

Resonancia magnética funcional en estado de reposo en el trastorno afectivo bipolar: la influencia del número de episodios afectivos

Titulillo: Activación cerebral en TAB

Marcela Ángel-Escobar¹, Juan Pablo Zapata-Ospina², Cristian Vargas-Upegui³, Daniel Camilo Aguirre-Acevedo⁴, Julián Pineda-Zapata⁵, Carlos López-Jaramillo⁶

¹Médica y cirujana, Residente de cuarto año de especialización en Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

²Médico y cirujano, Especialista en Psiquiatría, Magíster en Epidemiología Clínica, docente Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

³Médico y cirujano, Especialista en Psiquiatría, Magíster en Psicoterapias, Docente departamento de psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia - Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI.

⁴Estadístico e informático, PhD, MSc en Epidemiología, docente Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia - Instituto de Investigaciones Médicas. Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI.

⁵ Bioingeniero, Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia b Instituto de Alta Tecnología Médica IATM, Medellín, Colombia

⁶ Coordinador del Programa de Trastornos del Ánimo, Hospital San Vicente Fundación; Jefe del Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Autor para correspondencia: carloslopezjaramillo@gmail.com (C. López-Jaramillo).

Financiación:

El artículo se basa en una tesis académica para optar por el título de Especialista en Psiquiatría de la Universidad de Antioquia del autor Marcela Ángel Escobar

Conflicto de interés: ninguno para reportar

Palabras clave: Imagen por Resonancia Magnética; Imagen por resonancia magnética funcional; Diagnóstico por imagen; Magnetic resonance imaging; IRM funcional; IRMf; Trastorno bipolar; Bipolar disorder.

RESUMEN

Introducción: se han encontrado alteraciones en la conectividad cerebral en pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB); sin embargo, no se ha descrito sobre la evolución de estas alteraciones en relación con el número de recaídas, lo que puede dar cuenta de la fisiopatología del TAB. Esto puede impactar en la forma de diagnosticar y de encontrar posibles blancos terapéuticos en esta población

Objetivo: Evaluar las diferencias en las redes de activación cerebral, teniendo en cuenta el número de episodios en pacientes con TAB tipo I

Métodos: Estudio transversal de 77 pacientes con TAB- I en eutimia evaluados con resonancia magnética funcional (RMf) en estado de reposo. Se dividieron de forma empírica en tres grupos: leve (1 a 5 episodios), moderado (5-10 episodios), grave (más de 10). Se utilizó el método de análisis de componentes independientes (ICA) para identificar las redes y compararlas entre los grupos; además se realizó análisis de grafos donde se tuvieron en cuenta el grado, la fuerza, el coeficiente de agrupación y la eficiencia local y global

Resultados: se encontró una mayor activación de la red frontal en el grupo grave en comparación con el grupo moderado en el ICA. Se evidenció una mayor eficiencia local en la mayoría de regiones y nodos en el grupo leve por medio del análisis de grafos, y solo en la corteza frontal medial derecha, con mayor fuerza y grado en los grupos grave y moderado al compararlos con el leve.

Conclusiones: En nuestro estudio, en pacientes con TAB con más de 10 episodios afectivos se encontró hiperactivación en la red frontal, al compararlos con los pacientes con menor cantidad de episodios, así como mayor eficiencia local por análisis de grafos en pacientes con menor cantidad de episodios

ABSTRACT

Introduction: alterations in brain connectivity have been found in patients with bipolar disorder (BD); however, it has not been described the evolution of these alterations in relation to the number of relapses, which may account for BD's pathophysiology. These can impact the form of diagnosing and finding possible therapeutic targets in this population.

Objective: Evaluating differences in brain activation networks, taking into account the number of episodes in patients with BD type I.

Methods: Cross-sectional study of 77 patients with TAB-I in euthymia evaluated with functional magnetic resonance imaging (fMRI) at rest. They were empirically divided into three groups: mild (1 to 5 episodes), moderate (5-10 episodes), severe (more than 10). The method of independent component analysis (ICA) was used to identify the networks and compare them among the groups; In addition, graph analyzes were carried out where the degree, strength, cluster coefficient and local and global efficiency were considered.

Results: a greater activation of the frontal network was found in the severe group compared to the moderate group in the ICA. Greater local efficiency was evidenced in most regions and nodes in the mild group through graph analysis, and only in the right medial frontal cortex, with greater strength and degree in the severe and moderate groups when compared to the mild group.

Conclusions: In our study, BD patients with more than 10 affective episodes, hyperactivation was found in the frontal network, when compared to BD patients with fewer episodes, as well as greater local efficiency by graph analysis in BD patients with fewer amounts of episodes.

INTRODUCCIÓN.

