



Evaluación del curso del trastorno bipolar tipo I

Camilo Eduardo Hernández-Cuellar, BSc

Tesis doctoral presentada para optar al título de Doctor en Ciencias Básicas Biomédicas énfasis
Neurociencias

Tutor

Carlos López Jaramillo, Doctor (PhD) en Bioética

Universidad de Antioquia
Corporación Académica Ciencias Básicas Biomédicas
Doctorado en Ciencias Básicas Biomédicas
Medellín, Antioquia, Colombia
2023

Cita	(Hernández-Cuellar & López Jaramillo, 2023)
Referencia	Hernández-Cuellar, C. E., & López Jaramillo, C. A. (2023). <i>Evaluación del curso del trastorno bipolar tipo I</i> , [Tesis doctoral]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Doctorado en Ciencias Básicas Biomédicas, Cohorte 2018-1.

Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI).

Asesores:

Jorge Mauricio Cuartas Arias PhD

Juan Carlos Gallego-Gómez PhD

Oscar Mauricio Arcos Burgos PhD



Biblioteca Médica

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a toda mi familia, maestros y amigos, quienes cultivaron en mí la curiosidad, me impulsaron y apoyaron para hacer lo que me gusta.

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento se dirige al Doctor Carlos López Jaramillo, cuya dedicación y experiencia académica han sido fundamentales en mi desarrollo. Su guía ha marcado un punto de inflexión en mi trayectoria, llevándome a explorar ideas innovadoras y a transformar desafíos en oportunidades.

Agradezco de manera especial a Ana María Díaz Zuluaga, quien comenzó como compañera y se convirtió en una amiga. Su constante apoyo, consejos y orientación han sido un faro en momentos difíciles. Su amistad es un tesoro que guardo profundamente, y su influencia en mi crecimiento es innegable.

Al Doctor Juan Carlos Gallego-Gómez le expreso mi gratitud por inspirarme a emprender el camino de la formación doctoral. Sus valiosos consejos y conversaciones han sido un motor en mi desarrollo como científico.

A mi comité asesor, integrado por el Dr. Mauricio Arcos Burgos, el Dr. Jorge Mauricio Cuartas Arias, el Dr. Juan Carlos Gallego y el Dr. Carlos López, les agradezco por sus orientaciones y comentarios que han enriquecido mi proceso de formación.

El trabajo investigativo es un esfuerzo colectivo, y por ello reconozco y agradezco al Grupo de Investigación en Psiquiatría. En especial, extendiendo mi gratitud a Johana Valencia, Paula Ochoa y Mitzy Whitaker, ejemplos de disciplina y apoyo incondicional en el grupo. A Andrés Mesa, mi constante compañero, y a Danny Cardona, quien contribuyó con su experiencia en el análisis estadístico, les agradezco sinceramente.

Mi pasantía de investigación junto a la Doctora Loes Olde Loohuis, el Doctor Nelson Freimer y la Doctora Susan Service ha sido enriquecedora. Agradezco su generosidad al compartir su conocimiento y experiencia investigativa. Asimismo, agradezco al equipo de UCLA, en especial a Margaret Chu, por su cálida compañía durante mi pasantía. A mi familia, por su amor incondicional y apoyo constante, les expreso mi profundo agradecimiento. El ejemplo que han sido para mí ha sido fundamental en mi camino.

Finalmente, agradezco a la Universidad de Antioquia, a la Corporación Académica Ciencias Básicas Biomédicas y a todas las personas que han formado parte de mi recorrido académico. Sus contribuciones y compañía son invaluableles.

Con humildad y gratitud, extendiendo mi reconocimiento a todos aquellos que han sido parte de mi camino.

Muchas gracias.

Tabla de contenido

Resumen	10
Abstract	11
Introducción	12
1 Planteamiento del problema	13
1.1 Antecedentes	14
1.2 Pregunta de investigación.....	14
2 Marco teórico	16
3 Objetivos	23
3.1 Objetivo general	23
3.2 Objetivos específicos.....	23
4 Metodología	24
4.1 Tipo de estudio	24
4.2 Población	24
4.3 Muestra.....	24
4.4 Tamaño de muestra	24
4.5 Criterios de selección	24
4.6 Criterios de exclusión.....	25
4.7 Proceso de recolección de la información.....	25
4.8 Instrumentos con los que se recolectó información	25
4.9 Procesamiento de los datos y plan de análisis estadístico	28
5 Resultados	32
5.1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.....	32
5.2 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.....	33
5.3 Características demográficas y clínicas.....	37

5.4 Evaluación cognitiva	40
5.5 Evaluación cognitiva	44
5.6 Ajuste del modelo final	45
6 Análisis, discusión e interpretación de resultados.....	50
7 Conclusiones	54
8 Reclamo de originalidad.....	55
Referencias	56
Anexos.....	65

Lista de tablas

Tabla 1 <i>Características demográficas y clínicas de la muestra.</i>	32
Tabla 2 <i>Variables utilizadas en análisis de clúster jerárquico.</i>	35
Tabla 3 <i>Valores de referencia para la interpretación de los tamaños del efecto.</i>	37
Tabla 4 <i>Análisis de asociación de riesgo, análisis de varianza de comparación múltiple y análisis de independencia entre variables sociodemográficas y grupos de gravedad de la enfermedad en línea base.</i>	38
Tabla 5 <i>Análisis de asociación de riesgo, análisis de varianza de comparación múltiple y análisis de independencia entre características clínicas y grupos de gravedad de la enfermedad en línea base.</i>	39
Tabla 6 <i>Análisis de tamaño de efecto y análisis de varianza de comparación múltiple entre características cognitivas y grupos de gravedad de la enfermedad.</i>	42
Tabla 7 <i>Indicadores de desempeño del modelo en entrenamiento y testeo.</i>	47

Lista de figuras

Figura 1 <i>Caracterización de los trastornos bipolares.</i>	16
Figura 2 <i>Variabilidad del número de eventos de gravedad de trastorno bipolar tipo I en los tres tiempos de medición.</i>	33
Figura 3 <i>Niveles de la variable gravedad según los resultados de agrupamiento jerárquico aglomerativo del número de eventos de gravedad en 146 individuos con TBI en la cohorte longitudinal.</i>	35
Figura 4 <i>Valores para la regularización por “ElasticNet”.</i>	44
Figura 5 <i>Tabla de confusión para los datos de entrenamiento y testeo.</i>	47
Figura 6 <i>Curva de características operativas del receptor o curva “ROC” y diagrama del área bajo la curva (AUC) para el modelo que incluye doce predictores de deterioro cognitivo y un predictor clínico para predecir el curso para el trastorno bipolar tipo I [N=146 pacientes].</i>	47
Figura 7 <i>Modelo de clasificación “random forest” como resultado para la predicción de gravedad baja, media o alta en la cohorte de pacientes con trastorno bipolar tipo I, a partir de variables predictoras.</i>	48

Siglas, acrónimos y abreviaturas

AES	Estándar de Cifrado Avanzado
AUC	Área Bajo la Curva
BDNF	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro, “Brain Derived Neurotrophic Factor”
CI	Capacidad Intelectual
CPT	“Continuos Performance Test”
CVLT-II	Prueba de memoria verbal de california
d	Índice de Hedges
DIGS	Entrevista Diagnóstica para estudios Genéticos
DS	Desviación Estándar
DSM-5	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta versión
DSM-IV	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta versión
F_REY_CP	Copia de figura compleja de Rey
F_REY_TCP	Figura compleja de Rey
FAST	Evaluación del Funcionamiento
GABA	“Gamma-AminoButyric Acid”
GAF	Escala de Evaluación Global del Funcionamiento
GDNF	Factor Neurotrófico Derivado de Células Gliales, “Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor”
Gen1	Género
GIPSI	Grupo de Investigación en Psiquiatría
GWAS	Asociación del Genoma Completo
HDRS	Escala de Depresión de Hamilton
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
ICD-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión “International Classification of Diseases, Tenth Revision”
NED	Número de Episodios Depresivos
NEG	Número de Eventos de Gravedad

NEM	Número de Episodios Maníacos
NH	Número de Hospitalizaciones
NIS	Número de Intentos de Suicidio
ocu1	Ama de casa
OR	Odds Ratio o razón de momios
p	Valor p
PhD	Philosophiae Doctor
r	“Rank-biserial correlation”
RF	Random Forest
SNPs	Polimorfismos de Nucleótido Único
SSL	Protocolo de Capa de Sockets Seguros
TAVEC	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense
TAVEC_%_med	TAVEC-% de palabras en región media
TAVEC_%_rec	TAVEC-% de palabras en región de recencia
TB I	Trastorno Bipolar Tipo I
TB II	Trastorno Bipolar Tipo II
TB	Trastorno Bipolar
TEC	Traumatismo Encéfalo Craneano
TLS	Seguridad de la Capa de Transporte
TMT	Prueba Trail Making TEST
TMT_A	Prueba Trail Making TEST Parte A
TMT_B	Prueba Trail Making TEST Parte B
WAIS	Escala Wechsler de inteligencia para adultos
WCST_ERR	Wisconsin errores puntuación directa
WGS	Secuenciación del Genoma Completo
WMSIII_I	Dígitos Cubos CORSI Orden Inverso
YLD	Años vividos con discapacidad, “Years lived with disability”
YMRS	Escala de Young para la Evaluación de la Manía

Resumen

El curso del trastorno bipolar tipo I (TB I) conlleva episodios prolongados y deterioro cognitivo, afectando la función del paciente. A pesar del avance en la comprensión de las causas, su predicción del curso a largo plazo sigue siendo limitada. Nuestro estudio pretende evaluar el comportamiento temporal de variables clínicas y cognitivas del TB I observadas a partir de un estudio de cohorte longitudinal de 146 pacientes diagnosticados con TB I durante un seguimiento de 9-10 años. Desarrollamos un modelo predictivo basado en datos clínicos y cognitivos para predecir la gravedad a largo plazo. Empleamos análisis bivariados, ElasticNet y Random Forest para identificar variables asociadas y predecir la gravedad. Los predictores principales fueron el dominio atencional, velocidad de procesamiento visual y memoria. El modelo basado en "ElasticNet" y "Random Forest" mostró alta precisión para predecir gravedad baja y media, con sensibilidad y especificidad adecuadas. La evaluación longitudinal de la cohorte evidenció la efectividad del modelo, aunque algunos pacientes no completaron todas las evaluaciones. Nuestra cohorte siguió acudiendo a las consultas psiquiátricas y recibiendo su tratamiento farmacológico habitual. Algunos pacientes no completaron las evaluaciones en todo el tiempo de evaluación. Asimismo, el pequeño tamaño de nuestra muestra (n=146) puede estar sobre ajustando la predicción de nuestro modelo. Nuestros resultados muestran que el modelo de predicción funciona muy bien en la determinación de la gravedad de la enfermedad a largo plazo, con potencial traslación a la práctica clínica, abriendo un camino hacia la psiquiatría de precisión.

Palabras clave: Trastorno bipolar, Gravedad clínica, Cognición, Medicina traslacional, Medicina de precisión.

Abstract

The course of bipolar disorder type I (BD I) involves prolonged episodes and cognitive impairment, affecting the patient's function. Despite progress in understanding the causes, its prediction of the long-term course still needs to be improved. Our study aims to evaluate the temporal behavior of clinical and cognitive variables of BD I observed from a longitudinal cohort study of 146 patients diagnosed with BD I during a follow-up of 9-10 years. We developed a predictive model based on clinical and cognitive data to predict long-term severity. We employed bivariate, ElasticNet, and Random Forest analyses to identify associated variables and predict severity. The main predictors were the attentional domain, visual processing speed and memory. The ElasticNet and Random Forest-based model showed high accuracy for predicting low and medium severity, with adequate sensitivity and specificity. Longitudinal evaluation of the cohort evidenced the model's effectiveness, although some patients still needed to complete all assessments. Our cohort continued to attend psychiatric consultations and receive their usual pharmacological treatment. Some patients only completed assessments throughout the entire evaluation time. Also, our small sample size (n=146) may be overfitting the prediction of our model. Our results show that the prediction model works very well in determining the long-term severity of illness, with potential translation to clinical practice, opening a path toward precision psychiatry.

Keywords: Bipolar Disorder, Clinical severity, Cognition, Translational Medicine, Precision Medicine.

Introducción

El abordaje científico de las enfermedades mentales como el trastorno bipolar se ha visto soportado en su alta carga social y económica que conlleva este problema de salud pública. Los pacientes, así como sus cuidadores y familiares se enfrentan a su alta tasa de discapacidad global, fuerte asociación con el suicidio y en muchas ocasiones a los costos de cuidado y tratamiento. Sin embargo, sus altas tasas y prevalencia han incentivado el desarrollo de medidas que permitan enfrentar los desafíos de esta enfermedad (Merikangas et al., 2011).

Uno de los más grandes desafíos se centra en identificar la heterogeneidad clínica y funcionamiento cognitivo asociados a los episodios afectivos (episodio de manía o depresión). Estas pequeñas variaciones están relacionadas con fenómenos dinámicos que por la acción del tiempo proporcionan los diferentes síntomas en la enfermedad. Cada variación puede tener una resolución temporal diferente, comprendida desde milisegundos hasta escalas de generaciones; así como resolución espacial que va desde un nivel subcelular, comportamental, cognitivo y funcional. Estas diferencias en la presentación de la enfermedad interactúan entre sí en un sistema estructurado dando lugar a rasgos que se comportan de manera diferente según la historia o eventos a los que ha sido expuesto el paciente (Durstewitz et al., 2021). Debido a esto, el estudio y abordaje de los trastornos bipolares es de naturaleza compleja, y por ello se hace necesario realizar estudios longitudinales en muestras bien caracterizadas y en gran medida homogéneas. Ante este panorama, el proyecto de tesis presentado evalúa el comportamiento longitudinal de variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas en 146 pacientes con trastorno bipolar tipo I de cohorte longitudinal de 9-10 años.

1 Planteamiento del problema

La cronicidad y recurrencia de los trastornos bipolares afecta aproximadamente al 2.4% de la población mundial (Merikangas et al., 2011). Aunque los pacientes con estos trastornos pueden lograr remisión y tener periodos asintomáticos, la enfermedad continúa latente y en muchos casos persisten síntomas residuales. Adicionalmente, estos trastornos, se asocian con deterioro cognitivo y aumento de mortalidad a causa de suicidio (Vieta et al., 2018); por lo cual se han convertido en problemas de salud pública y focos prioritarios de atención para los sistemas de salud en todo el mundo. En Colombia se estima que su prevalencia se encuentra entre el 1.3 al 1.5% (Gómez-Restrepo, 2016; La Encuesta Nacional de Salud Mental–ENSM. Vol. 45, Revista Colombiana de Psiquiatría, 2015). Ante este panorama se requiere no solo diagnóstico y tratamiento preciso y oportuno, sino que también estudiar la heterogeneidad longitudinalmente permitirá una delimitación más clara de la historia natural de las trayectorias cognitivas en TB (Millett & Burdick, 2021) para evitar recaídas y episodios posteriores. Debido a esta necesidad podría considerarse útil, en el ejercicio de la psiquiatría clínica, contar con un modelo de evolución de variables relevantes para el trastorno bipolar, y así observar y predecir hacia donde se dirige el estado actual de un paciente en términos de gravedad. En el caso del curso temporal de variables existen varios enfoques de estudio dependiendo del tipo de sistema del cual proviene las variables. En el caso del trastorno bipolar estamos frente a sistemas de naturaleza no lineal, pues ante los cambios en los parámetros de sus variables no se mantiene proporcionalidad (Bystritsky et al., 2012; Gottschalk et al., 1995).

En el Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) se llevó a cabo un estudio de cohorte longitudinal en pacientes con enfermedad mental severa, con el objetivo de estudiar los cambios en la evolución y trayectorias de la enfermedad a nivel clínico y cognitivo.

Este acercamiento se soporta en la hipótesis de que el comportamiento temporal de variables clínicas y perfiles cognitivos podrían predecir el curso del trastorno bipolar tipo I en términos de la estratificación de su gravedad. El seguimiento temporal del trastorno bipolar tipo I es una herramienta importante para el manejo clínico de la enfermedad. Contar con este seguimiento posibilita la identificación y evaluación de las interacciones de elementos funcionales que subyacen en la etiopatología de la enfermedad. Facilitando así la toma de decisiones clínicas ante la aparición, aumento y/o disminución de síntomas, para dirigir al paciente a un mínimo estado

de deterioro funcional posible. Ante esto se estableció como pregunta central de este trabajo si ¿El curso del trastorno bipolar tipo I en una ventana temporal de 9-10 años a partir de una intervención clínica permite determinar su gravedad a largo plazo?

1.1 Antecedentes

La cronicidad del trastorno bipolar interfiere extensamente en la realización de actividades de la vida diaria de los pacientes (Miller & Black, 2020; Vieta et al., 2018). Se encuentra asociado frecuentemente con otras comorbilidades psiquiátricas, con riesgo mayor de abuso de sustancias y de conducta suicida (Miller & Black, 2020). Esto ha sido observado en una cohorte longitudinal de pacientes con trastorno bipolar (TB) estudiada por el Grupo de investigación en psiquiatría de la Universidad de Antioquia, dónde el 19% de los pacientes con TB presentaron abuso de alcohol, 26% abuso de psicoactivos y 30% presentaron antecedente de intento de suicidio (Díaz Zuluaga et al., 2018; Díaz-Zuluaga et al., 2017; Molina et al., 2016; Ramírez et al., 2017). Para esta cohorte no se han evaluado cambios en variables clínicas y desempeño cognitivo, dado que aún no se ha realizado un análisis que integre datos de diferentes puntos temporales (Díaz Zuluaga et al., 2018).

