los constructos predominantes con nuestra investigación y propone que la escala FAST daría al clínico una herramienta para seleccionar deficiencias funcionales con el fin de maximizar el funcionamiento general del paciente en eutimia. ⁴⁸

Limitaciones: Por la naturaleza transversal del estudio, las limitaciones se centrarían en la obtención de la información en una sola evaluación, con la incapacidad para conocer que fenómeno fue el inicial, lo que plantea la posibilidad de realizar estudios longitudinales para un mayor control de las variables.

Por la naturaleza retrospectiva del estudio, al momento de la evaluación de los datos que se desprenden del expediente clínico.

VIII. Conclusiones

El presente estudio fue una investigación en la cual se compararon las variables clínicas y de funcionamiento en pacientes con Trastorno Bipolar, es decir, se compararon pacientes con una misma enfermedad psiquiátrica y se dio la exclusión de cualquier otro factor que pudiera generar las hiperintensidades en sustancia blanca como edad mayor de 50 años y presencia de enfermedades cardiovasculares con la finalidad observar aquellas variables que pudieran asociarse con dichas lesiones en sustancia blanca. A continuación, enumeraré las ideas principales:

- En pacientes con TBP, las hiperintensidades en sustancia blanca están presentes en altas proporciones desde edades tempranas, a pesar de no tener comorbilidad con otras entidades que podrían subyacer las alteraciones en sustancia blanca, sin embargo, existe gran variabilidad de edad de presentación.

- La presencia de hiperintensidades en sustancia blanca contrario a lo descrito en la evidencia científica, no reportó una influencia en la evolución clínica de los pacientes, es decir, estas lesiones pueden formar parte del grupo de hallazgos patológicos a lo largo de la evolución de la enfermedad y no necesariamente funcionar como biomarcador.
- En nuestra investigación, el funcionamiento del paciente si se relacionó con el curso clínico de la enfermedad, observándose que a mayor número episodios afectivos, peor funcionamiento, esto reflejado en los resultados de la Prueba de Funcionamiento Rápido (FAST), los cuales mostraron que las áreas de funcionamiento cognitivo, relaciones interpersonales y ocio son las áreas de mayor afectación independientemente de la presencia ó ausencia de hiperintensidades. Es importante mencionar que dicho instrumento permitirá un abordaje más integral en la mejora psicosocial del paciente.

Propuesta de investigación: La principal propuesta sería realizar estudios prospectivos que puedan determinar la temporalidad de manifestación de las alteraciones en sustancia blanca y su relación con alguna variable clínica y de funcionamiento en el paciente con trastorno bipolar.

Traslado de los resultados a la clínica: Se sugiere la realización de estudios de resonancia magnética en los pacientes con trastorno bipolar desde el primer contacto con el médico con la alternativa de realizar evaluaciones subsecuentes con la finalidad de observar con mayor detalle la manifestación de las alteraciones en sustancia blanca.

IX. Referencias.

1. Phillips M. Kupfer D. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* 2013; 381:1663-1671.
2. Yildiz A. Ruiz P. Nemeroff C. *The Bipolar Book. History, Neurobiology and Treatment.* Oxford University Press 2015.
3. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* Arlington, VA, American Psychiatric Association. 2013
4. Fountoulakis K. et al. Treatment guidelines for bipolar disorder: A critical review. *Journal of Affective Disorders* 2005; 86: 1-10.
5. Yatham et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders* 2013; 15: 1-44.
6. Parker G. Fletcher K. Differentiating bipolar I and II disorders and the likely contribution of DSM-5 classification to their cleavage. *Journal of Affective Disorders* 2014; 152-154: 57-64.
7. Colom F. et al. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar disorders* 2005; 7: 24-31.
8. Fulford D. et al. Emotion perception and quality of life in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 2014; 152-154: 491-497.
9. Galvez JF. Thommi S. Ghaemi S. Positive aspects of mental illness: A review in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2011; 128: 185-190.
10. Miller CJ. et al. Quality of life among patients with bipolar disorder in primary care versus community mental health settings. *Journal of Affective Disorders* 2013; 146: 100-105
11. Reinares M. Sánchez-Moreno J. Fountoulakis KN. Psychosocial Interventions in Bipolar Disorder: What, for whom, and when. *Journal of Affective Disorders* 2014; 156: 46-55.
12. Hafeman DM. et al. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar disorders* 2012; 14: 375-410.
13. Mahon K. Burdick K. Szeszko P. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2010; 34: 533-554
14. Phillips M. et al. Medication effects in neuroimaging studies of Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 313-320