El trastorno afectivo bipolar tipo I (TAB-I) es un trastorno psiquiátrico que se caracteriza por episodios de manía que se alternan o combinan con episodios de depresión y periodos sin síntomas o de eutimia, mientras que en el trastorno afectivo bipolar tipo II (TAB-II) debe existir al menos un episodio de hipomanía y un episodio depresivo. En el mundo, según los datos de la Encuesta de Salud Mental de la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia a lo largo de la vida para el TAB-I y II es del 0.6% y 0.4% respectivamente (1). En Colombia, según la Encuesta Nacional de Salud Mental de 2015, la prevalencia para el TAB-I fue de 1.3% y para el TABII del 0.2% (2). También se considera una causa importante de alteraciones en la funcionalidad de los pacientes pues presentan disminución en el estatus en el trabajo, menor cantidad de ingresos y menor sensación de bienestar que la población sin TAB (3). Por ser una enfermedad frecuente e incapacitante se ha dado un gran valor al conocimiento sobre los mecanismos biológicos que explican sus diferentes formas de presentación para facilitar el diagnóstico oportuno, afinar su nosología y estadificación, mejorar el pronóstico y poder desarrollar nuevos blancos terapéuticos.

El conocimiento de las regiones cerebrales que regulan las funciones cognitivas y afectivas ha cobrado interés especialmente con el advenimiento de nuevas tecnologías de neuroimágenes. Dicho conocimiento se ha ido ampliando a partir de 1993 (4) con el uso de la resonancia magnética funcional (RMf), un estudio no invasivo de mapeo cerebral funcional, con el que se identifican cambios en la señal dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD, del inglés *Blood Oxygenation Level Dependent*) cuya intensidad se asocia con la función neuronal (5). La RMf puede realizarse en dos estados diferentes. Por un lado, es posible evaluar al paciente durante la ejecución de una actividad cognitiva o un paradigma neuropsicológico, que son tareas experimentales establecidas previamente bajo un modelo teórico, en el que se conoce de forma predecible la función evaluada y los mecanismos responsables de esta (6). Esta técnica puede tener la limitación de que las observaciones se restringen solo a las regiones que se activan según la función evaluada (5) con marcada variabilidad en los diseños de los paradigmas y con interferencia en la atención selectiva (6). Por otro lado, es posible realizar las neuroimágenes en estado de reposo. El cerebro nunca está en silencio, pues a pesar de que representa el 2% de la masa corporal total, su actividad intrínseca consume el 20% de la energía de la cual la mayor parte es usada para la señalización y el metabolismo neuronales que si bien aumentan durante una tarea, es usualmente poco cuando se compara con el consumo de energía intrínseco (7).

En RMf se han encontrado fluctuaciones en la señal BOLD en diferentes regiones cerebrales durante periodos de reposo en los que el individuo está despierto y alerta, pero no está involucrado activamente en una tarea específica. Dichas señales no eran deseadas y se registraban como “ruido de fondo”, y se desactivaban durante la realización de una tarea específica por lo que denominaron redes en estado de reposo (8).

En adultos sanos se han encontrado múltiples redes en estado de reposo que involucran diferentes áreas corticales. Dentro de la corteza prefrontal ventral (CPFV) existen algunas redes que están involucradas en la modulación de las emociones, como la que se origina en la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) que procesa las señales emocionales externas y la que se

origina en la corteza ventromedial (CVM) que modula los estímulos emocionales internos (9). Estas redes se han visto alteradas en los pacientes con TAB, donde prima precisamente la alteración en la modulación de las emociones, con aumento de la activación ventral-límbica y disminución de la activación de la corteza prefrontal (CPF) derecha durante el procesamiento emocional (10). Con cada episodio afectivo agudo, se generan cambios anatómicos y funcionales cerebrales que parecen tener un efecto acumulativo, por lo que las alteraciones neurobiológicas son más pronunciadas en los individuos con múltiples exacerbaciones (11). Esto ha llevado a generar la hipótesis de que el TAB pudiera ser una condición neuroprogresiva (12,13). En esa medida se propone que con cada episodio afectivo se pudieran generar cambios cerebrales susceptibles de ser capturados con la RMf. La caracterización de esta progresión pudiera conducir a una estadificación útil en la práctica clínica y en investigación, pues identificar estadios tempranos y tardíos permitiría abordajes diferentes y específicos (11). El objetivo de este estudio es evaluar los patrones de conectividad por RMf en pacientes con TAB y su relación con el número de episodios afectivos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal que incluyó pacientes con diagnóstico de TAB-I, en fase de eutimia evaluados con RMf durante el estudio PRISMA (14) entre 2012-2013. Fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Se acataron los principios para investigaciones médicas del Ministerio de Salud de la República de Colombia y la Declaración de Helsinki 2013.