Hasta el momento muy pocos estudios han evaluado la trayectoria temporal de la enfermedad en cohortes longitudinales y estos han evaluado, separadamente, datos clínicos y cognitivos, encontrando que la trayectoria del funcionamiento en el trastorno bipolar se puede estratificar en categorías clínicas influenciadas por variables clínicas y demográficas como mayor número de hospitalizaciones previas, maltrato infantil, mayor nivel de síntomas depresivos residuales, trastornos del sueño, mayor índice de masa corporal, mayor número de medicamentos psicotrópicos prescritos; y que los resultados funcionales presentan contribución de la Reserva cognitiva (Godin et al., 2020; Lin et al., 2020). En este trabajo de grado evaluamos la trayectoria temporal del trastorno bipolar tipo I a partir de datos clínicos y cognitivos en una cohorte longitudinal de 9-10 años.

1.2 Pregunta de investigación

Hoy en día el seguimiento temporal de un paciente con posible enfermedad mental, sumado a evaluación clínica integral, reportes diarios del estado de ánimo e información colaborativa de

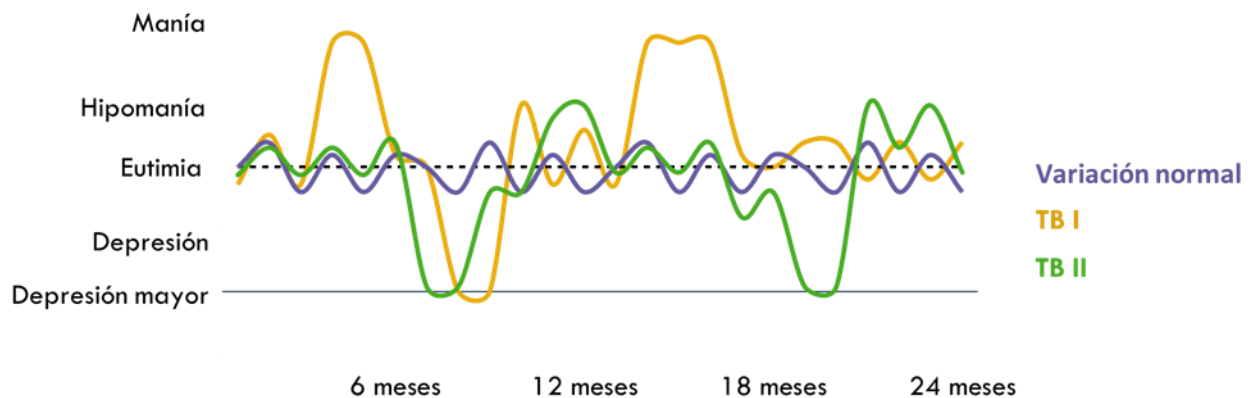
sus familiares, posibilitan llegar a un diagnóstico preciso y oportuno. Evitando así, en el caso del trastorno bipolar, diagnósticos erróneos o tardíos (McIntyre et al., 2020). Sin embargo, el resultado funcional del tratamiento para el TB I ha ido disminuyendo con el paso del tiempo, lo que ha generado aumento a nivel global en los años de vida ajustados por discapacidad (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022; He et al., 2020; Sleem & El-Mallakh, 2021). Demostrando de este modo la necesidad de articular el seguimiento temporal del paciente con la búsqueda de mejoría funcional del tratamiento, lo que podría ser posible a través de estrategias predictivas de utilidad clínica. Por tanto, ¿El curso del trastorno bipolar tipo I en una ventana temporal de 9-10 años permite determinar su gravedad a largo plazo?

2 Marco teórico

Los trastornos enmarcados en el espectro bipolar son trastornos complejos, graves, y crónicos de episodios recurrentes, relacionados con la disminución del funcionamiento psicosocial global, calidad de vida, morbilidad médica y muerte por suicidio (Vieta et al., 2018). El trastorno bipolar tipo I (TB I) (**Figura 1A**) se caracteriza por presentar al menos un episodio maníaco, marcado principalmente por euforia o disforia, aumento de la energía y deterioro laboral o social. También es posible que antes o después del mismo se presenten episodios de crisis similares a los maníacos, pero de menor duración e intensidad (hipomanía) o de depresión mayor, pero estos no son necesarios para realizar el diagnóstico. El trastorno bipolar tipo II (TB II) (**Figura 1B**) se caracteriza por la presencia de al menos un episodio depresivo, un episodio hipomaníaco, y la ausencia de un episodio maníaco. Dentro de la clasificación de los trastornos bipolares del DSM-5 también se encuentra el trastorno ciclotímico para el cual nunca se han cumplido los criterios para un episodio de depresión mayor, maníaco o hipomaníaco; el trastorno bipolar y trastorno relacionado inducido por sustancias/medicamentos, en el cual las alteraciones del estado de ánimo son explicadas por el uso de sustancias psicoactivas o medicamentos; el trastorno bipolar y trastorno relacionado debido a otra afección médica, para el cual los cambios del estado del ánimo son consecuencia directa de otra afección médica; la categoría otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado incluye aquellas presentaciones de síntomas característicos de un trastorno bipolar o trastorno relacionado pero no se cumplen los criterios de ninguno de estos y se especifica el motivo por el que no se cumplen los criterios diagnósticos; en caso en que no se especifica el motivo de incumplimiento de los criterios, entonces se clasifica como trastorno bipolar y trastorno relacionado no especificado. (American Psychiatric Association, 2013).

Figura 1

Caracterización de los trastornos bipolares.



Nota. Amarillo: representación de la variación del estado de ánimo característico en el trastorno bipolar tipo I. Verde: representación de la variación del estado de ánimo característico en el trastorno bipolar tipo II. Violeta: representación de la variación del estado de ánimo eutímico. Elaboración propia.

El TB I y el TB II son causas importantes de pérdida de días laborales; y algunos investigadores afirman que los pacientes con trastorno bipolar representan el doble de la pérdida anual de capital humano por trabajador enfermo comparado con la depresión unipolar; y que la incapacidad ocupacional en pacientes bipolares está asociada a mayor edad, mayor número de episodios maníacos previos, entre otras (Baldessarini et al., 2010). De acuerdo con estimaciones sobre la Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD, por sus siglas en inglés) se observa que los trastornos mentales continúan estando entre las diez primeras enfermedades causantes de alta carga global, y no se ha observado su reducción 1990 (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022), al igual que no se han observado cambios en los años vividos con discapacidad (YLD) para las enfermedades mentales (US Burden of Disease Collaborators et al., 2018). Para realizar una correcta estimación de las enfermedades mentales se sugiere que las guías de clasificación diagnósticas como el ICD-10 o DSM-5 cuenten con la incidencia enfocada en los años vividos con alguna discapacidad, además de contar con información del síndrome clínico (Vigo et al., 2016). Pues las enfermedades psiquiátricas graves como el trastorno bipolar tradicionalmente se ha diagnosticado mediante informes clínicos que pocas veces incluyen un seguimiento temporal. Por tanto, si se logra enfatizar en la importancia de un adecuado registro sintomático por parte del médico y también aumentar la confiabilidad de los diagnósticos en enfoques basados en la prevalencia, como los años vividos con discapacidad (YLD), se podría contar con información promisoriosa y exacta de la enfermedad, lo que sería de

gran ayuda en el plan de tratamiento (Kim et al., 2021). Los estudios predictivos, como los de cohorte prospectiva, se fundamentan en su mayoría en índices de prevalencia como los YLD. Estos estudios, al emplearse a nivel comunitario o familiar nos ayudan a comprender de una mejor manera la evolución del trastorno bipolar y puede ayudar a categorizar adecuadamente el curso de la patología. Esto sumado a la identificación de los individuos en riesgo de presentar la enfermedad utilizando modelos de estratificación clínica, permite realizar un abordaje temprano y prescribir tratamientos de primera. Algunos de esos tratamientos incluyen agentes neuroprotectores, practicas sociales que favorezcan la plasticidad neuronal, tareas de carga cognitiva elevada, entre otras. Así, no solo se podría retrasar la aparición de la enfermedad, sino que también, mitigar el efecto colateral de tratamientos de segunda línea que pueden tener un mayor riesgo de generar efectos adversos (P. A. Geoffroy et al., 2015).

Se trata de una enfermedad que presenta complejidad genética y fenotípica, puesto que su componente genético y ambiental es alto (McIntyre et al., 2020), su etiología puede explicarse en gran parte por un modelo de interacciones gen-ambiente (Vieta et al., 2018). Hasta el momento se han identificado cerca de 30 variantes genéticas comunes asociadas con los trastornos bipolares (D. T. Chen et al., 2013; Stahl et al., 2019). Proporcionando información sobre su patogenicidad desde diferentes hipótesis. A continuación, se resumen aquéllas que son más relevantes:

- Alteraciones histopatológicas en diferentes regiones de la corteza prefrontal, hipocampo y amígdala; anormalidades neuronales y células gliales (Drevets et al., 2008; Magioncalda & Martino, 2022).
- Alteraciones estructurales: principalmente, reducción del volumen total del cerebro, el lóbulo prefrontal y el volumen insular, la ventriculomegalia lateral y el aumento del volumen del globus pallidus; alteraciones sutiles en materia blanca y gris (J. A. Duarte et al., 2018; Tsai et al., 2019).
- Alteraciones en los niveles de factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) (Gadad et al., 2021; Tunca et al., 2014).
- Alteraciones en neurotransmisión, como anormalidades en los sistemas de serotonina, de norepinefrina y dopamina; alteraciones en GABA (Brady et al., 2013; Ehlinger & Commons, 2017; van Enkhuizen et al., 2014).

Distintos estudios han abordado la evolución de la enfermedad mental a partir de su seguimiento temporal. Al respecto se ha identificado que, en la acción dopaminérgica, su estado se caracteriza, según el tipo de receptores D1 o D2 que sean activados, por presentar perturbación del equilibrio entre flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo (Wang, 2001). Cuando algunos síntomas surgen en determinados periodos de tiempo se observa que el sistema presenta oscilación periódica como resultado de la interacción entre variables que lo retroalimentan de manera positiva o negativa (Rabinovich et al., 2008). También es posible observar estados de comportamiento irregular, sin periodos repetitivos; esto se ha observado en aquellos síntomas que tienen alta variabilidad como por ejemplo en patrones de procesamiento cognitivo en esquizofrenia o trastorno bipolar (Gottschalk et al., 1995). Por otro lado, en la acción o falla de un tratamiento el sistema sufre puede sufrir cambios en la interacción de sus variables, lo cual puede originar un comportamiento diferente del sistema (Ramirez-Mahaluf et al., 2017). El trastorno bipolar tipo I caracterizado por la recurrencia de episodios maníacos y de episodios depresivos (Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, n.d.; Frye, 2011), presenta fenotipos clínicos complejos que van más allá de la recurrencia episódica; pues involucra complejidad genética dada por las distintas interacciones de las redes genéticas, las modificaciones que el ambiente genera tanto en la red de genes, como en la variación del fenotipo y la estabilidad del fenotipo en la población (Alberch, 1991; Pigliucci, 2010). Se ha identificado en la enfermedad un posible subgrupo que puede presentar inicio temprano, caracterizado por una compleja expresión clínica, altos niveles de comorbilidades psiquiátricas y somáticas, y mayor riesgo de padecer depresión (Pierre Alexis Geoffroy et al., 2013). Algunos predictores clínicos de discapacidad laboral se identificaron para el trastorno bipolar tipo I y tipo II, como el curso clínico severo, la depresión, presencia de comorbilidades, edad y sexo fueron determinantes para la presentación mayor riesgo de incapacidad laboral a largo plazo (Arvilommi et al., 2015). De igual manera se ha identificado una posible asociación de la memoria, específicamente aprendizaje y memoria verbal, y el resultado funcional de pacientes con trastorno bipolar tipo I en seguimiento de 6 meses, pero no está implicada en el resultado clínico, al menos en pacientes con diagnóstico reciente (Torres et al., 2011). La presentación de episodios maníacos completos se ha asociado a mayor déficit cognitivo involucrando disminución de memoria verbal, velocidad de procesamiento, velocidad de función ejecutiva y precisión de función ejecutiva (Bora, 2018), resultados similares se observaron

para una muestra grande de pacientes con TB I, pertenecientes al aislado genético paísa (n= 519), en los cuales se observaron deficiencias más severas en las pruebas de función ejecutiva, cognición social y velocidad motora, que en los pacientes con TB II, debido a reducción en la precisión y velocidad de procesamiento en todos los dominios cognitivos evaluados (Función ejecutiva, memoria, cognición, cognición social) (Service et al., 2020).

Algunos estudios recientes han desarrollado estrategias para predecir el comportamiento clínico del trastorno bipolar. Sin embargo, no se ha establecido un modelo de predicción de utilidad clínica, la cual depende de cuán relacionado esté el modelo con el resultado clínico, la respuesta al tratamiento y mediciones neurobiológicas entre las que se encuentran los cambios bioquímicos, cognitivos, neuroanatómicos y cambios derivados de la respuesta a tratamiento farmacológicos y psicosociales (Berk et al., 2017). El resultado clínico ha sido utilizado para identificar trayectorias de funcionamiento del trastorno bipolar en una cohorte longitudinal de 3 años de pacientes con trastorno bipolar tipo I y tipo II; y aunque no incluyeron variables asociadas a la respuesta al tratamiento, o mediciones neurobiológicas, identificaron tres trayectorias que comprenden el deterioro funcional leve, moderado y grave. Esta última se asoció con desempleo, mayor número de hospitalizaciones previas, maltrato infantil, mayor nivel de síntomas depresivos residuales, mayores trastornos del sueño, mayor índice de masa corporal y mayor número de medicamentos psicotrópicos prescritos al inicio del estudio (Godin et al., 2020). Otro estudio que empleó solamente variables asociadas a la respuesta clínica para determinar si los antecedentes clínicos de 263 pacientes con TB I podrían predecir el tipo de episodio inicial. Identificaron 32 antecedentes clínicos, entre los que se encontraban problemas de aprendizaje, abuso de sustancias, pensamiento psicótico leve, depresión (no psicótica), hipomanía y deterioro funcional; estos surgieron a edades tempranas, intermedias o posteriores, con edad de inicio media de $12,3 \pm 10,7$ años, antes de presentar los primeros episodios psicóticos mayores (Salvatore et al., 2014). Mientras que otro estudio exploró la asociación entre la reserva cognitiva, el funcionamiento cognitivo y psicosocial para evaluar el papel moderador potencial de la reserva cognitiva en el TB. Identificaron que inteligencia premórbida es un predictor del número de episodios hipo/maniaco, depresivo y de funcionamiento cognitivo. En su estudio incluyeron variables derivadas de la evaluación de la atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria visual, funcionamiento ejecutivo, escala de evaluación global del funcionamiento (GAF), evaluación de calificación de quejas cognitivas en el trastorno bipolar y la inteligencia premórbida y el nivel educativo como

indicadores indirectos de la reserva cognitiva. Aunque en este estudio se incluyeron tanto pacientes con TB I, como con TB II (125/60), se observó peor rendimiento cognitivo y funcionamiento psicosocial en TB que en los controles sanos, el nivel educativo se asoció negativamente con el funcionamiento cognitivo, la inteligencia premórbida predijo la atención, la velocidad de procesamiento y el funcionamiento psicosocial (Lin et al., 2020). La revisión sistemática de Lima y colaboradores pone en evidencia resultados similares de diferentes observaciones sobre los déficits cognitivos que se presentan en pacientes con TB y su efecto en el deterioro funcional. Entre estas observaciones se encuentra que los déficits cognitivos en la memoria verbal y no verbal, la atención, memoria de trabajo, fluidez verbal, función ejecutiva pueden estar relacionados con un peor deterioro funcional y los efectos no parecen estar moderados por el estado clínico o la edad (Lima et al., 2018). Otra revisión sistemática identificó que los estudio en los que se realizan evaluaciones específicas de los dominios cognitivos y medidas de la función del paciente con TB suelen mostrar relaciones consistentes entre la función social, ocupacional y el rendimiento cognitivo, siendo especialmente relevante la función ejecutiva (Baune & Malhi, 2015).

Diferentes técnicas de análisis y procesamiento de datos que utilizan métodos de aprendizaje automático han permitido generalizar datos a nuevas situaciones a partir de conjuntos de datos de entrenamiento y prueba (Poldrack et al., 2020). Al seleccionar los mejores predictores para un modelo predictivo se puede hacer uso de Elastic Net, el cual es un enfoque de regresión penalizada que puede mejorar la predicción y ayudar en la selección de variables; útil cuando un modelo de regresión tiene parámetros correlacionados (alta varianza y sobreajuste), lo que puede producir malos resultados. Esto significa que el modelo funciona bien con los datos utilizados para desarrollarlo, pero no funcionará bien con datos nuevos. Este enfoque de regresión mejora la predicción y ayuda en la selección de variables, ya que acerca las estimaciones de los coeficientes a cero gracias a dos parámetros de penalización: El parámetro de mezcla alfa; si $\alpha=0$, se aplica una regresión ridge; si $\alpha=1$, se utiliza una regresión lasso. El otro parámetro es Lambda, que indica el tamaño de la penalización. Si $\Lambda=0$, no hay penalización (Kelly, 2022). Otra estrategia de predicción interesante es la creación de muchos árboles de clasificación que luego son usados en la predicción de una variable de interés. Esta estrategia conocida como Random Forest predice resultados categóricos o continuos, a partir de árboles de clasificación, en cada división elegida para maximizar la "Pureza" del resultado. Los predictores continuos se "binarizan" de manera óptima. Las interacciones entre predictores se producen de forma natural a partir de la

Identificación de los nodos frecuentes por voto mayoritario (Ho, 2002). Ante este panorama, un modelo predictivo del curso del trastorno bipolar tipo I que incluya variables clínicas, y cognitivas sería por tanto una aproximación de mayor utilidad clínica.

3 Objetivos

3.1 Objetivo general

Identificar si el perfil sociodemográfico, clínico y cognitivo de 9-10 años de evolución de pacientes con trastorno bipolar tipo I permiten predecir el curso clínico de su enfermedad hacia diferentes estados de gravedad.

3.2 Objetivos específicos

Evaluar el curso temporal de variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas de pacientes con TB I.