15. Benedetti F. et al. Lithium and GSK 3- β promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 313-327.
16. Brooks J. Vizueta N. Diagnostic and clinical implications of functional neuroimaging in bipolar disorder. *J. Psychiatric Research* 2014; 57: 12-25.
17. Langan C. Mc Donald C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2009; 14 833-846.
18. Keedwell P. Linden D. Integrative neuroimaging in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26: 27-32.
19. Drevets W. Price J. Furey M. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008; 213:93-118.
20. Savitz J. Rauch S. Drevets W. Clinical application of brain imaging for the diagnosis of mood disorders: the current state of play. *Molecular Psychiatry* 2013; 18: 528-539.
21. Strakowski S. et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar disorders* 2012; 14: 313-325.
22. Blond B. Fredericks C. Blumberg H. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdale-anterior paralimbic neural system. *Bipolar disorder* 2012; 14: 340-355.
23. Nery F. Monkul E. Lafer B. Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: Are view of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder. *Aus NZJ Psychiatry* 2013; 47: 1124-1135.
24. Malhi GS. Lagopoulos J. Making sense of neuroimaging in psychiatry. *Acata Psychiatr Scand* 2008; 117: 100-117.
25. Bearden CE. Hoffman KM. Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3; 105-150.
26. Marlinge E. Belliver F. Houenou J. White matter alterations in bipolar disorder: potential for drug discovery and development. *Bipolar Disorder* 2014; 16: 97-112.
27. Liu JX. Et al. Differences in white matter abnormalities between bipolar I and II disorders. *Journal of Affective Disorders* 2010; 127: 309-315.
28. Barysheva M. et al. White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. *NeuroImage Clinical* 2013; 2: 558-568.

29. Kieseppä T. et al. White matter hyperintensities and cognitive performance in adult patients with bipolar I, bipolar II, and major depressive disorders. *European Psychiatry* 2014; 29: 226-232
30. Bollettini I. et al. Disruption of white matter integrity marks poor antidepressant response in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorder* Article in Press. 2014.
31. Benedetti F. Bollettini I. Recent findings on the role of white matter pathology in bipolar disorder. *Harv Rev Psych.* 2014; 22, 338-341.
32. Rosa A. et al. Validity and reliability of Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2007; 3: 1-8
33. Mauriño J, Álvarez-Sabin J. Lesiones de la sustancia blanca cerebral: significado clínico y mecanismos fisiopatológicos. *Hipertensión* 2004; 21(1): 38-42
34. Hajjar et al. Hypertension, White Matter Hyperintensities and Concurrent Impairments in Mobility, Cognition and Mood. *The Cardiovascular Health Study. Circulation* 2011; 123: 858-865
35. Beyer J. et al. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *International Review of Psychiatry* 2009; 21(4):394-409.
36. Schneck CD, et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: Findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2008; 165:370-377.
37. Takahashi K. et al. Relationship between age at onset and magnetic resonance image-defined hyperintensities in mood disorders. *Journal of Psychiatric Research* 2008; 42:443-450.
38. Ramírez-Bermúdez J et al. Lesiones hiperintensas de la sustancia blanca y función cognoscitiva en pacientes con manía de inicio tardío. *Gac Med Mex-* 2016; 152:592-600.
39. Hajek T, Mc Intyre R, Alda M. Bipolar disorders, type 2 diabetes mellitus, and the brain. *Curr Opin Psychiatry* 2016, 29;1-6
40. Besga A. et al. The role of white matter damage in late onset bipolar disorder. *Maturitas* 2011; 70:160-163
41. Modir R, Gardener H, Wright C. Blood pressure and White Matter Hyperintensity Volume-A review of the relationship and implications for stroke prediction and prevention, *Stroke European Neurological Review* 2012;7(3):174-7
42. Aribisala B. et al. Blood pressure, internal carotid artery flow parameters, and age-related white matter hyperintensities. *Hypertension* 2014;63:1011-1018.

43. Lloyd AJ. Et al. White matter lesions in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120: 481-491
44. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, et al. Ischemic basis for deep white matter hyper-intensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(9):785–92.
45. Benedetti F. Et al. Inflammatory cytokines measures of white matter integrity in Bipolar Disorder. *J Affect Disord.* 2016; 15:1-9.
46. Delaloye C. et al. Neuroanatomical and Neuropsychological features of euthymic patients with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009; 17:1012-1021.
47. Anaya C. et al. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 133: 386-398.
48. Samalin L. Et al. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2016; 18: 164-173
49. Wang S. Young M. White matter plasticity in adulthood. *Neuroscience* 2014; 276: 148-160
50. Treit S. et al. White matter correlates of cognitive inhibition during development: A diffusion tensor imaging study. *Neuroscience* 2014; 276: 87-97
51. Schaeffer RL, Mendenhall W, Ott L. *Elementary Survey Sampling, Fourth Edition.* Duxbury Press, Belmont, California 1999
52. Vasudev A. Thomas A. Bipolar disorder in the elderly: What's in a name?. *Maturitas* 2010; 66: 231-235
53. Tamashiro JH. Et al. Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 2008;10:765-775
54. Wycoco V. White matter anatomy. What the radiologist needs to know. *Neuroimag Clin N Am* 2013; 23: 197-216.
55. K.W.Kim et al. Classification of white matter lesions on Magnetic Resonance in Imaging in Elderly Persons. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 273-280.
56. Ferrari AJ et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disorders* 2016;18: 440-450