Identificar las variables sociodemográficas, clínicas, y cognitivas de interés predictivo asociadas al nivel de gravedad del trastorno bipolar tipo I.

Establecer un modelo estratificado de predicción de gravedad en pacientes con trastorno bipolar tipo I aplicable a condiciones de practica psiquiátrica habitual.

4 Metodología

4.1 Tipo de estudio

Estudio de cohorte longitudinal de 9-10 años, con 3 tiempos de evaluación (línea base, 1-1-2 años y 9-10 años) en los que para cada tiempo se realizó evaluación psiquiátrica y neuropsicológica, aplicando las mismas escalas para cada tiempo.

4.2 Población

Sujetos con diagnóstico clínico de trastornos bipolares.

4.3 Muestra

Pacientes con diagnóstico de TB I.

4.4 Tamaño de muestra

Cálculo no probabilístico del tamaño de la muestra: a conveniencia. Tamaño de muestra de 146 sujetos.

4.5 Criterios de selección

Pacientes con diagnóstico de TB I según los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta versión (DSM-IV), establecido por una entrevista clínica.

Edad entre 18 y 60 años, con el fin de controlar las variables afectadas por la maduración cognitiva y el envejecimiento.

Escolaridad entre los 5 y 16 años de educación, para controlar la influencia del analfabetismo y la baja o alta escolaridad en el rendimiento cognitivo.

4.6 Criterios de exclusión

Contar con diagnóstico diferente de TB I según criterios del DSM-IV.

Antecedente de Traumatismo Encéfalo Craneano (TEC) severo y enfermedad neurológica grave.

4.7 Proceso de recolección de la información

A partir de la base de datos del estudio de cohorte longitudinal se extrajeron los datos correspondientes a los tres tiempos de observación para las variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas de los pacientes con TB I, con el fin de construir una matriz de datos para el análisis de variables.

4.8 Instrumentos con los que se recolectó información

Evaluación psiquiátrica:

Con el fin de determinar el diagnóstico de TB I y evaluar las características clínicas y comorbilidades psiquiátricas, se realizó una evaluación clínica por un médico psiquiatra usando la Entrevista Diagnóstica para estudios Genéticos (Por sus siglas en inglés, DIGS).

La entrevista DIGS, evalúa criterios diagnósticos basada en el DSM-IV permitiendo el registro de información exacta y detallada de los trastornos mentales severos en el presente y a lo largo de la vida. De esta manera permite esclarecer la naturaleza de un fenotipo, asegurar la comparabilidad de los datos y proporcionar detalles de la fenomenología de estos trastornos (Nurnberger et al., 1994). Esta entrevista fue traducida y validada para población colombiana por el Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) de la Universidad de Antioquia (Palacio et al., 2004). Durante esta entrevista clínica, el médico psiquiatra determinó la edad de inicio de la enfermedad con la descripción del reporte de los primeros síntomas de los participantes.

Adicionalmente, se aplicaron escalas específicas con el fin de determinar sintomatología y funcionamiento global. Las escalas usadas durante la evaluación psiquiátrica fueron:

- **Escala de Manía de Young (Apiquian et al., 1997; Colom et al., 2002):** es una escala compuesta por 11 ítems para evaluar sintomatología de manía. Tiene una puntuación que oscila entre 0 a 60 puntos, siendo 0 ausencia total de síntomas maníacos y 60 un cuadro grave maniaco. La puntuación se divide así: 0-6, corresponde a eutimia; 7-20 es compatible con un episodio mixto y mayor de 20, es compatible con un episodio maniaco, teniendo en cuenta que a mayor puntaje mayor será la gravedad del cuadro. Tiene un marco de referencia temporal de las últimas 48 horas antes de aplicar la escala y tiene una duración aproximada de 15 a 30 minutos.
- **Escala de Depresión de Hamilton (Lobo et al., 2002):** es una escala que evalúa depresión, compuesta por un cuestionario con múltiple respuesta. Cada ítem, tiene preguntas con 3 a 5 respuestas posibles. Tiene como marco de referencia temporal el momento en el que se está aplicando la escala, excepto para las preguntas que tienen que ver con el patrón de sueño, en las cuáles se indaga sobre los dos días previos. La puntuación se divide así: 0-7: ausencia de depresión; 8-12: depresión menor; 13 a 17, menos que depresión mayor, 18-29, depresión mayor; 30-52, más que depresión mayor.
- **Evaluación del Funcionamiento (FAST) (Reisberg, 1988; Rosa et al., 2007):** Esta prueba es un instrumento sencillo, de fácil y rápida aplicación. Fue desarrollada para hacer una evaluación de las limitaciones funcionales de los pacientes con patologías psiquiátricas, especialmente con trastorno bipolar. Una de las ventajas de la evaluación FAST es su alta fiabilidad.

Evaluación cognitiva:

Se aplicó una batería de pruebas cognitivas para determinar la capacidad intelectual (CI) general inicial del paciente, y determinar el rendimiento cognitivo en procesos de memoria, atención y función ejecutiva. La batería está conformada por una escala de CI y las siguientes pruebas cognitivas:

- **Escala Wechsler de inteligencia para adultos (WAIS):** Usada para conocer el funcionamiento cognitivo general de los pacientes. Requiere realizar un estimativo del

coeficiente intelectual del individuo, por lo cual se aplicó una versión abreviada de la escala de inteligencia, que incluyó las subpruebas de información, semejanzas, retención de dígitos y aritmética para el cálculo del CI verbal, así como construcción de cubos, figuras incompletas y dígitos y símbolos para determinar el CI manipulativo (R. Rosas et al., 2014).

- **Escala Wechsler de memoria:** Es una prueba que permite conocer el estado de los múltiples componentes de memoria de un individuo. Para la cohorte longitudinal sólo se tomaron aquellos aspectos como los pares asociados verbales, la memoria lógica y los dígitos en progresión y regresión, los cuales dan una idea de la memoria operativa en su componente de lazo fonológico. Además, estas subpruebas han mostrado resultados importantes al ser usados con pacientes bipolares en la población paísa (Ricardo Rosas et al., 2014; Wechsler, n.d.).
- **Prueba de memoria verbal de california (CVLT-II):** Esta prueba evalúa la memoria declarativa. Su implementación involucra cinco ensayos de listas de 16 palabras. Esas palabras pueden ser agrupadas en cuatro grupos semánticos para un recuerdo más eficiente. El recuerdo es evaluado inmediatamente después del ensayo de aprendizaje. Después se aplica una segunda lista de 16 palabras y después un retraso de 20 minutos. Los ensayos de recuerdo incluyen condiciones de recuerdo libre y con claves. La medida dependiente primaria es el puntaje de recuerdo total (suma de los 5 ensayos) (Benedet & Alejandre, 1998).
- **Prueba de reconocimiento de emociones:** A cada paciente se presentó una secuencia de rostros con diferentes emociones con el fin de determinar el grado de reconocimiento de emociones básicas en las facciones de los rostros (O. E. T. Duarte et al., 2012).
- **Prueba Trail Making TEST (TMT):** El TMT, utilizado desde 1944, es una de las pruebas neuropsicológicas más ampliamente utilizadas. EL TMT consiste en dos partes, el TMT A, que ayuda a medir atención, requiriendo que el individuo trace una línea para conectar 25 círculos numerados del 1 al 25 en forma ascendente y el TMT B, que ayuda a medir planeación, requiere una tarea similar, pero el individuo debe conectar alternadamente números y letras (ej.: 1, A, 2, B, 3, etc.). Si el individuo comete un error, afecta la puntuación sólo en la medida en la que la corrección de errores esté incluida en el tiempo de finalización de la tarea. Es innecesario continuar con la prueba si no se ha completado cada parte después de que hayan transcurrido tres minutos. Los resultados tanto para el TMT A y B se presentan como el número de segundos requerido para completar la tarea; por lo tanto, las puntuaciones más altas revelan un mayor deterioro (Tombaugh, 2004).

- **Prueba de cubos de CORSI en orden directo e inverso:** Propuesto por Philip Michael Corsi como una herramienta para evaluar la memoria humana, es una prueba que evalúa la memoria espacial y la memoria de trabajo visual a través de un tablero con cubos distribuidos de manera aleatoria. La prueba consta de dos partes: una primera, en la que el paciente debe repetir en el mismo orden una secuencia anteriormente realizada por el examinador. En la segunda parte, el paciente debe realizar secuencia la misma secuencia en orden inverso (CorsiPM, 1972; Kessels et al., 2008).
- **La prueba de la figura Compleja de Rey:** Se ha utilizado desde comienzos del siglo XX y evalúa memoria visual, problemas de carácter perceptivo, motriz, así como el grado de desarrollo de la actividad gráfica. Para su aplicación e muestra al paciente una figura de estructura compleja en dos dimensiones y este debe realizar una copia lo más similar posible (Fastenau et al., 1999).
- **Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin:** Desarrollado por Grant y Berg en 1948, permite determinar el desempeño de las funciones ejecutivas como abstracción, formación de conceptos, memoria de trabajo, capacidad para resolución de problemas, flexibilidad y respuesta a los cambios. A prueba consiste en dos juegos de 64 cartas cada uno, y estos a su vez se componen por la combinación de tres tipos de características diferentes: forma (cruz, triángulo, estrella y círculo), color (azul, amarillo, rojo y verde) y número (uno, dos, tres o cuatro objetos). El paciente debe repartir las cartas según un patrón, por ejemplo, el número, y al hacer diez respuestas acertadas consecutivamente se le cambia el patrón sin previa advertencia; si sigue clasificando las cartas con el patrón previo, se lo considera errores perseverativos (Grant & Berg, 1948).

4.9 Procesamiento de los datos y plan de análisis estadístico

Procesamiento de los datos clínicos y sociodemográficos:

Se extrajeron los datos de las entrevistas y las escalas de la base de datos, y se consignaron en una matriz de análisis con las variables codificadas. En total se recolectaron 6 variables demográficas (edad, sexo, escolaridad, estado civil, ocupación y nivel socioeconómico), 13 variables clínicas (terapia electroconvulsiva, antecedentes de psicosis, consumo de sustancias

psicoactivas, puntuaciones de la escala de depresión de Hamilton (HDRS), puntuaciones de la escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS), puntuación de la evaluación global del funcionamiento (GAF), puntuación de la herramienta de estadificación de la evaluación funcional (FAST), edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad, número de episodios maníacos, número de episodios depresivos, número de hospitalizaciones por psiquiatría y número de intentos de suicidio), y 38 variables obtenidas de la evaluación cognitiva (**Tabla 6**). Para el análisis de datos se cargó la matriz de análisis en la última versión de “RStudio V2022.07.0” (RStudio Team, 2020). Se realizó limpieza de los datos evaluando frecuencias, promedios, distribución estadística e histogramas. Se realizó una copia de seguridad cada 15 días y su almacenamiento se realizó en la nube, cifrado con el estándar de cifrado avanzado (AES) de 256 bits, en el que se aplica el protocolo de capa de sockets seguros (SSL)/seguridad de la capa de transporte (TLS) para proteger los datos en transferencia entre el ordenador y los servidores de la nube para evitar pérdida de datos y robustecer la seguridad y manipulación arbitraria de los mismos.

Número de eventos de gravedad (NEG):

Se construyó la variable NEG a partir de un consenso de expertos para contar con una nueva variable que indique cuántos eventos de gravedad presentó cada individuo en cada uno de los 3 tiempos de evaluación. Este indicador se obtiene al sumar en cada tiempo los eventos considerados como de alto riesgo presentados por el paciente hasta el momento de la evaluación. Los eventos considerados de alto riesgo son: número de episodios maníacos, los cuales se han asociado con subgrupos de pacientes caracterizados por la progresión del deterioro neurocognitivo (Sánchez-Morla et al., 2019); número de episodios depresivos, para los que se ha observado que a mayor número de episodios a edades de inicio tempranas puede causar efectos neurodegenerativos asociados con un empeoramiento de la sintomatología del TB en años posteriores (Lima Santos et al., 2022); número de intentos de suicidio y número de hospitalizaciones fueron considerados como indicador del grado de gravedad del TB. En cada punto de evaluación, se estandarizó la sumatoria según el tiempo de exposición a la enfermedad (tiempo con la enfermedad hasta el momento de la evaluación) teniendo en cuenta que el inicio de la enfermedad influye en la complejidad de la expresión clínica (Pierre Alexis Geoffroy et al., 2013). Esta variable permite obtener una visión estandarizada del número de eventos de gravedad por año de exposición para cada individuo.

Formula 1

Cálculo de número de eventos de gravedad

$$NEG = \frac{NEM + NED + NIS + NH}{\text{T tiempo con la enfermedad hasta el momento de la evaluación}}$$

Número de eventos de gravedad, NEG; Número de episodios maníacos, NEM; Número de episodios depresivos, NED; Número de intentos de suicidio, NIS; Número de hospitalizaciones, NH.

Métodos estadísticos:

Para describir las características sociodemográficas, clínicas y cognitivas de los sujetos de cada tiempo de evaluación, se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas, y frecuencias y porcentajes para las categóricas. Para las variables continuas se aplicó la prueba de Shapiro Wilk para saber si los datos se distribuyeron normalmente.

Para la comparación estadística entre grupos, en el caso de variables categóricas se usó el estadístico Chi-cuadrado o prueba de exacto de Fisher, respectivamente; en el caso de variables continuas se realizó el teste de normalidad de Shapiro-Wilk para probar normalidad y según el caso se usó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba t de Student. Para presentar los resultados para la media y la mediana, se usó la notación notación $\bar{x} \pm s^{\wedge}$ y median(iqr), respectivamente.

Para evaluar el tamaño del efecto en los cruces bivariados entre la variable gravedad y las variables clínicas cualitativas (puntaje HDRS, puntaje YMRS, puntaje GAF, puntaje FAST, edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad), se usó el odds ratio o razón de momios (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95%. En el caso continuo se usó el índice de Hedges (d) cuando se cumplió el supuesto de normalidad; en caso contrario se usó la prueba “rank-biserial correlation” (r).

La selección previa o preselección de variables se realizó usando un análisis bivariado donde se analiza cada una de las variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas, para luego seleccionar solo aquellas con valores con un valor p <0.10, ya que se trata de un primer filtro.

Luego de este primer filtro, para hacer la selección final de las variables predictoras, se ajustó un modelo usando regularización de parámetros con “elastic-net” y validación cruzada con 500 folds. De los 146 (82%) registros que estaban completos, debido a que se decidió no hacer

imputación de datos dada la naturaleza de los datos, se hizo una partición de los datos 70/30, donde se usó el 70% para el entrenamiento y el 30% para el testeo. Por lo tanto, se realizó la selección de variables con los datos de entrenamiento para todas las variables preseleccionadas.

Finalmente, con las variables predictoras seleccionadas mediante “elastic-net”, se procedió a ajustar un modelo de clasificación “random forest” (RF). Para el ajuste de este modelo se usó el 70% para el entrenamiento y el 30% para el testeo. En este caso solo se usaron 10 árboles como parte de los hiperparámetros determinados por validación cruzada k-folds.

5 Resultados

5.1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

En nuestra cohorte de 146 pacientes, en el tiempo 1 de evaluación, la media de edad fue de 42.76 años y su desviación estándar de 11.65 años. Las mujeres en nuestra muestra al inicio del estudio representaron el 67.12%. La media de nivel educativo en nuestra muestra fue de 11.46 años y su desviación estándar fue de 3.77 años. Los solteros representaron la mayor proporción de pacientes en la muestra (63.7%), al igual que las personas que al momento de la evaluación estaban casadas (23.29%). En cuanto a la ocupación, la mayoría de los pacientes no son responsables de casa (75.34%), al igual que la mayoría no son estudiantes (83.56%) y la mayoría no son pensionados (97.95% o no son activos laboralmente (65.75%). El nivel socioeconómico de la mayoría de los pacientes corresponde a ingresos medios (50%), seguido de ingresos bajos (45.98%), e ingresos altos (4.11%). La distribución y % de frecuencias de las variables clínicas del tiempo dos y tiempo 3 se presentan en la (**Tabla 1**). La fuga de pacientes a lo largo del tiempo y dificultades para completar la entrevista de evaluación a los 1-2 años de seguimiento se refleja en la variación de las características demográficas a partir de la línea base.

Tabla 1
Características demográficas y clínicas de la muestra.

Variable (nivel de referencia)	Pacientes con TB I (n=146)		Pacientes con TB I (n=141)		Pacientes con TB I (n=72)	
	Media (n)	DS (%)	Media (n)	DS (%)	Media (n)	DS (%)
	Línea base		Uno-Dos años		Nueve-Diez años	
VARIABLES DEMOGRÁFICAS						
Edad (años)	42.76	11.65	42.55	11.60	48.40	11.49
Escolaridad (años)	11.46	3.77	11.39	3.71	11.88	4.19
Sexo (mujer)	98	67.12%	95	67.38%	47	65.28%
Estado civil (casado)	34	23.29%	35	24.82%	16	22.22%
Estado civil (soltero)	93	63.7%	89	63.12%	48	66.67%
Estado civil (otro estado civil)	19	13.01%	17	12.67%	9	12.50%
Ocupación (desempleado)	33	22.60%	29	20.67%	7	9.72%
Ocupación (ama de casa)	36	24.66%	44	31.21%	22	30.56%
Ocupación (estudiante)	24	16.44%	20	14.18%	4	5.56%
Ocupación (pensionado)	3	2.05%	1	0.71%	5	6.94%
Ocupación (activo laboralmente)	50	34.25%	47	33.33%	34	47.22%
Nivel socioeconómico (bajo)	67	45.89%	64	45.39%	33	45.83%
Nivel socioeconómico (medio)	73	50.00%	71	50.35%	37	51.39%

Nivel socioeconómico (alto)	6	4,11%	6	4,25%	2	2,78%
VARIABLES CLÍNICAS						
Terapia electroconvulsiva	6	4,11%	6	4,25%	3	4,17%
Antecedentes de psicosis	81	55,48%	13	9,22%	17	23,61%
Consumo de sustancias psicoactivas	43	29,45%	8	5,67%	1	1,39%
HDRS (puntaje)	3.60	4.24	3.15	3.89	2.44	4.49
YMRS (puntaje)	1.52	2.78	1,62	3,36	1,34	2,82
GAF (puntaje)	80.04	9.58	83.68	10.67	88.20	11.99
FAST (puntaje)	21.19	12.28	-	-	7.25	10.36
Edad de inicio de la enfermedad (años)	22.46	8.96	22.44	8.84	22.67	8.62
Duración de la enfermedad (años)	20.3	11.31	19.95	11.36	25.74	11.26

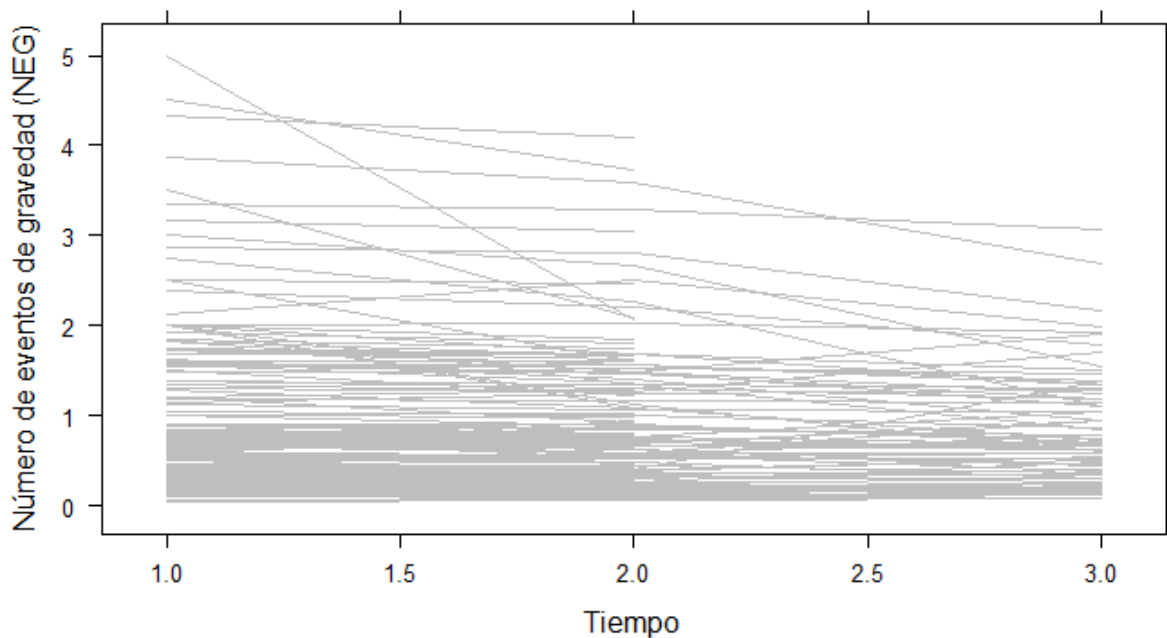
Para variables binarias se expresa el número de individuos, n y su % de prevalencia y para variables cuantitativas se expresa la media con su respectiva desviación estándar, DS.

5.2 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

El número de eventos de gravedad del trastorno bipolar tipo I en nuestra cohorte de pacientes reveló alta variabilidad en el tiempo para cada individuo (**Figura 2**). Por esta razón se prefiere crear un único valor NEG por individuo como indicador de gravedad, el cual es el valor medio de los valores observados en el tiempo. Se considera que clínicamente este valor es más informativo dado que reúne así un valor característico del individuo que fue observado durante un tiempo entre 1 y 10 años.

Figura 2

Variabilidad del número de eventos de gravedad de trastorno bipolar tipo I en los tres tiempos de medición.

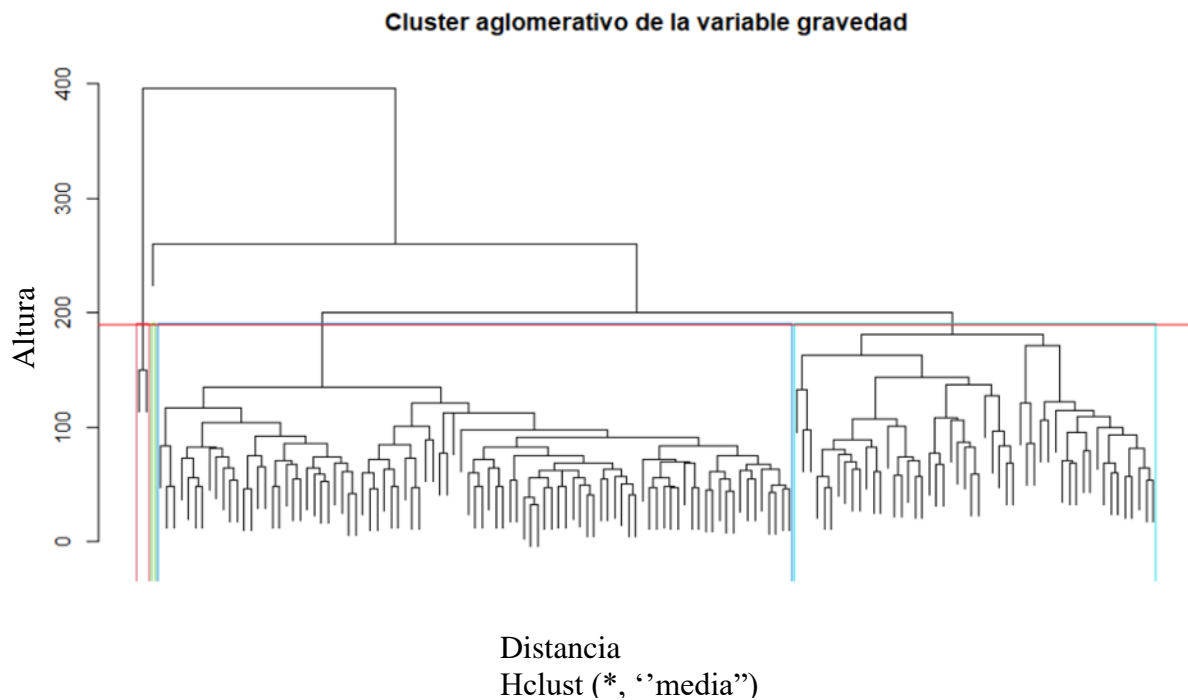


La escala de tiempo indica el momento en que se realizó la toma de datos de (Tiempo 1, 2 y 3). Entre el tiempo 1 y tiempo 2 transcurrió de uno a dos años y entre tiempo 2 y tiempo 3 transcurrieron de 8 y 9 años.

Una vez calculada la variable NEG, se procedió a realizar un análisis de clúster jerárquico, no supervisado, en el que se incluyeron las 54 variables evaluadas en los pacientes con TB I, incluyendo la variable NEG (**Tabla 2**). Encontramos tres grupos subyacentes en los datos, que diferencian en la NEG. Los tres grupos definidos con este método son: nivel de gravedad baja [n=52], media [n=91] y alta [n=3]), es a lo que le llamamos variable de gravedad (**Figura 3**). En la **Figura 3** podemos observar el dendrograma con los niveles de agrupamiento jerárquico de la variable NEG, en el que cada individuo se agrupa de acuerdo con sus similitudes representado por la altura de las ramas (eje y), determinadas por su distancia euclídea entre las comparaciones los individuos y/o clústeres (eje x). El límite de agrupamiento se determinó calculando el momento en que las iteraciones de agrupación mostraron diferencias significativas entre los clústeres formados. Se obtuvieron 3 clústeres separados en la figura por las líneas verticales: gravedad alta (antes de la línea verde), gravedad media (entre línea verde y azul) y gravedad baja (entre línea azul y azul).

Figura 3

Niveles de la variable gravedad según los resultados de agrupamiento jerárquico aglomerativo del número de eventos de gravedad en 146 individuos con TBI en la cohorte longitudinal.



La línea horizontal roja corresponde al límite al cual se realizó el agrupamiento (altura de 190), las líneas verticales indican el agrupamiento de los individuos según su resultado de NEG (verde para gravedad alta, verde-azul para gravedad media y azul-azul para gravedad baja).

Tabla 2

Variables utilizadas en análisis de clúster jerárquico.

Nombre de variable	Medición
Variables sociodemográficas	
Edad	Número de años.
Escolaridad	Clasificada por años de estudio.
Estado civil al momento de la evaluación	Soltero o estuvo casado.
Estrato socioeconómico	Clasificación de 0 a 6 según referencia de los servicios.
Genero	Femenino o masculino.
Ocupación	Ama de casa, estudiante, vendedor ambulante o pensionado.
Variables clínicas	
Antecedentes de psicosis	Si el paciente presentó o no antecedentes de psicosis.
Consumo de bebidas alcohólicas	Si el paciente consume o no bebidas alcohólicas.
Consumo de sustancias psicoactivas	Si el paciente consume o no sustancias psicoactivas.
Duración de la enfermedad	Desde el momento de inicio hasta el momento de la evaluación.

Edad de inicio de la enfermedad	La edad reportada en el DIGS.
Estadificación de la evaluación funcional (FAST)	Puntuación de la evaluación funcional.
Número de eventos de gravedad (NEG)	Variable obtenida para este estudio.
“Young Mania Rating Scale” (YMRS)	Puntación obtenida por el paciente en la escala Young
Evaluación del funcionamiento global (GAF)	Puntaje GAF obtenido con información del último mes
“Hamilton Depression Rating Scale” (HDRS)	Puntuación obtenida por el paciente en la escala Hamilton
Terapia electroconvulsiva	Si el paciente tuvo o no terapia electroconvulsiva
Variables cognitivas	
Capacidad intelectual total	Habilidades cognitivas y capacidad intelectual.
Categorías de Wisconsin	Número de categorías correctas identificadas. Evalúa la formación de categorías como componente de la función ejecutiva.
Dígitos cubos CORSI orden directo	Memoria visoespacial a corto plazo.
Dígitos cubos CORSI orden Inverso	Memoria de trabajo y atención.
Evocación de figura compleja del rey	Puntuación por evocación de memoria diferida.
Figura compleja de rey-copia	Puntuación del desarrollo de la copia de la figura del rey. Evalúa el componente perceptivo-motor, atención y memoria visual inmediata.
Figura compleja de rey-tiempo de Copia	Tiempo del desarrollo de la copia de la figura del rey. Evalúa el componente perceptivo-motor, atención y memoria visual inmediata.
Fluidez verbal fonológica	Capacidad de producir habla espontáneamente fluida, sin pausas ni fallos en la búsqueda de palabras.
Fluidez verbal semántica	Capacidad para generar palabras siguiendo una indicación. Evalúa la memoria de trabajo y la memoria semántica.
Memoria de reconocimiento	Rendimiento de la recuperación de información almacenada en la memoria declarativa.
Memoria diferida	Rendimiento en memoria verbal diferida
Memoria Lógica Inmediata Wescheler	Aptitud para recordar información verbal o visual inmediatamente después de ser presentada.
Porcentaje conceptual Wisconsin	Evalúa la habilidad para la resolución conceptual de problemas como componente de la función ejecutiva.
Porcentaje de perseveraciones Wisconsin	Es el número de tarjetas que el sujeto ordena bajo una categoría anterior correcta, a pesar de la retroalimentación negativa del experimentador. Evalúa la perseveración como componente de la función ejecutiva.
Continuos Performance Test (CPT) puntuación directa	Número total de aciertos, no tiene en cuenta los errores de comisión ni de omisión. Puntuación de precisión para medida de atención.
Puntuación total CPT	Verdaderos positivos del total de aciertos. Puntuación de precisión para medida de atención.
TAVEC lista A, primer ensayo	Puntuación de aprendizaje auditivo verbal de las palabras de la lista A, a través del primer ensayo. Evalúa la memoria verbal.
TAVEC lista A, quinto ensayo	Puntuación de aprendizaje auditivo verbal de las palabras de la lista A, a través del quinto ensayo. Evalúa la memoria verbal a partir de la curva de aprendizaje.
TAVEC -Recuerdo inmediato ensayos totales lista A	Es la sumatoria de las palabras correctas registradas en los 5 ensayos. Evalúa la memoria episódica verbal.
TAVEC- recuerdo lista B interferencia	Puntuación de recuerdo de los elementos de la lista B de interferencia. Evalúa la memoria verbal y su susceptibilidad a la interferencia.
TAVEC-% de palabras en región de primacía	Porcentaje de palabras aprendidas de las tres o cuatro primeras palabras.
TAVEC-% de palabras en región de recencia	Porcentaje de palabras aprendidas de las tres o cuatro últimas palabras.
TAVEC-% de palabras en región media	Porcentaje de palabras aprendidas de la región media de la lista de aprendizaje.
TAVEC-Reconocimiento	Número de palabras identificadas correctamente en la lista de reconocimiento. Permite identificar alteraciones en los procesos de codificación.
TAVEC-Recuerdo con claves a corto plazo	Es la valoración de los procesos de codificación / Recuperación del número de palabras registradas a corto plazo en esta prueba.
TAVEC-Recuerdo con claves a largo plazo	Es la valoración de los procesos de codificación / Recuperación del número de palabras registradas a largo plazo en esta prueba.
TAVEC-Recuerdo libre a corto plazo	Número de palabras registradas en la prueba de recuerdo libre a corto plazo.
TAVEC-Recuerdo libre a largo Plazo	Número de palabras registradas en la prueba de recuerdo libre a largo plazo.

TAVEC-Uso de estrategia semántica en lista A	Mide la frecuencia con la que el paciente nombra una palabra correcta de una categoría semántica inmediatamente después de otra palabra correcta de la misma categoría en los cinco ensayos de la lista A.
TAVEC-Uso de estrategia semántica en Lista B	Mide la frecuencia con la que el paciente nombra una palabra correcta de una categoría semántica inmediatamente después de otra palabra correcta de la misma categoría en los cinco ensayos de la lista B.
TAVEC-Uso de estrategia serial en recuerdo a corto plazo	Valoración del número de estrategias seriales implementadas en las pruebas de recuerdo libre a corto plazo. Esta es una medición de que busca recuperar la información previamente codificada y almacenada en la memoria a corto plazo correspondiente a la Lista A de aprendizaje.
TAVEC-Uso de estrategia serial en recuerdo a largo plazo	Valoración del número de estrategias seriales implementadas en las pruebas de recuerdo libre a largo plazo. Esta es una medición de que busca recuperar la información previamente codificada y almacenada en la memoria a largo plazo correspondiente a la Lista A de aprendizaje.
TAVEC-Uso de estrategia serial en lista A	Mide la frecuencia con la que el paciente nombra una palabra correcta inmediatamente después de otra palabra correcta que resulta ser la que le antecede en la lista A.
TAVEC-Uso de estrategia serial en lista B	Mide la frecuencia con la que el paciente nombra una palabra correcta inmediatamente después de otra palabra correcta que resulta ser la que le antecede en la lista B.
Tiempo de evocación de figura compleja del rey	Tiempo de evocación de la figura del rey. Evalúa el componente de memoria visual inmediata por evocación de memoria diferida.
Trail making test parte A	Atención selectiva Coordinación psicomotora Velocidad de procesamiento visual.
Trail making test parte B	Velocidad de procesamiento Flexibilidad cognitiva.
Wisconsin Errores puntuación directa	Cantidad total de errores y fallos de mantenimiento del set en la prueba de Wisconsin.

Continuos Performance Test (CPT), Test de Aprendizaje Verbal de California (TAVEC)

5.3 Características demográficas y clínicas

Datos sociodemográficos:

Para ayudar el ejercicio de interpretación de los resultados, a continuación, se presentan valores los de referencia para la interpretación del tamaño del efecto calculado con los iniciadores d , r , OR (**Tabla 3**) (Cohen, 2013):

Tabla 3

Valores de referencia para la interpretación de los tamaños del efecto.

Indicador	Valores de referencia			
	Muy pequeño	Pequeño	Moderado	Alto
Hedges	< 0.2	0.2 - 0.5	0.5 - 0.8	> 0.8
Rank-biserial correlation	< 0.1	0.1 - 0.3	0.3- 0.5	> 0.5
Odds ratio	< 1.44	1.44 - 2.48	2.48 - 4.27	> 4.27

Al estratificar los pacientes, como se observa en la **Tabla 4**, y comparar los grupos de gravedad no se observaron diferencias significativas en el sexo, nivel socioeconómico, estar soltero, ser pensionado o ser vendedor ambulante. El no haber estado casado y el no ser ama de casa es un factor de protector para presentar gravedad media de TB I; por lo que nuestros pacientes tienen respectivamente 0.35 y 0.3 veces menos probabilidades de tener gravedad baja que tener gravedad media si no han estado casados y si no son amas de casa. Mientras que el no ser estudiantes representa un factor de riesgo importante para presentar gravedad baja de TBI. Por lo que nuestros pacientes tienen 4.31 veces más probabilidad de presentar gravedad baja que tener gravedad media si no son estudiantes. Se obtiene una mediana de edad 52.5 años y 10.5 años de escolaridad en el grupo de gravedad baja y una mediana de edad de 36.5 años y 13 años de escolaridad para el grupo de gravedad media, y la diferencia de edad y escolaridad entre estos dos grupos de gravedad presenta un efecto mediano. El valor p de análisis de varianza en el caso de variables continuas y valor p de independencia en el caso de variables categóricas indican que las observaciones anteriormente mencionadas son en el caso categórico estadísticamente independientes y en el caso continuo presentan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4

Análisis de asociación de riesgo, análisis de varianza de comparación múltiple y análisis de independencia entre variables sociodemográficas y grupos de gravedad de la enfermedad en línea base.