X. Consideraciones Éticas.

El Proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Múñiz” en febrero 2016. El Proyecto es un addendum del proyecto original titulado “*Depresión, Bipolaridad y Depresión Resistente a Tratamiento: Estudio multidisciplinario con perspectiva de género*” el cual fue aprobado en marzo 2015.

De cada paciente se logró conocer la realización de resonancia magnética, diagnósticos de pacientes y edad para posteriormente solicitar el consentimiento informado del proyecto addendum para realizar la Escala FAST al momento en el que el paciente acudió a su consulta subsecuente en la Clínica de Trastornos del Afecto.

1. Copia de la autorización del Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría

Febrero 15, 2016

Dr. Javier Amado Lerma
Investigador Principal
P r e s e n t e

Por este medio me permito informarle que el Addendum del proyecto titulado: “Comparación de variables clínicas y de funcionamiento en pacientes con trastorno bipolar con y sin alteraciones en sustancia blanca”, el cual se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, en calzada México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Delegación. Tlalpan, 14370, México D. F., ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los requisitos éticos y metodológicos establecidos.

Documentos Revisados y Aprobados: Originales del Formato de Addendum del Comité de Ética en Investigación y carta de consentimiento informado.

2. Copia del Consentimiento Informado del Proyecto titulado: “Depresión, Bipolaridad y Depresión Resistente a Tratamiento: Estudio multidisciplinario con perspectiva de género”



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 ó 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 pacientes que tienen depresión, trastorno bipolar ó depresión resistente a tratamiento y necesitamos 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 en relación a su estado de ánimo y su calidad de vida. Además le solicitaremos una muestra sanguínea adicional a la que su médico le solicite, para realizarle estudios hormonales y de genética; y le solicitaremos un ultrasonido de ovario. Nosotros no haremos ninguna modificación de sus tratamientos, eso corresponde a su médico tratante, sin embargo tendremos un registro preciso de lo que usted esté tomando aún cuando se trate de medicamentos que le han indicado por algún otro problema médico. 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. De igual manera la muestra que se le tome para este trabajo será el mismo día y con el mismo piquete de los análisis de laboratorio que le solicite su médico.

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. Solamente agregaremos 5 mililitros (como una cucharadita de café) a lo que le solicite su médico. Se le entregará una hoja adicional en la que usted acepta que se realicen estudio de sus genes, en caso de que usted esté de acuerdo deberá firmarla, pero también puede negarse a esta parte del estudio sin ningún problema. De igual manera podrá aceptar que su muestra de sangre sea guardada para estudios posteriores o solicitar que sea desechada inmediatamente (formato adicional: carta de consentimiento informado para el resguardo de muestras biológicas). En el caso del ultrasonido usted debe saber que es un estudio no doloroso, que se concluye en no más de 30 minutos y no conlleva riesgos.

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.

Después de esta entrevista inicial tendremos sesiones de evaluación cada seis meses, y serán de las mismas características que comentamos para las anteriores en cuanto a tiempo y preguntas que se le realice, así como cuestionarios que se le apliquen y toma de muestra sanguínea.

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 del perfil hormonal y del ultrasonido ovárico, 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

Fecha

DD/MM/AAAA

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

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 informará detalladamente todo lo concerniente a su salud, sus derechos, así como los riesgos y beneficios relacionados con su participación. En caso necesario, y para aclarar cualquier duda, podrá ponerse en contacto con:

Dra. Claudia Becerra Palars Tel: 41605326

Dr. Hiram Ortega Tel: 41605443

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.