Variable (nivel de referencia)	Gravedad			Odds ratio		Tamaño de efecto ^a	P ^b
	Baja	Media	Alta	Baja:Alta	Baja:Media		
Sexo (Mujer)	40	57	1	6.67 (0.56-80.06)	1.99 (0.92-4.3)	-	0.101
Estado civil (soltero)	28	64	1	0.43 (0.04-5.02)	2.03 (1-4.12)	-	0.055
Estado civil (otro estado civil)	10	7	2	8.4 (0.69-102.08)	0.35 (0.12-0.98)	-	0.007
Ocupación (ama de casa)	21	15	0	0.21 (0.01-4.26)	0.3 (0.14-0.64)	-	0.005
Ocupación (estudiante)	3	21	0	2.02 (0.09-47.4)	4.31 (1.32-14.13)	-	0.021
Ocupación (pensionado)	2	1	0	2.89 (0.11-72.5)	0.33 (0.04-2.61)	-	0.332
Ocupación (activo laboralmente)	13	37	0	0.42 (0.02-8.62)	2.01 (0.96-4.24)	-	0.099
Nivel socioeconómico (bajo)	28	37	2	1.71 (0.15-20.1)	0.59 (0.3-1.17)	-	0.257
Nivel socioeconómico (medio)	24	48	1	0.58 (0.05-6.84)	1.3 (0.66-2.58)	-	0.602
Edad (años)	52.5 (12,6)	36.5 (18.7)	45.1 ± 10.3	-	-	0.210 (0.106-0.359)	0.000
Escolaridad (años)	10.5 (6.0)	13.0 (3.5)	5.0 (3.0)	-	-	0.177 (0.072-0.311)	0.000

Para los Odds Ratio (OR) el nivel de referencia de cada variable es 0.

a Tamaño del efecto para la comparación entre grupos de gravedad baja y media. Para tipo de efecto no paramétrico, el tamaño de efecto es mediano si su coeficiente está entre [0.1-0.3]. Esto indica que, en esas variables concretas, la mediana de la gravedad media difiere de manera moderada a la gravedad baja.

b Valor p de análisis de varianza en el caso de variables continuas y valor p de independencia en el caso de variables categóricas.

Las diferencias estadísticamente significativas entre grupos se muestran en negrita.

Datos sociodemográficos:

Se obtiene una mediana de edad de inicio de la enfermedad de 22 años y 22.5 años de duración de la enfermedad en el grupo de gravedad baja y una mediana de edad de inicio de la enfermedad 19 años y 16.7 años de duración de la enfermedad para el grupo de gravedad media. Para la de edad de inicio y años de duración de la enfermedad la diferencia entre el grupo de gravedad media y gravedad baja presenta un efecto pequeño respectivamente. Además, estas observaciones no presentan interacciones significativas entre ellas (**Tabla 5**).

Tabla 5

Análisis de asociación de riesgo, análisis de varianza de comparación múltiple y análisis de independencia entre características clínicas y grupos de gravedad de la enfermedad en línea base.

Variable	Gravedad			OR		Tamaño de efecto ^a	p ^b
	Baja	Media	Alta	Baja:Alta	Baja:Media		
Terapia electroconvulsiva (No)	49	89	2	8.17 (0.57-117.75)	0.37 (0.06-2.27)	-	0.0685
Antecedentes de psicosis (No)	26	38	1	2 (0.17-23.44)	1.39 (0.7-2.77)	-	0.5992
Consumo de sustancias psicoactivas (No)	39	63	1	6 (0.5-71.73)	1.33 (0.62-2.88)	-	0.2489
HDRS (puntaje)	1.5 (3.6)	2.3 (5.2)	2.6 ± 1.4	-	-	0.0112(7e-04-0.0795)	0.4449
YMRS (puntaje)	0.4 (2.5)	0.5 (2.2)	5.7 ± 9.4	-	-	0.0017(3e-04-0.0685)	0.8823
GAF (puntaje)	80.2 (10.1)	80.5 (14.5)	71.0 ± 9.1	-	-	0.0232(0.0053-0.0792)	0.1862
FAST (puntaje)	22.8 ± 12.4	18 (20)	25.0 ± 23.3	-	-	0.0105(1e-04-0.095)	0.4683
Edad de inicio de la enfermedad (años)	22.0 (16.7)	19 (12)	26.0 ± 6.2	-	-	0.0365(0.0032-0.1276)	0.0708
Duración de la enfermedad (años)	22.5 (23.7)	16.7 (15.5)	19.1 ± 16.0	-	-	0.0625(0.0155-0.1843)	0.0107

Para los Odds Ratio (OR) el nivel de referencia de cada variable es 0.

a Tamaño del efecto para la comparación entre grupos de gravedad baja y media. Para tipo de efecto no paramétrico, el tamaño de efecto es pequeño si su coeficiente es < 0.1 . Esto indica que, en esas variables concretas, la mediana de la gravedad media difiere de manera pequeña a la gravedad baja.

b Valor p de análisis de varianza en el caso de variables continuas y valor p de independencia en el caso de variables categóricas.

Las diferencias estadísticamente significativas entre grupos se muestran en negrita.

5.4 Evaluación cognitiva

Como se observa en la **Tabla 6**, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos de gravedad baja y gravedad media para la capacidad intelectual global (74.82 ± 9.48 frente a 84 ± 12.21), esta diferencia presenta un tamaño de efecto muy pequeño (0.133 ; $IC95\% = 0.053-0.217$).

Para procesos cognitivos como la función ejecutiva se encontraron diferencias estadísticamente significativas con tamaño de efecto pequeño entre los grupos de gravedad baja y media para la fluidez verbal fonológica (26.212 ± 8.763 frente a 34.405 ± 9.182 y tamaño de efecto 0.203 ; $IC95\% = 0.115-0.309$), Categorías de Wisconsin (2.897 ± 1.57 frente a 4.5 (2.333) y tamaño de efecto 0.168 ; $IC95\% = 0.067-0.291$), La puntuación directa de errores por Wisconsin (48.33 ± 15.465 frente a 32 (25) y tamaño de efecto 0.195 ; $IC95\% = 0.094-0.322$), Porcentaje de perseveraciones Wisconsin (42.777 ± 16.944 frente a 62 (27.93) y tamaño de efecto 0.183 ; $IC95\% = 0.080-0.310$), y se observó un tamaño de efecto muy pequeño para el Porcentaje de perseveraciones Wisconsin (18.5 (12.877) frente a 11.867 (12.662) y tamaño de efecto 0.136 ; $IC95\% = 0.062-0.269$).

Con respecto a la función atencional se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con tamaño de efecto alto en los grupos de gravedad baja y gravedad media para el tiempo de copia de la figura compleja de Rey (271.167 (49) frente a 160.223 ± 36.061 y tamaño de efecto 0.513 ; $IC95\% = 0.395-0.631$), esta variable también es medida de la memoria visual inmediata; como medida directa de la atención también se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con tamaño de efecto pequeño entre en los grupos de gravedad baja y gravedad media para la puntuación directa del Continuous Performance Test (CPT) (1.3 (0.696) frente a $1.888 \pm$

0.708 y tamaño de efecto 0.163; IC95%=0.070-0.283) y puntuación total CPT (25.75 (9.75) frente a 34.326 ± 9.095 y tamaño de efecto 0.146; IC95%=0.060-0.267).

La velocidad de procesamiento visual evaluada a mediante el “Trail Making Test” presentó diferencias estadísticamente significativas con tamaño de efecto moderado en los grupos de gravedad baja y gravedad media para sus variables parte A (mediana puntuación de 99.75 y su respectivo rango intercuartílico (48.333) frente a una media de puntuación de 58.262 ± 17.26 minutos; y tamaño de efecto 0.499; IC95%=0.387-0.596) y parte B (211.186 ± 56.975 puntos frente a 109.5 (62), y tamaño de efecto 0.460; IC95%=0.332-0.583).

En los sistemas de memoria, para la memoria diferida o a largo plazo se encontraron diferencias estadísticamente significativas con tamaño de efecto pequeño en los grupos de gravedad baja y gravedad media para la variable copia de la figura compleja de Rey (29.75 (6.854) frente a 33.667 (3), y tamaño de efecto 0.2119; IC95%=0.0888,0.3456), evocación de figura compleja del rey (10.125 (7.312) frente a 18.604 ± 6.053 , y tamaño de efecto 0.281; IC95%=0.144-0.425), y con tamaño de efecto muy pequeño entre los grupos de gravedad baja y gravedad media para la variable memoria diferida (8.203 ± 2.843 frente a 10.211 ± 3.021 , y tamaño de efecto 0.091; IC95%=0.025-0.167).

Para la memoria declarativa, como parte de la memoria a largo plazo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con tamaño de efecto muy pequeño en los grupos de gravedad baja y gravedad media para la variable memoria de reconocimiento (mediana de puntaje= 16.667 (rango intercuartílico=3.833) frente a 16.167 ± 1.258 , y tamaño de efecto 0.072; IC95%=0.021-0.169). Para la memoria episódica, subdivisión de la memoria declarativa, a su vez se encontraron diferencias estadísticamente significativas con tamaño de efecto muy pequeño en los grupos de gravedad baja y gravedad media para variables que evalúan la memoria episódica verbal como TAVEC lista A primer ensayo (5.5 (2.042) frente a 6.385 ± 1.899 y tamaño de efecto 0.055; IC95%=0.009-0.141), TAVEC lista A quinto ensayo (10.478 ± 2.365 frente a 12.278 ± 2.362 y tamaño de efecto 0.125; IC95%=0.047-0.207), TAVEC -Recuerdo inmediato ensayos totales lista A (43.59 ± 9.548 frente a 50.205 ± 10.43 y tamaño de efecto 0.089; IC95%=0.023-0.164), memoria lógica inmediata Wescheler (9.303 ± 2.642 frente a 11.044 ± 3.056 , y tamaño de efecto 0.073; IC95%=0.014-0.144), y TAVEC- recuerdo lista B interferencia la cual evalúa la susceptibilidad a la interferencia de la memoria episódica verbal (4.5 (2.042) frente a 5.236 ± 1.716 y tamaño de efecto 0.073; IC95%=0.032-0.161). Para el proceso de codificación y recuperación de

la memoria episódica se encontraron diferencias estadísticamente significativas con tamaño de efecto muy pequeño entre en los grupos de gravedad baja y gravedad media para TAVEC-Uso de estrategia semántica en lista A (12.157 ± 6.27 frente a 15 (10.25), y tamaño de efecto 0.044; IC95%=0.011-0.151), TAVEC-Uso de estrategia semántica en Lista B (0.5 (0.667) frente a 1 (0.833), y tamaño de efecto 0.053; IC95%=0.009-0.148), TAVEC-Recuerdo con claves a corto plazo (9.987 ± 2.735 frente a 12 (3.583), y tamaño de efecto 0.097; IC95%=0.030-0.208), TAVEC-Recuerdo con claves a largo plazo (10.071 ± 2.931 frente a 12.333 (3.583), y tamaño de efecto 0.091; IC95%=0.025-0.217), y con tamaño de efecto pequeño entre en los grupos de gravedad baja y gravedad media para TAVEC-Recuerdo libre a corto plazo (8.5 ± 2.714 frente a 10.518 ± 2.92 , y tamaño de efecto 0.108; IC95%=0.035-0.187), TAVEC-Recuerdo libre a Largo Plazo (9.311 ± 2.903 frente a 11.5 (3.833), y tamaño de efecto 0.131; IC95%=0.054-0.250). Para la evaluación del proceso de recuperación de memoria episódica se encontraron diferencias estadísticamente significativas con tamaño de efecto muy pequeño entre en los grupos de gravedad baja y gravedad media para TAVEC-Reconocimiento (14.667 (1.167) frente a 15 (2), y tamaño de efecto 0.049; IC95%=0.007-0.144), y TAVEC-% de palabras en región de recencia (26.642 (7.03) frente a 25.521 ± 4.963 , y tamaño de efecto 0.047; IC95%=0.005-0.153).

Para la memoria a corto plazo o memoria de trabajo se encontraron diferencias estadísticamente significativas con tamaño de efecto muy pequeño en los grupos de gravedad baja y gravedad media para la variable fluidez verbal semántica (28.782 ± 5.842 frente a 33.797 ± 5.938 , y tamaño de efecto 0.160; IC95%=0.073-0.247), dígitos cubos CORSI orden directo (5.667 ± 1.432 frente a 6.791 ± 1.292 , y tamaño de efecto 0.128; IC95%=0.049-0.211), y con tamaño de efecto pequeño en los grupos de gravedad baja y gravedad media para dígitos Cubos CORSI Orden Inverso (4.304 ± 1.404 frente a 5.5 (2), y tamaño de efecto 0.232; IC95%=0.125-0.372), la cual también evalúa función atencional.

Tabla 6

Análisis de tamaño de efecto y análisis de varianza de comparación múltiple entre características cognitivas y grupos de gravedad de la enfermedad.

Variable	Gravedad			Tamaño de efecto ^a	P ^b
	Baja	Media	Alta		
Capacidad Intelectual total	74.8 \pm 9.5	84.0 \pm 12.2	70.7 \pm 3.8	0.133 (0.053-0.217)	0.000
Trail making test parte A	99.7 (48.3)	58.3 \pm 17.3	111.8 \pm 18.4	0.499 (0.387-0.596)	0.000

Trail making test parte B	211.2 ± 57.0	109.5 (62.0)	395.8 ± 28.3	0.460 (0.332-0.583)	0.000
TAVEC lista A, primer ensayo	5.5 (2.0)	6.4 ± 1.9	5.5 ± 0.5	0.055 (0.009-0.141)	0.018
TAVEC lista A, quinto ensayo	10.5 ± 2.4	12.3 ± 2.4	8.9 ± 3.0	0.125 (0.047-0.207)	0.000
TAVEC -Recuerdo inmediato ensayos totales lista A	43.6 ± 9.5	50.2 ± 10.4	39.1 ± 12.8	0.089 (0.023-0.164)	0.001
TAVEC- recuerdo lista B interferencia	4.5 (2.0)	5.2 ± 1.7	3.2 ± 0.8	0.073 (0.032-0.161)	0.005
TAVEC-% de palabras en región de primacía	28.7 ± 7.0	28.7 (5.7)	35.5 ± 8.9	0.016 (9e-04-0.070)	0.306
TAVEC-% de palabras en región media	44.8 ± 8.4	45.5 (7.6)	33.9 ± 11.9	0.020 (0.002-0.076)	0.232
TAVEC-% de palabras en región de recencia	26.6 (7.0)	25.5 ± 5.0	30.6 ± 4.4	0.047 (0.005-0.153)	0.034
TAVEC-Recuerdo libre a corto plazo	8.5 ± 2.7	10.5 ± 2.9	6.8 ± 3.7	0.108 (0.035-0.187)	0.000
TAVEC-Recuerdo libre a Largo Plazo	9.3 ± 2.9	11.5 (3.8)	7.3 ± 3.2	0.131 (0.054-0.250)	0.000
TAVEC-Recuerdo con claves a corto plazo	10.0 ± 2.7	12.0 (3.6)	8.8 ± 3.7	0.097 (0.030-0.208)	0.001
TAVEC-Recuerdo con claves a largo plazo	10.1 ± 2.9	12.3 (3.6)	8.8 ± 4.0	0.091 (0.025-0.217)	0.001
TAVEC-Uso de estrategia serial en lista A	6.4 ± 2.1	6.7 (3.5)	5.1 ± 1.2	0.018 (0.001-0.076)	0.261
TAVEC-Uso de estrategia serial en lista B	0.7 (0.5)	0.5 (0.7)	0.3 (0.5)	0.0187(0.002-0.078)	0.259
TAVEC-Uso de estrategia serial en recuerdo a corto plazo	0.8 (0.7)	1 (1)	0.3 (0.5)	0.015 (0.001-0.071)	0.338
TAVEC-Uso de estrategia serial en recuerdo a largo plazo	0.5 (1)	0.5 (0.7)	0.2 (0.4)	0.013 (0.001-0.064)	0.393
TAVEC-Uso de estrategia semántica en lista A	12.2 ± 6.3	15 (10.2)	10.1 ± 11.5	0.044 (0.011-0.151)	0.040
TAVEC-Uso de estrategia semántica en Lista B	0.5 (0.7)	1 (0.8)	0.7 (0.3)	0.053 (0.009-0.148)	0.021
TAVEC-Reconocimiento	14.7 (1.7)	15 (2)	14,4 (0.8)	0.049 (0.007-0.144)	0.028
Dígitos cubos CORSI orden directo	5.7 ± 1.4	6.8 ± 1.3	6.7 ± 1.3	0.128 (0.049-0.211)	0.000
Dígitos Cubos CORSI Orden Inverso	4.3 ± 1.4	5.5 (2)	5.9 ± 1.5	0.232 (0.125-0.372)	0.000
Memoria Lógica Inmediata Wescheler	9.3 ± 2.6	11.0 ± 3.1	8.3 ± 0.7	0.073 (0.014-0.144)	0.002
Memoria diferida	8.2 ± 2.8	10.2 ± 3.0	7.6 ± 1.2	0.091 (0.025-0.167)	0.000
Memoria de reconocimiento	16.7 (3.8)	18.5 (3.9)	16.2 ± 1.3	0.072 (0.021-0.169)	0.006
Fluidez verbal semántica	28.8 ± 5.8	33.8 ± 5.9	23.8 ± 3.0	0.160 (0.073-0.247)	0.000
Fluidez verbal fonológica	26.2 ± 8.8	34.4 ± 9.2	14 (3.7)	0.203 (0.115-0.309)	0.000
Figura compleja de Rey Copia	29.7 (6.8)	33.667 (3)	29.1 ± 3.8	0.2119(0.0888,0.3456)	0.000
Figura compleja de Rey Tiempo de Copia	271.2 (49)	160.2 ± 36.1	352.7 ± 192.7	0.513 (0.395-0.631)	0.000
Evocación de figura compleja del rey	10.1 (7.3)	18.6 ± 6.1	10.7 ± 1.3	0.281 (0.144-0.425)	0.000
Tiempo de evocación de figura compleja del rey	129.8 (105.2)	119 (45.75)	184.2 ± 75.3	0.034 (0.001-0.118)	0.082

Wisconsin errores puntuación directa	48.3 ± 15.5	32 (25)	65.7 ± 12.0	0.195 (0.094-0.322)	0.000
Categorías de Wisconsin	2.9 ± 1.6	4.5 (2.3)	2.0 ± 1.3	0.168 (0.067-0.291)	0.000
Porcentaje de perseveraciones Wisconsin	18.5 (12.7)	11.9 (12.7)	25.8 ± 9.4	0.136 (0.062-0.269)	0.000
Porcentaje conceptual Wisconsin	42.8 ± 16.9	62 (27.9)	31.5 ± 15.3	0.183 (0.080-0.310)	0.000
CPT puntuación directa	1.3 (0.696)	1.9 ± 0.7	1.1 ± 0.2	0.163 (0.070-0.283)	0.000
Puntuación total CPT	25.75 (9.75)	34.3 ± 9.1	21.5 ± 1.8	0.146 (0.060-0.267)	0.000

a Tamaño del efecto para la comparación entre grupos de gravedad baja y media. Para tipo de efecto paramétrico, el tamaño de efecto puede ser pequeño (<0.2), mediano ((0.2-0.5)), moderado ([0.5-0.8)), alto (>0.8). Para tipo de efecto no paramétrico, el tamaño de efecto puede ser pequeño (<0.1), mediano (0.1-0.3), moderado (0.3- 0.5), alto (>0.5).

b Valor p de análisis de varianza en el caso de variables continuas.

Las diferencias estadísticamente significativas entre grupos se muestran en negrita.

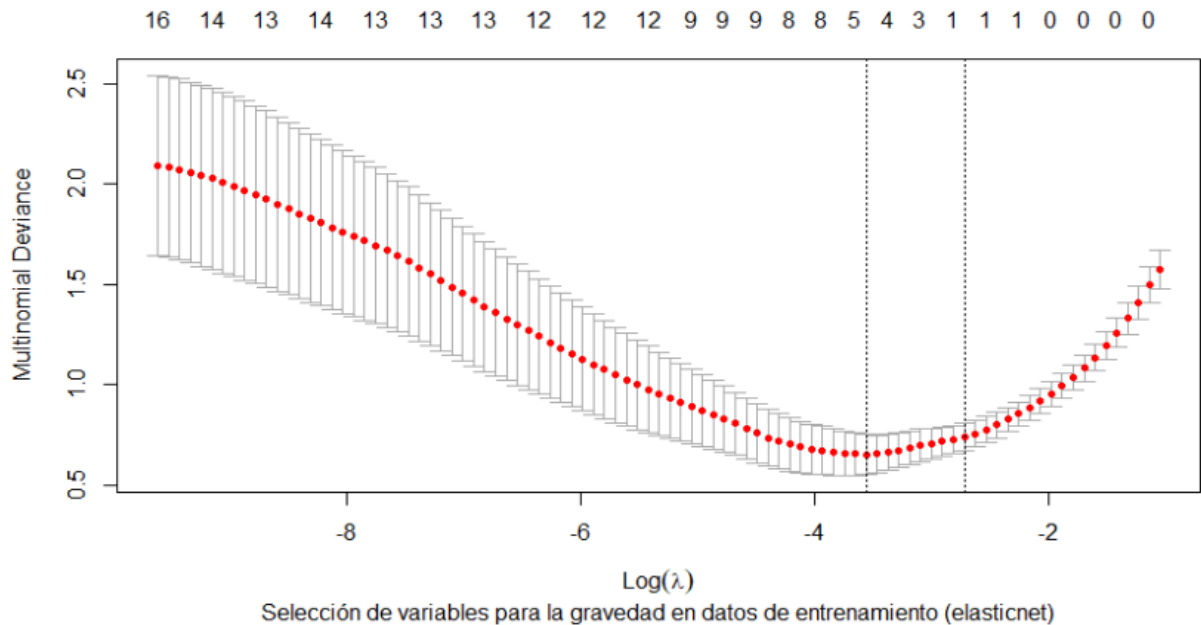
5.5 Evaluación cognitiva

Selección de variables:

Utilizando la regularización de parámetros de “elastic net” y con los datos de entrenamiento (70%) se buscó que los coeficientes del modelo tendieran a cero, reduciendo varianza, disminuyendo el efecto de la correlación entre las variables predictoras y reduciendo la influencia en el modelo de los predictores menos relevantes (**Figura 4**). Las once variables seleccionadas mediante “elastic net” fueron TAVEC-% de palabras en región media (TAVEC_%_med), Dígitos Cubos CORSI Orden Inverso (WMSIII_I), Género (Gen1), Ama de casa (ocu1), Trail making test parte A (TMT_A), Trail Making Test parte B (TMT_B), TAVEC-% de palabras en región de recencia (TAVEC_%_rec), Copia de figura compleja de Rey (F_REY_CP), Figura compleja de Rey (F_REY_TCP), Wisconsin errores puntuación directa (WCST_ERR) y Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS).

Figura 4

Valores para la regularización por “ElasticNet”.



Nota. Los puntos rojos representan la desviación multinomial para cada valor de $\log(\lambda)$, la barra superior e inferior de cada punto denotan la desviación multinomial más o menos su desviación estándar.

5.6 Ajuste del modelo final

Entrenamiento:

Dado que el modelo de clasificación cuenta con muestra desbalanceada, ya que para el nivel de gravedad alta se cuenta solo con 3 individuos, entonces el modelo se corre con pesos asignados para cada nivel de gravedad. Estos pesos por nivel es el inverso de la proporción de cada grupo en la muestra. De esta manera se busca obtener mejores estimaciones para el modelo. Empleando el modelo de clasificación “random forest” se obtuvo un árbol de decisión para predecir el curso del TB I en términos de gravedad baja, media o alta. Este modelo incluye seis variables cognitivas como predictores (**Figura 4**): Estos predictores son medidas para el deterioro cognitivo (Dígitos Cubos CORSI Orden Inverso (WMSIII_I), Wisconsin errores puntuación directa (WCST_ERR), Tiempo de copia de la figura compleja de Rey (F_REY_TCP), Trail making test parte A (TMT_A), Trail Making Test parte B (TMT_B) y TAVEC-% de palabras en región de recencia (TAVEC_%_rec)). El árbol contiene nodos de decisión, la cual depende de la variable que contenga y su regla asociada. Si para un determinado paciente se cumple un determinado valor del nodo, se

continúa al siguiente nodo de decisión correspondiente hasta llegar al nodo terminal en el que se obtiene una clasificación de gravedad. Para guiar la lectura del modelo de clasificación “random forest” a través de su árbol de decisión, tomemos como ejemplo un paciente con TB I de nuestra cohorte de pacientes para pronosticar su nivel de gravedad. Iniciamos el recorrido del paciente en el primer nodo. Si el individuo en este primer nodo de transición para la variable *wisconsin* errores puntuación directa obtuvo una puntuación menor a 4.83 pasa al camino del lado derecho, el cual lo lleva al nodo de transición de *Dígitos Cubos CORSI Orden Inverso*. Si en ese nodo de transición su puntuación fue menor a 58.5, entonces continúa por el camino del lado derecho; este lo lleva al siguiente nodo de transición de *TAVEC-% de palabras en región de recencia*. Si en este nodo el puntaje fue mayor a 31.01, entonces pasa al nodo terminal que lo asigna en clasificación de gravedad baja, la cual corresponde a la decisión de clasificación final. El modelo de clasificación RF construido con las variables seleccionadas por “elastic net”, dio como resultado para el testeo: sensibilidad=0.77 para la gravedad baja, sensibilidad=0.92 para la gravedad media y no mostró sensibilidad para la gravedad Alta (**Tabla 7**).

Al observar el modelo final (**Figura 7**) en esta misma comparación entre gravedad baja y media, el funcionamiento cognitivo del grupo de gravedad baja se caracterizó por presentar menor disfunción ejecutiva con pequeñas diferencias entre grupos, mayor deterioro de la función atencional, menor velocidad de procesamiento, menor habilidad visuoespacial, mayor alteración de la memoria a largo plazo, pequeñas diferencias en la memoria declarativa y memoria episódica verbal, procesos de codificación y recuperación, memoria directa y memoria de trabajo con diferencias muy pequeñas entre los grupos. Las variables que caracterizaron la gravedad alta, dado al pequeño tamaño de individuos en esta clasificación, no presentaron significancia estadística en los análisis bivariados. Sin embargo, sus resultados son coherentes con los resultados obtenidos para los grupos de gravedad baja y media.

Observamos (**Tabla 7, Figura 5**) el rendimiento del modelo de entrenamiento basado en 10 árboles de decisión para cada grupo de clasificación. Para la clasificación de gravedad baja se obtuvo una exactitud equilibrada de 0.84, para la gravedad media se obtuvo una exactitud equilibrada de 0.88 y para la gravedad alta se obtuvo una exactitud equilibrada de 0.49, pero para este último no se obtuvo un buen desempeño. Observamos como la selección de los predictores cognitivos y clínicos condujo a un AUC de 0.983 para la gravedad baja, AUC de 0.981 para la

gravedad media y no se presenta AUC para la gravedad alta dado al desbalance de la muestra (**Figura 6**).

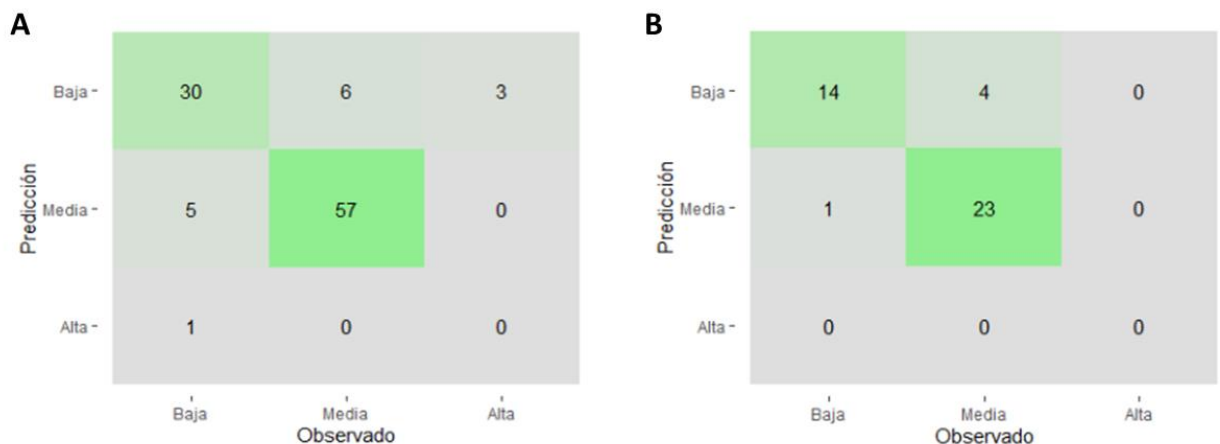
Tabla 7

Indicadores de desempeño del modelo en entrenamiento y testeo.

Gravedad	Entrenamiento del modelo					Exactitud equilibrada
	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	Exhaustividad	F1	
Baja	0.77	0.90	0.83	0.77	0.8	0.84
Media	0.92	0.85	0.90	0.92	0.91	0.88
Alta	0	0.97	0	0	-	0.49
Gravedad	Testeo del modelo					Exactitud equilibrada
	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	Exhaustividad	F1	
Baja	0.93	0.85	0.78	0.93	0.85	0.89
Media	0.85	0.93	0.96	0.85	0.90	0.89
Alta	-	1.00	-	-	-	-

Figura 5

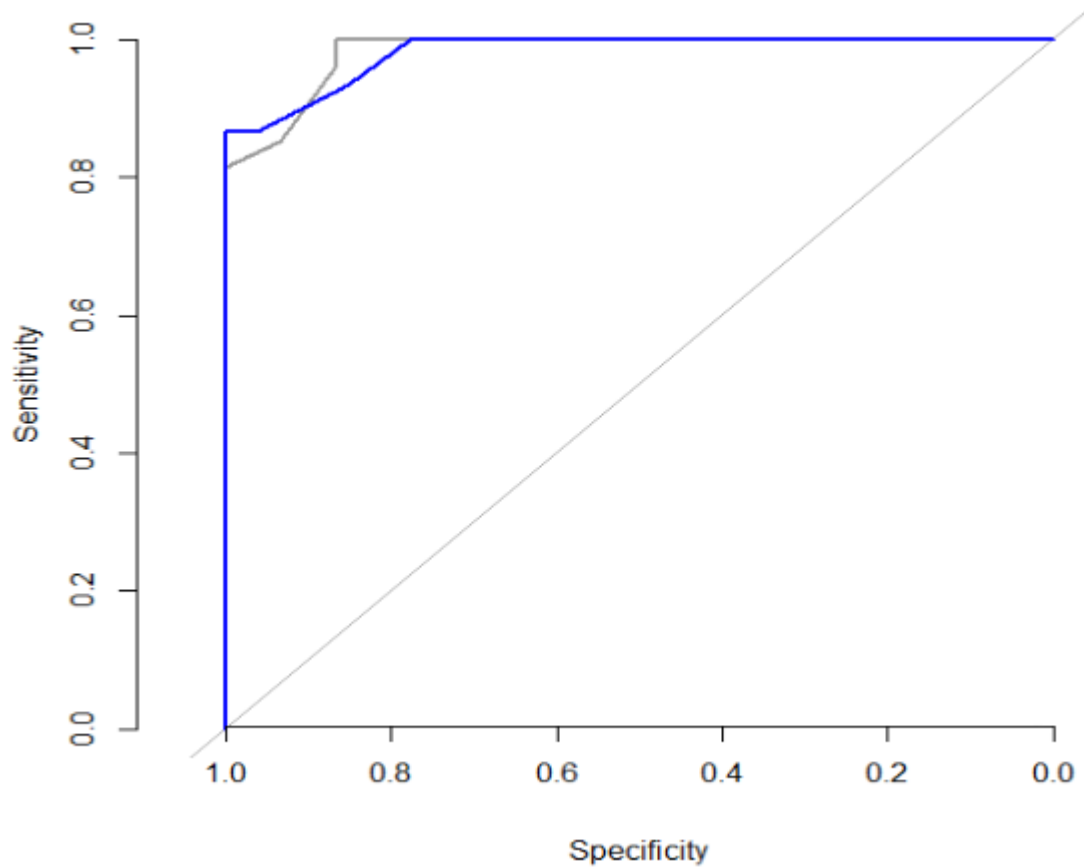
Tabla de confusión para los datos de entrenamiento y testeo.



Nota. A) Entrenamiento (102/146; 70%). B) Testeo (44/146; 30%). Se observa el buen rendimiento del modelo para clasificar niveles de gravedad media y baja para nuestros pacientes con trastorno bipolar tipo I. El nivel de gravedad alta no tiene un buen rendimiento dado al desbalance de la muestra.

Figura 6

Curva de características operativas del receptor o curva "ROC" y diagrama del área bajo la curva (AUC) para el modelo que incluye doce predictores de deterioro cognitivo y un predictor clínico para predecir el curso para el trastorno bipolar tipo I [N=146 pacientes].

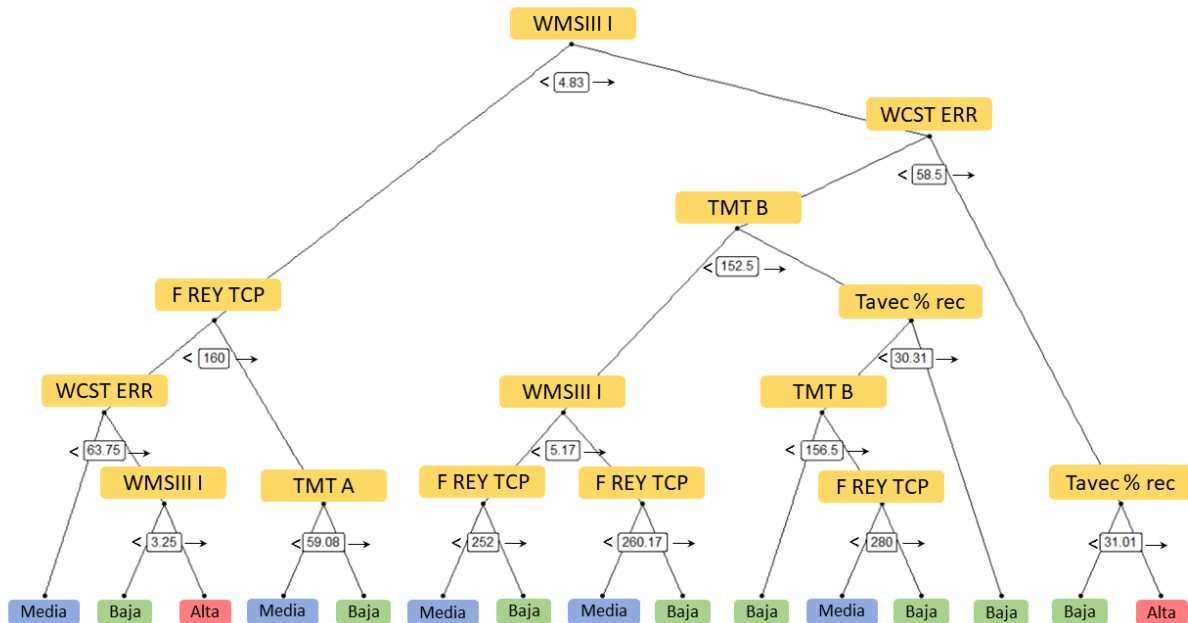


Nota. En la figura, la línea gris corresponde a la curva para la categoría de gravedad baja, AUC correspondiente de 0.983. La línea azul corresponde a la curva para la categoría de gravedad media, AUC correspondiente de 0.981. No se representa la categoría de gravedad alta dado al desbalance de la muestra.

Figura 7

Modelo de clasificación "random forest" como resultado para la predicción de gravedad baja,

media o alta en la cohorte de pacientes con trastorno bipolar tipo I, a partir de variables predictoras.