NÚMERO DE FOLIO	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 FACILITADA

3. Copia del Consentimiento Informado de la Investigación



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

COMPARACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR CON Y SIN ALTERACIONES EN SUSTANCIA BLANCA CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA EL PARTICIPANTE

El trastorno bipolar es una enfermedad recurrente y crónica, caracterizada por cambios drásticos del estado de ánimo consistentes en aparición de episodios de manía o hipomanía y episodios depresivos, puede acompañarse con enfermedades médicas generales y enfermedades psiquiátricas así como un deterioro en diversas áreas de la persona con esta enferma. El entendimiento de las alteraciones en el funcionamiento del cerebro del paciente con trastorno ha permitido identificar, mediante estudios de neuroimagen, ciertas estructuras que se encuentran alteradas en fases agudas o tempranas de la enfermedad, sobretudo en regiones llamadas sustancia blanca (zonas de conexión de cuerpos neuronales) y sustancia gris (conjunto de cuerpos neuronales). De acuerdo a investigaciones, se han identificado en algunos pacientes, alteraciones en distintas regiones de la sustancia blanca que al parecer son más frecuentes que en la población general y que a su vez en algunos estudios se han relacionado con una peor evolución clínica y con menor respuesta a tratamiento, sin embargo, a pesar de esta evidencia no se les ha podido usar como marcadores diagnósticos debido a que se presentan también en otros padecimientos o enfermedades tales como la hipertensión arterial, esclerosis múltiple y en general alteraciones vasculares, sin embargo existen reportes que señalan una menor respuesta ante el tratamiento con estabilizadores del ánimo y quizá una peor evolución clínica la posibilidad de identificar desde un inicio aquellos factores que pueden predecir una mala respuesta cuando se usan dosis bajas de medicamentos o incluso la necesidad de utilizar polifarmacia puede ser un punto bastante útil para el médico. De igual forma, se ha observado que los pacientes con un mayor número de episodios agudos (manía o depresión) podrían tener un mayor daño a nivel tanto de sustancia gris como de sustancia blanca, debido a lo anterior consideramos relevante investigar en nuestra población dicha respuesta, utilizando un sistema de clasificación bien estructurado desde el punto de vista imagen lógico

¿De qué forma participaré?

El entrevistador le realizará una entrevista basada en un formato de evaluación de la Clínica de Trastornos del Afecto del INPRF para evaluación de su evolución clínica

Además de las escalas del proyecto original, me dará un cuestionario (autoaplicable) llamado FAST que llenaré de manera escrita.

Esos cuestionarios se aplicarán en una ocasión cada uno.

¿Cuál es el beneficio directo que obtendrá del estudio?

Como beneficio directo de éste estudio usted tendrá una valoración más acuciosa de su padecimiento en cuanto a la relación de su evolución clínica y las características de sustancia en el estudio de neuroimagen además de que se reevaluará este estudio para obtener mayor información del mismo. Un beneficio posible sería que los resultados de esta investigación pudieran ser del conocimiento de mi médico tratante de esta investigación, sin embargo, depende de la decisión personal del paciente, el hecho de que su médico reciba la información referente a los resultados de las evaluaciones de personalidad, apego y disociación, situación que se definirá con el siguiente enunciado.

Acepto que la información resultante se le entregue a mi médico

Nombre _____

Fecha _____ Firma _____

Acepto	
No Acepto	

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

No se realizarán procedimientos invasivos de manera física únicamente se tratará de contestar los cuestionarios. Existen riesgos mínimos derivados de las evaluaciones que se le harán, por ejemplo usted podría sentirse muy fatigado o inquieto en tal caso el médico investigador principal se hará cargo de su manejo. En caso de que usted requiera algún medicamento o manejo especial por éste motivo, correrán por su cuenta.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Su participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que no desee participar no afectará negativamente de ninguna manera la calidad de la atención médica recibe en esta institución. Su participación no tiene ningún beneficio directo para mí, sin embargo contribuirá en el estudio de las características asociadas al Trastorno Bipolar

¿Su participación en el estudio implica algún gasto adicional?

Ninguno, su participación es voluntaria y sin ningún costo. El estudio de resonancia magnética de cráneo ya se habría realizado con anterioridad dentro de su evaluación en el INPRFM



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ



Consentimiento y firmas:

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y este ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además, entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio. Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico dentro de esta Institución. Soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento que lo desee, sin que se vea afectada la atención médica que recibo en esta institución.

Nombre y firma del Paciente. Fecha _____

Nombre y firma del investigador. Fecha _____

Nombre y firma del Testigo 1. Fecha _____

Nombre y firma del Testigo 2. Fecha _____

XI. Anexos

Prueba de Funcionamiento Rápido (FAST)

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

AUTONOMIA	
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)
FUNCIONAMIENTO LABORAL	
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)
FUNCIONAMIENTO COGNITIVO	
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)
FINANZAS	
15. Manejar el propio dinero	(0) (1) (2) (3)
16. Hacer compras equilibradas	(0) (1) (2) (3)
RELACIONES INTERPERSONALES	
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)
OCIO	
23. Practicar deporte o ejercicio	(0) (1) (2) (3)
24. Tener una afición	(0) (1) (2) (3)