Nota. El árbol está compuesto por nodos de transición dicotómica correspondiente a las variables predictoras seleccionadas por el modelo, resaltadas en color amarillo; y por nodos terminales que indican el nivel de gravedad baja (verde), media (azul) y alta (roja).

6 Análisis, discusión e interpretación de resultados

En el presente estudio se evaluó e identificó el curso temporal de variables clínicas y cognitivas en una muestra de pacientes adultos con trastorno bipolar tipo I, con las cuales se desarrolló un modelo predictivo de la gravedad clínica media y baja para esta enfermedad. La selección de variables realizada con “elastic net” y posteriormente incluidas en el modelo “random forest” incluyeron algunas de las variables relacionadas con dominios específicos reportados anteriormente por otros estudios como la velocidad de procesamiento y atención (Bora, 2018; İlhan & Şentürk Cankorur, 2015; Sparding et al., 2017), de igual manera, el número de episodios maníacos, número de episodios depresivos, número de hospitalizaciones y tiempo de duración de la enfermedad, son descritas por diferentes estudios como posibles determinantes de la trayectoria del deterioro funcional grave (Godin et al., 2020; Goldstein et al., 2022; Lin et al., 2020; Salvatore et al., 2014), pero estas se integraron para la construcción de una sola variable de interés clínico denominada número de eventos de gravedad. No se incluyó la relación de la respuesta al tratamiento, debido a que los datos recolectados no fueron suficientes para incluir variables del tipo de tratamiento, dosis usadas, adherencia a tratamiento y duración del tratamiento. En nuestros resultados se observaron 3 grupos de clasificación de gravedad con diferentes proporciones de individuos: gravedad baja (35,62%), gravedad media (62,33%) y gravedad alta (2,05%). De acuerdo con lo que se espera del desarrollo de modelos de predicción del curso del trastorno bipolar, en el cual su psicopatología tiene un comportamiento predecible estratificado (Salvatore et al., 2014), se identifica una etapa de riesgo o gravedad baja, seguido de un pródromo o gravedad media que puede ser progresivo a gravedad alta. En la **Tabla 7**, con respecto al desempeño del testeado del modelo obtenemos una mejor sensibilidad (92 %) para la pérdida de gravedad media que gravedad baja, pero para esta última se obtuvo mejor especificidad (90%). Estos dos niveles de clasificación obtuvieron por tanto un desempeño similar, pero las diferencias en la sensibilidad se explicarían por el peso de predictores del dominio atencional y velocidad de procesamiento, es decir por su mayor compromiso cognitivo, lo cual ha sido observado en modelos de estratificación desarrollados con datos transversales, en los que una mayor duración de la enfermedad, el funcionamiento cognitivo, resistencia a la medicación y la presencia de comorbilidades son predictores importantes para etapas avanzadas de la enfermedad (van der Markt et al., 2022).

Para este estudio las variables cognitivas presentaron mayor contribución en el modelo de estratificación que las variables clínicas, esto posiblemente se debe a que los pequeños efectos de las variables clínicas conducen a baja selección en modelos lineales, en este caso realizada utilizando “Elastic Net”, además la heterogeneidad de los perfiles cognitivos recibe contribución significativa de predictores como el número de hospitalizaciones (Rabelo-da-Ponte et al., 2022). Además, se ha reportado que las alteraciones estructurales y funcionales a nivel neuroanatómico contribuyen a la heterogeneidad cognitiva observada en TB, siendo relevantes para el resultado funcional las áreas de atención, velocidad de procesamiento y memoria (Bearden et al., 2010). Posteriormente se observó que al realizar el modelo RF, no se presentó contribución de las variables clínicas, posiblemente a que el modelo se sesga a tamaños de efecto más grandes. Nuestros resultados dan cuenta de la capacidad de las variables cognitivas para la generación de modelos predictivos, específicamente en la estratificación de variables respuesta para la gravedad clínica del trastorno bipolar tipo I. Pero se evidencia también la necesidad de incluir fenotipos clínicos homogéneos, ya que la naturaleza del trastorno bipolar involucra complejidad genética, complejidad en la influencia de la relación ambiente-gen-fenotipo, la variación del fenotipo entre individuos y la estabilidad del fenotipo en la población. Una posible hipótesis que mejoraría la infrarrepresentación de variables clínicas podría ser que la inclusión de pacientes pertenecientes a un aislado genético permite la subdivisión por rangos de carga poligénica, generando una baja variabilidad fenotípica para la muestra de pacientes en estudio. Este tipo de poblaciones, debido al bajo grado de fluctuación aleatoria de frecuencia y heterogeneidad alélica, es más proclive a presentar variantes comunes de baja frecuencia y raras de baja penetrancia (Bomba et al., 2017). No obstante, un análisis de la contribución de variantes comunes y raras desarrollado en una muestra pequeña de poblaciones aisladas de Colombia y Costa Rica, realizado por genotipificación de polimorfismos de nucleótido único (SNPs, por sus siglas en inglés) en matrices y por secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) de individuos con TB I, indica la posible influencia de variantes raras y comunes con efectos pequeños a moderados (Sul et al., 2020). Diferentes enfoques de análisis genéticos se están desarrollando con el fin de contribuir a la descripción de la arquitectura del trastorno bipolar (X. Chen et al., 2018; Kennedy et al., 2015; Toma et al., 2018). Por consiguiente y retomando la hipótesis anterior, se evidencia que el riesgo genético TB puede estar influenciado por variantes de baja frecuencia y penetrancia. Estos

hallazgos por lo tanto respaldan la hipótesis de subdivisión de los pacientes por su carga poligénica para contar con baja variabilidad fenotípica total.

Aunque en nuestra cohorte se incluyen algunos sujetos pertenecientes a esta población, para futuros trabajos, una buena opción sería incluir casos de TB I seleccionados en este aislado genético paisa, en los cuales se puede incluir el siguiente criterio de inclusión: Pacientes con trastorno bipolar tipo I dos o más bisabuelos con apellidos Paisas. No podemos estar seguros del impacto de este trasfondo genético en nuestro proyecto, pero los reportes de literatura disponibles sugieren que: 1) Los loci de variantes genéticas de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) más comunes, probablemente se replican en los Paisas, dada su ascendencia europea predominante, como se ha observado para los trastornos no psiquiátricos (Leslie et al., 2016). Lo que posibilitaría refinar el modelo tras la inclusión de pacientes con TB I en función de sus cargas poligénicas. 2) Algunos locus étnicos específicos en TB I podrían estar compartidos con otras poblaciones hispanas y, por lo tanto, pueden tener un impacto importante en los hispanos de Estados Unidos (Fejerman et al., 2014). 3) La homogeneidad cultural Paisa puede reducir los efectos de los factores de confusión en nuestros análisis como es sesgo observado para las variables clínicas.

Como perspectivas futuras derivadas de este trabajo, la inclusión de marcadores genéticos específicos para la población paisa, al igual que la inclusión de variables de imagenología asociadas a posibles cambios anatómicos y funcionales, podrían ser una alternativa para mejorar la utilidad clínica del modelo aquí desarrollado. Este enfoque podría contribuir a la toma de decisiones clínicas de manera más precisa ante el aumento y/o disminución de síntomas.

Hemos identificado varias limitaciones en este trabajo. Los pacientes en nuestra cohorte continuaron asistiendo a consulta psiquiátrica y por tanto recibiendo su tratamiento farmacológico estándar; esto puede sesgar nuestras observaciones del curso temporal de la enfermedad, ya que la medicación como por ejemplo el uso Litio, puede disminuir el impacto en el funcionamiento cognitivo que genera la enfermedad (Dias et al., 2012; Díaz Ortiz et al., 2022; Ebeid et al., 2021; Laidi & Houenou, 2016; Xu et al., 2020). En esta cohorte de pacientes con trastorno bipolar tipo I hubo datos faltantes para algunos individuos debido a que algunos pacientes no completaban la totalidad de las evaluaciones; reflejo de esto se observa en la **Figura 2**, donde algunas trayectorias de la variable NEG se interrumpen antes de llegar al tiempo 3, además se incluyeron pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, lo cual podría estar generando efecto de cohorte. De igual

manera el pequeño tamaño de nuestra muestra (n=146) puede estar sobre ajustando la predicción de nuestro modelo a pesar de contar con penalización de “elastic net” en pasos previos a la construcción del modelo final; es por esto que para determinar la utilidad clínica de este modelo se requiere su validación y replicación en una población diferente (de Jong et al., 2019; Martin et al., 2021; Steyerberg et al., 2004). Futuros estudios deben ampliar el espectro de datos clínicos incluyendo información de respuesta y adherencia a la medicación, incluir como criterio de inclusión individuos con un rango específico de años con la enfermedad para evitar sesgo de cohorte, así como marcadores genéticos y cambios neuroanatómicos y funcionales para generar modelos de predicción de mayor utilidad clínica y así conducir el manejo clínico a intervenciones más personalizadas y efectivas.

7 Conclusiones

En conclusión, la construcción de la variable número de eventos de gravedad permitió estratificar pacientes con trastorno bipolar tipo I para luego seleccionar los mejores predictores clínicos y cognitivos a través de un modelo de regresión lineal “Elastic Net” que controla la colinealidad para luego llevar al buen desempeño del modelo aprendizaje automático de entrenamiento y testeo. Las variables cognitivas explicaron en mayor proporción el modelo de predicción de gravedad en el trastorno bipolar tipo I. Los trabajos futuros deben considerar la complejidad de los fenotipos clínicos a evaluar e incluir variables que permitan explorar la relación de estos fenotipos con la complejidad genética, el efecto del ambiente, la variación y estabilidad del fenotipo en la población objeto de estudio, incluir variables de respuesta al tratamiento farmacológico y de cambios estructurales y funcionales obtenidos por neuroimagen. La integración de datos clínicos y disfunción cognitiva permitieron generar un modelo de predicción de gravedad clasificada en 3 niveles (baja, media y alta). Definir criterios de inclusión para pacientes con TB I pertenecientes a la población paisa puede ser una interesante estrategia abordar la complejidad genética en función de sus cargas poligénicas y su relación con los fenotipos clínicos, observar resultados con posibles correlatos en otras poblaciones con similar componente genético de ancestría, y reducir factores de confusión generados por la heterogeneidad fenotípica y genética del trastorno bipolar tipo-I.

8 Reclamo de originalidad

Este trabajo de grado explora e informa sobre el curso del trastorno bipolar tipo I en una cohorte de pacientes con TB I, estudiada durante 9-10 años por el grupo de investigación en psiquiatría de la Universidad de Antioquia; siendo el primer estudio con estas características de exploración. Aquí se desarrolló un modelo predictivo del curso del trastorno bipolar tipo I, que estratificó los pacientes en función de su gravedad a partir de la integración de variables clínicas y de desempeño cognitivo; siendo la inclusión de la variable número de eventos de gravedad un factor original que permitió observar la relación entre variables clínicas y cognitivas. Este trabajo aporta pruebas concluyentes de que principalmente el deterioro cognitivo juega un rol determinante en la gravedad clínica del trastorno bipolar tipo-I, siendo esta gravedad definida y modelada con buen desempeño en el árbol de decisión obtenido.

Referencias

- Alberch, P. (1991). From genes to phenotype: dynamical systems and evolvability. *Genetica*, 84(1), 5–11.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. American Psychiatric Association.
- Apiquian, R., Péez, F., Tapia, R. O., Fresáan, A., Vallejo, G., & Nicolini, H. (1997). Validez y confiabilidad de la Escala para la Evaluación de la Manía. *Salud Mental*, 20, 23–29.
- Arvilommi, P., Suominen, K., Mantere, O., Valtonen, H., Leppämäki, S., & Isometsä, E. (2015). Predictors of long-term work disability among patients with type I and II bipolar disorder: a prospective 18-month follow-up study. *Bipolar Disorders*, 17(8), 821–835.
- Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (n.d.).
- Baldessarini, R. J., Bolzani, L., Cruz, N., Jones, P. B., Lai, M., Lepri, B., Perez, J., Salvatore, P., Tohen, M., Tondo, L., & Vieta, E. (2010). Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *Journal of Affective Disorders*, 121(1–2), 143–146.
- Baune, B. T., & Malhi, G. S. (2015). A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17 Suppl 2, 41–55.
- Bearden, C. E., Woogen, M., & Glahn, D. C. (2010). Neurocognitive and neuroimaging predictors of clinical outcome in bipolar disorder. *Current Psychiatry Reports*, 12(6), 499–504.
- Benedet, M., & Alejandre, M. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*.
- Berk, M., Post, R., Ratheesh, A., Gliddon, E., Singh, A., Vieta, E., Carvalho, A. F., Ashton, M. M., Berk, L., Cotton, S. M., McGorry, P. D., Fernandes, B. S., Yatham, L. N., & Dodd, S. (2017). Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(3), 236–244.
- Bomba, L., Walter, K., & Soranzo, N. (2017). The impact of rare and low-frequency genetic variants in common disease. *Genome Biology*, 18(1), 77.
- Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 229, 125–134.
- Brady, R. O., Jr, McCarthy, J. M., Prescott, A. P., Jensen, J. E., Cooper, A. J., Cohen, B. M., Renshaw, P. F., & Ongür, D. (2013). Brain gamma-aminobutyric acid (GABA) abnormalities in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 15(4), 434–439.
- Bystritsky, A., Nierenberg, A. A., Feusner, J. D., & Rabinovich, M. (2012). Computational non-linear dynamical psychiatry: a new methodological paradigm for diagnosis and course of illness. *Journal of Psychiatric Research*, 46(4), 428–435.
- Chen, D. T., Jiang, X., Akula, N., Shugart, Y. Y., Wendland, J. R., Steele, C. J. M., Kassem, L., Park, J.-H., Chatterjee, N., Jamain, S., Cheng, A., Leboyer, M., Muglia, P., Schulze, T. G., Cichon, S., Nöthen, M. M., Rietschel, M., BiGS, McMahon, F. J., ... Strauss, J. (2013).

- Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(2), 195–205.
- Chen, X., Long, F., Cai, B., Chen, X., & Chen, G. (2018). A novel relationship for schizophrenia, bipolar and major depressive disorder Part 3: Evidence from chromosome 3 high density association screen. *The Journal of Comparative Neurology*, 526(1), 59–79.
- Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J. M., Banús, S., & Salamero, M. (2002). Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Medicina clinica*, 119(10), 366–371.
- CorsiPM. (1972). *Human memory and the medial temporal region of the brain* [Doctoral dissertation]. Montreal:McGillUniversity.
- de Jong, V. M. T., Eijkemans, M. J. C., van Calster, B., Timmerman, D., Moons, K. G. M., Steyerberg, E. W., & van Smeden, M. (2019). Sample size considerations and predictive performance of multinomial logistic prediction models. *Statistics in Medicine*, 38(9), 1601–1619.
- Dias, V. V., Balanzá-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M. G., Moreno, R. A., Figueira, M. L., Machado-Vieira, R., & Vieta, E. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(5), 315–331.
- Díaz Ortiz, A. C., Vargas Upeguá, C., Zapata Ospina, J. P., Aguirre Acevedo, D. C., Pineda Zapata, J. A., & López Jaramillo, C. A. (2022). Correlation between cognitive performance and structural neuroanatomy in patients with type I bipolar affective disorder treated with and without lithium. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English Ed)*, 51(2), 133–145.
- Díaz Zuluaga, A. M., Duica, K., Ruiz Galeano, C., Vargas, C., Agudelo Berruecos, Y., Ospina, S., & López-Jaramillo, C. (2018). Evaluación e intervención socioocupacional en pacientes con TAB y esquizofrenia, dentro del programa de intervención multimodal PRISMA. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English Ed)*, 47(1), 4–12.
- Díaz-Zuluaga, A. M., Vargas, C., Duica, K., Richard, S., Palacio, J. D., Agudelo Berruecos, Y., Ospina, S., & López-Jaramillo, C. (2017). Impact of a multimodal intervention on the psychological profile of schizophrenic and bipolar I patients: A study of PRISMA program. *Revista colombiana de psiquiatria*, 46(2), 56–64.
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function*, 213(1–2), 93–118.
- Duarte, J. A., Massuda, R., Goi, P. D., Vianna-Sulzbach, M., Colombo, R., Kapczynski, F., & Gama, C. S. (2018). White matter volume is decreased in bipolar disorder at early and late stages. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 40(4), 277–284.

- Duarte, O. E. T., Sarmiento, E. L. P., & Santos, A. S. (2012). Análisis psicométrico del Cuestionario de Reconocimiento de Emociones Faciales (CREF): indicadores en población colombiana 1. *Pensamiento Psicológico*, 10(2). <http://www.scielo.org.co/pdf/pepsi/v10n2/v10n2a09.pdf>
- Durstewitz, D., Huys, Q. J. M., & Koppe, G. (2021). Psychiatric illnesses as disorders of network dynamics. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(9), 865–876.
- Ebeid, M. A., Habib, M. Z., Mohamed, A. M., Faramawy, Y. E., Saad, S. S. T., El-Kharashi, O. A., El Magdoub, H. M., Abd-Alkhalek, H. A., Aboul-Fotouh, S., & Abdel-Tawab, A. M. (2021). Cognitive effects of the GSK-3 inhibitor “lithium” in LPS/chronic mild stress rat model of depression: Hippocampal and cortical neuroinflammation and tauopathy. *Neurotoxicology*, 83, 77–88.
- Ehlinger, D. G., & Commons, K. G. (2017). Altered Cav1.2 function in the Timothy syndrome mouse model produces ascending serotonergic abnormalities. *The European Journal of Neuroscience*, 46(8), 2416–2425.
- Fastenau, P. S., Denburg, N. L., & Hufford, B. J. (1999). Adult norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for supplemental recognition and matching trials from the Extended Complex Figure Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 13(1), 30–47.
- Fejerman, L., Ahmadiyah, N., Hu, D., Huntsman, S., Beckman, K. B., Caswell, J. L., Tsung, K., John, E. M., Torres-Mejia, G., Carvajal-Carmona, L., Echeverry, M. M., Tuazon, A. M. D., Ramirez, C., COLUMBUS Consortium, Gignoux, C. R., Eng, C., Gonzalez-Burchard, E., Henderson, B., Le Marchand, L., ... Ziv, E. (2014). Genome-wide association study of breast cancer in Latinas identifies novel protective variants on 6q25. *Nature Communications*, 5(1), 5260.
- Frye, M. A. (2011). Clinical practice. Bipolar disorder--a focus on depression. *The New England Journal of Medicine*, 364(1), 51–59.
- Gadad, B. S., Vargas-Medrano, J., Ramos, E. I., Najera, K., Fagan, M., Forero, A., & Thompson, P. M. (2021). Altered levels of interleukins and neurotrophic growth factors in mood disorders and suicidality: an analysis from periphery to central nervous system. *Translational Psychiatry*, 11(1), 341.
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Psychiatry*, 9(2), 137–150.
- Geoffroy, P. A., Leboyer, M., & Scott, J. (2015). Prédire le trouble bipolaire : que pouvons-nous apprendre des études prospectives de cohortes ? *L'Encephale*, 41(1), 10–16.
- Geoffroy, Pierre Alexis, Etain, B., Scott, J., Henry, C., Jamain, S., Leboyer, M., & Bellivier, F. (2013). Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset. *Journal of Physiology, Paris*, 107(4), 278–285.
- Godin, O., Leboyer, M., Mazroui, Y., Aouizerate, B., Azorin, J.-M., Raoul, B., Bellivier, F., Polosan, M., Courtet, P., Dubertret, C., Henry, C., Kahn, J.-P., Loftus, J., Olié, E., Passerieux, C., Costagliola, D., Etain, B., & FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar

- Disorders (FACE-BD) Collaborators (2020). Trajectories of functioning in bipolar disorders: A longitudinal study in the FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders cohort. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 54(10), 985–996.
- Goldstein, T. R., Merranko, J., Hafeman, D., Gill, M. K., Liao, F., Sewall, C., Hower, H., Weinstock, L., Yen, S., Goldstein, B., Keller, M., Strober, M., Ryan, N., & Birmaher, B. (2022). A risk calculator to predict suicide attempts among individuals with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 24(7), 749–757.
- Gómez-Restrepo, C. (2016). National mental health survey- NMHST 2015. *Revista colombiana de psiquiatria*, 45 Suppl 1, 1.
- Gottschalk, A., Bauer, M. S., & Whybrow, P. C. (1995). Evidence of chaotic mood variation in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52(11), 947–959.
- Grant, D. A., & Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 404–411.
- He, H., Hu, C., Ren, Z., Bai, L., Gao, F., & Lyu, J. (2020). Trends in the incidence and DALYs of bipolar disorder at global, regional, and national levels: Results from the global burden of Disease Study 2017. *Journal of Psychiatric Research*, 125, 96–105.
- Ho, T. K. (2002). Random decision forests. *Proceedings of 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition*. 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition, Montreal, Que., Canada. <https://doi.org/10.1109/icdar.1995.598994>
- İlhan, R. S., & Şentürk Cankorur, V. (2015). Clinical and cognitive predictors of psychosocial functioning during the euthymic period in bipolar disorder type II. *Türk psikiyatri dergisi [Turkish journal of psychiatry]*, 26(1), 13–20.
- Kelly, J. M. (2022). *RPubs - ridge, lasso, and elastic net tutorial*. <https://rpubs.com/jmkelly91/881590>
- Kennedy, K. P., Cullen, K. R., DeYoung, C. G., & Klimes-Dougan, B. (2015). The genetics of early-onset bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 184, 1–12.
- Kessels, R. P. C., van den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A. M. A. (2008). The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, 15(4), 426–434.
- Kim, C.-B., Ock, M., Jung, Y.-S., Kim, K.-B., Kim, Y.-E., Kim, K.-A., & Yoon, S.-J. (2021). Estimation of years lived with disability using a prevalence-based approach: Application to major psychiatric disease in Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), 9056.
- La Encuesta Nacional de Salud Mental–ENSM. Vol. 45, *Revista Colombiana de Psiquiatria*. (2015). Ministerio de Salud y Protección Social M, Colciencias C, Universidad Javeriana U. <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/imagenydesarrollo/article/view/18598>

- Laidi, C., & Houenou, J. (2016). Brain functional effects of psychopharmacological treatments in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(11), 1695–1740.
- Leslie, E. J., Carlson, J. C., Shaffer, J. R., Feingold, E., Wehby, G., & Laurie, C. A. (2016). A multi-ethnic genome-wide association study identifies novel loci for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate on 2p24.2, 17q23 and 19q13. *Hum Mol Genet*.
- Lima, I. M. M., Peckham, A. D., & Johnson, S. L. (2018). Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clinical Psychology Review*, 59, 126–136.
- Lima Santos, J. P., Bertocci, M., Bebko, G., Goldstein, T., Kim, T., Iyengar, S., Bonar, L., Gill, M., Merranko, J., Yendiki, A., Birmaher, B., Phillips, M. L., & Versace, A. (2022). White matter correlates of early-onset bipolar illness and predictors of one-year recurrence of depression in adults with bipolar disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12), 3432.
- Lin, X., Lu, D., Zhu, Y., Luo, X., Huang, Z., & Chen, W. (2020). The effects of cognitive reserve on predicting and moderating the cognitive and psychosocial functioning of patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 260, 222–231.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., & Baró, E. (2002). Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg Depression and Hamilton Anxiety Rating Scales. *Med Clin (Barc)*, 118(13), 493–499.
- Magioncalda, P., & Martino, M. (2022). A unified model of the pathophysiology of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 202–211.
- Martin, G. P., Riley, R. D., Collins, G. S., & Sperrin, M. (2021). Developing clinical prediction models when adhering to minimum sample size recommendations: The importance of quantifying bootstrap variability in tuning parameters and predictive performance. *Statistical Methods in Medical Research*, 30(12), 2545–2561.
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *The Lancet*, 396(10265), 1841–1856.
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J. E., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251.
- Miller, J. N., & Black, D. W. (2020). Bipolar disorder and suicide: A review. *Current Psychiatry Reports*, 22(2), 6.
- Millett, C. E., & Burdick, K. E. (2021). Defining heterogeneous cognitive trajectories in bipolar disorder: A perspective. *Harvard Review of Psychiatry*, 29(4), 298–302.
- Molina, M., Palacio, J. D., Vargas, C., Díaz-Zuluaga, A. M., Agudelo Berruecos, Y., Ospina, S., & López-Jaramillo, C. (2016). Desempeño neurocognitivo de pacientes con trastorno afectivo

- bipolar tipo I en eutimia con y sin antecedente de psicosis de un programa de intervención multimodal: PRISMA. *Revista colombiana de psiquiatría*, 45(4), 230–237.
- Nurnberger, J. I., Jr, Blehar, M. C., Kaufmann, C. A., York-Cooler, C., Simpson, S. G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J. B., Malaspina, D., & Reich, T. (1994). Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 51(11), 849–859; discussion 863-4.
- Palacio, C. A., García, J., Arbeláez, M. P., Sánchez, R., Aguirre, B., Garcés, I. C., Montoya, G. J., Gómez, J., Agudelo, A., López, C. A., Calle, J. J., Cardeño, C. A., Cano, J. F., López, M. C., Montoya, P., Herrera, C. P., González, N., González, A., Bedoya, G., ... Ospina, J. (2004). Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia. *Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud*, 24(1), 56–62.
- Pigliucci, M. (2010). Genotype-phenotype mapping and the end of the “genes as blueprint” metaphor. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 365(1540), 557–566.
- Poldrack, R. A., Huckins, G., & Varoquaux, G. (2020). Establishment of best practices for evidence for prediction: A review. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 77(5), 534–540.
- Rabelo-da-Ponte, F. D., Lima, F. M., Martinez-Aran, A., Kapczinski, F., Vieta, E., Rosa, A. R., Kunz, M., & Czepielewski, L. S. (2022). Data-driven cognitive phenotypes in subjects with bipolar disorder and their clinical markers of severity. *Psychological Medicine*, 52(9), 1728–1735.
- Rabinovich, M. I., Huerta, R., Varona, P., & Afraimovich, V. S. (2008). Transient cognitive dynamics, metastability, and decision making. *PLoS Computational Biology*, 4(5), e1000072.
- Ramírez, A., Palacio, J. D., Vargas, C., Díaz-Zuluaga, A. M., Duica, K., Agudelo Berruecos, Y., Ospina, S., & López-Jaramillo, C. (2017). Emociones expresadas, carga y funcionamiento familiar de pacientes con esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar tipo I de un programa de intervención multimodal: PRISMA. *Revista colombiana de psiquiatría*, 46(1), 2–11.
- Ramirez-Mahaluf, J. P., Roxin, A., Mayberg, H. S., & Compte, A. (2017). A computational model of major depression: The role of glutamate dysfunction on cingulo-frontal network dynamics. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 27(1), 660–679.
- Reisberg, B. (1988). Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*, 24(4), 653–659.
- Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J. L., Kapczinski, F., & Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 3, 5.
- Rosas, R., Tenorio, M., Pizarro, M., Cumsille, P., Bosch, A., & Arancibia, S. (2014). Estandarización de la escala wechsler de inteligencia para adultos-cuarta edición en Chile. *Psyche*, 23(1), 1–18.

- Rosas, Ricardo, Pontificia Universidad Católica de Chile, Tenorio, M., Pizarro, M., Cumsille, P., Bosch, A., Arancibia, S., Carmona-Halty, M., Pérez-Salas, C., Pino, E., Vizcarra, B., & Zapata-Sepúlveda, P. (2014). Estandarización de la Escala Wechsler de Inteligencia Para Adultos-Cuarta Edición en Chile. *Psykhe*, 23(1), 1–18.
- RStudio Team. (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. <http://www.rstudio.com/>
- Salvatore, P., Baldessarini, R. J., Khalsa, H.-M. K., Vázquez, G., Perez, J., Faedda, G. L., Amore, M., Maggini, C., & Tohen, M. (2014). Antecedents of manic versus other first psychotic episodes in 263 bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(4), 275–285.
- Sánchez-Morla, E. M., López-Villarreal, A., Jiménez-López, E., Aparicio, A. I., Martínez-Vizcaíno, V., Roberto, R.-J., Vieta, E., & Santos, J.-L. (2019). Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. *Psychological Medicine*, 49(8), 1299–1307.
- Service, S. K., Vargas Upegui, C., Castaño Ramírez, M., Port, A. M., Moore, T. M., Munoz Umanes, M., Agudelo Arango, L. G., Díaz-Zuluaga, A. M., Melo Espejo, J., López, M. C., Palacio, J. D., Ruiz Sánchez, S., Valencia, J., Teshiba, T. M., Espinoza, A., Olde Loohuis, L., De la Hoz Gomez, J., Brodey, B. B., Sabatti, C., ... Freimer, N. B. (2020). Distinct and shared contributions of diagnosis and symptom domains to cognitive performance in severe mental illness in the Paisa population: a case-control study. *The Lancet. Psychiatry*, 7(5), 411–419.
- Sleem, A., & El-Mallakh, R. S. (2021). Advances in the psychopharmacotherapy of bipolar disorder type I. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22(10), 1267–1290.
- Sparding, T., Silander, K., Pålsson, E., Östlind, J., Ekman, C. J., Sellgren, C. M., Joas, E., Hansen, S., & Landén, M. (2017). Classification of cognitive performance in bipolar disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 22(5), 407–421.
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., de Leeuw, C. A., Steinberg, S., Pavlides, J. M. W., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Pers, T. H., Holmans, P. A., Richards, A. L., Abbott, L., ... Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature Genetics*, 51(5), 793–803.
- Steyerberg, E. W., Borsboom, G. J. J. M., van Houwelingen, H. C., Eijkemans, M. J. C., & Habbema, J. D. F. (2004). Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Statistics in Medicine*, 23(16), 2567–2586.
- Sul, J. H., Service, S. K., Huang, A. Y., Ramensky, V., Hwang, S.-G., Teshiba, T. M., Park, Y., Ori, A. P. S., Zhang, Z., Mullins, N., Olde Loohuis, L. M., Fears, S. C., Araya, C., Araya, X., Spesny, M., Bejarano, J., Ramirez, M., Castrillón, G., Gomez-Makhinson, J., ... Freimer, N. B. (2020). Contribution of common and rare variants to bipolar disorder susceptibility in extended pedigrees from population isolates. *Translational Psychiatry*, 10(1), 74.

- Toma, C., Shaw, A. D., Allcock, R. J. N., Heath, A., Pierce, K. D., Mitchell, P. B., Schofield, P. R., & Fullerton, J. M. (2018). An examination of multiple classes of rare variants in extended families with bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 8(1), 65.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 19(2), 203–214.
- Torres, I. J., DeFreitas, C. M., DeFreitas, V. G., Bond, D. J., Kunz, M., Honer, W. G., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2011). Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychological Medicine*, 41(5), 971–982.
- Tsai, S.-Y., Gildengers, A. G., Hsu, J.-L., Chung, K.-H., Chen, P.-H., & Huang, Y.-J. (2019). Inflammation associated with volume reduction in the gray matter and hippocampus of older patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 244, 60–66.
- Tunca, Z., Ozerdem, A., Ceylan, D., Yalçın, Y., Can, G., Resmi, H., Akan, P., Ergör, G., Aydemir, O., Cengisiz, C., & Kerim, D. (2014). Alterations in BDNF (brain derived neurotrophic factor) and GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) serum levels in bipolar disorder: The role of lithium. *Journal of Affective Disorders*, 166, 193–200.
- US Burden of Disease Collaborators, Mokdad, A. H., Ballestros, K., Echko, M., Glenn, S., Olsen, H. E., Mullany, E., Lee, A., Khan, A. R., Ahmadi, A., Ferrari, A. J., Kasaeian, A., Werdecker, A., Carter, A., Zipkin, B., Sartorius, B., Serdar, B., Sykes, B. L., Troeger, C., ... Murray, C. J. L. (2018). The state of US health, 1990-2016: Burden of diseases, injuries, and risk factors among US states. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 319(14), 1444–1472.
- van der Markt, A., Klumpers, U. M. H., Dols, A., Boks, M. P., Vreeker, A., Beekman, A. T. F., & Kupka, R. W. (2022). Clinical profiles of subsequent stages in bipolar disorder: Results from the Dutch Bipolar Cohort. *Bipolar Disorders*, 24(4), 424–433.
- van Enkhuizen, J., Geyer, M. A., Halberstadt, A. L., Zhuang, X., & Young, J. W. (2014). Dopamine depletion attenuates some behavioral abnormalities in a hyperdopaminergic mouse model of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 155, 247–254.
- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. G., Carvalho, A. F., Suppes, T., Calabrese, J. R., Gao, K., Miskowiak, K. W., & Grande, I. (2018). Bipolar disorders. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4(1), 18008.
- Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet. Psychiatry*, 3(2), 171–178.
- Wang, X. J. (2001). Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends in Neurosciences*, 24(8), 455–463.
- Wechsler, D. (n.d.). Wechsler adult intelligence scale. Retrieved February 14, 2023, from <https://www.pearsonassessments.com/store/usassessments/en/Store/Professional-Assessments/Cognition-&-Neuro/-Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-|-Third-Edition/p/100000243.html>

Xu, N., Huggon, B., & Saunders, K. E. A. (2020). Cognitive impairment in patients with bipolar disorder: Impact of pharmacological treatment. *CNS Drugs*, 34(1), 29–46.

Anexos

En esta sección se incluyen los artículos originales en los que ha participado el estudiante como coautor:

Anexo 1. Artículo de investigación: The enduring gap in educational attainment in schizophrenia according to the past 50 years of published research: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Psychiatry, (2022).

- Crossley, Nicolás A., Alliende, Luz María, Czepielewski, Leticia S., Aceituno, David, Castañeda, Carmen Paz, Diaz, Camila, Iruretagoyena, Barbara, Mena, Carlos, Mena, Cristian, Ramirez-Mahaluf, Juan Pablo, Tepper, Angeles, Vasquez, Javiera, Fonseca, Lais, Machado, Viviane, Hernández, Camilo E., Vargas-Upegui, Cristian, Gomez-Cruz, Gladys, Kobayashi-Romero, Luis F., Moncada-Habib, Tomas, Arango, Celso, Barch, Deanna M., Carter, Cameron, Correll, Christoph U., Freimer, Nelson B., McGuire, Philip, Evans-Lacko, Sara , Undurraga, Eduardo, Bressan, Rodrigo, Gama, Clarissa S., López-Jaramillo, Carlos, de la Fuente-Sandoval, Camilo, Gonzalez-Valderrama, Alfonso, Undurraga, Juan and Gadelha, Ary (2022) The enduring gap in educational attainment in schizophrenia according to the past 50 years of published research: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Psychiatry, 9 (7). 565 - 573. ISSN 2215-0366.

Anexo 2. Artículo de investigación: Gender, age, and geographical representation over the past 50 years of schizophrenia research, Psychiatry Research, (2022).

- Luz María Alliende, Leticia S. Czepielewski, David Aceituno, Carmen Paz Castañeda, Camila Diaz, Barbara Iruretagoyena, Carlos Mena, Cristian Mena, Juan Pablo Ramirez-Mahaluf, Ángeles Tepper, Javiera Vasquez, Lais Fonseca, Viviane Machado, Camilo E. Hernández, Cristian Vargas-Upegui, Gladys Gomez-Cruz, Luis F. Kobayashi-Romero, Tomas Moncada-Habib, Sara Evans-Lacko, Rodrigo Bressan, Clarissa S. Gama, Carlos Lopez-Jaramillo, Camilo de la Fuente-Sandoval, Alfonso Gonzalez-Valderrama, Juan Undurraga, Ary Gadelha, Nicolas

A. Crossley. Gender, age, and geographical representation over the past 50 years of schizophrenia research, *Psychiatry Research*, Volume 307, 2022, 114279, ISSN 0165-1781.