Participantes

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de TAB-I según criterios DSM-IV TR, con edad entre 18 y 60 años, con escolaridad de al menos primaria completa y que tuvieran una RMf de buena calidad realizada en fase de eutimia, según evaluación clínica. Los criterios de exclusión fueron: comorbilidad con otras enfermedades neurológicas, discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista o trastorno de personalidad, haber recibido terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación (TECAR), tener antecedentes personales de trauma craneoencefálico (TEC).

Instrumentos

El diagnóstico de TAB-I y la exclusión de las principales comorbilidades psiquiátricas se hicieron según criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, Cuarta Edición, Texto Revisado (DSM-IV-TR) empleando la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) traducida y validada para Colombia (15).

Los criterios de inclusión y de exclusión se corroboraron con la DIGS, que también permitió la extracción de las variables clínicas (edad de inicio de la enfermedad, duración enfermedad, número de episodios maníacos, depresivos, antecedente de consumo de sustancias y de psicosis) y sociodemográficas (edad, género, estado civil, número de hijos, ocupación, escolaridad). Se definió eutimia como una puntuación < 7 en la escala de depresión de Hamilton (HDRS) y < 6 en la escala de manía de Young (YMRS), ambas validadas al español (16).

Procedimientos

Para realizar la RMf se indicó a los sujetos que permanecieran quietos, relajados, sin pensar en nada en particular y con los ojos abiertos para garantizar que estuvieran despiertos. Una vez obtenidas las imágenes, fueron realineadas para garantizar que fueran de calidad y corregir cualquier movimiento del paciente que se hubiera presentado. El realineamiento fue realizado por un bioingeniero empleando una transformación de cuerpo rígido de 6 parámetros y la creación de una imagen promedio de todas las sesiones para los datos obtenidos. Las sesiones con parámetros de realineamiento superiores a 4 mm en cualquiera de los planos de movimiento (ejes x, y, z) fueron excluidas del análisis estadístico, y también las sesiones con movimiento superior a 0.05 radianes en los planos de rotación.

La muestra fue dividida en tres subgrupos de gravedad, según el número de episodios, así: 1-5 episodios afectivos, 5-9 episodios afectivos y más de 10 episodios, denominados con fines prácticos como leve, moderado y grave respectivamente. Aunque esta división es empírica, ha sido propuesta para la estadificación del trastorno, toda vez que cada grupo tiene una tendencia particular en el pronóstico (17).

Resonancia magnética funcional

Las imágenes se obtuvieron en un resonador Philips Inegenia de 3 T. Se realizaron adquisiciones de eco planar (EPI) sensibles al efecto BOLD con 150 dinámicos por serie, 36 imágenes axiales de 3 mm de espesor, tamaño de píxel de 2 x 2 mm y con un TR de 2.000 ms. Además, se realizaron adquisiciones volumétricas de todo el cerebro para la localización posterior de las activaciones cerebrales.

Para la obtención de las redes en estado de reposo se utilizó el método de análisis de componentes independientes (*independent component analysis*, ICA) y el enfoque de concatenación temporal de la herramienta MELODIC (*multivariate exploratory linear decomposition into independent components*) de la librería FSL (18). Se realizó un preprocesamiento de todas las imágenes, que consistió en los siguientes pasos: realineación de las imágenes de cada sujeto para corregir los efectos de movimiento durante el estudio, extracción del cerebro y eliminación del cráneo, suavizado espacial con un kernel gaussiano con amplitud total de media altura de 6 mm y un filtro temporal pasa altos de 100 s (0,01 Hz). Además, se registraron todos los volúmenes y se normalizaron con el cerebro estándar del atlas MNI-152 (*Montreal Neurological Institute, Montreal, Quebec, Canadá*).

Los criterios de identificación de las redes fueron: señales de baja frecuencia en el rango de 0,01-0,1 Hz y con patrones de conectividad localizados en las sustancias gris y blanca. Se excluyeron los componentes que tuvieron aportes en frecuencia mayores a 0,3 Hz relacionadas con oscilaciones cardiacas o respiratorias y activaciones en líquido cefalorraquídeo o fuera del cerebro.

Para la comparación de las redes en estado de reposo entre diferentes grupos de sujetos se utilizó el método *dual regression* incluido en la librería FSL, el cual permite comparar las redes encontradas por el análisis ICA. Este método ejecuta la comparación de los vóxeles entre las

redes de los grupos de sujetos utilizado la información del modelo lineal general que especifica los grupos para encontrar las diferencias mediante una prueba t de *student*, donde un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo, con corrección por *False-Discovery Rate* (FDR). Así, los resultados en los mapas espaciales representan las diferencias de las redes entre los grupos de estudio.

Procesamiento de imágenes de resonancia funcional en estado de reposo y análisis de grafos

Se utilizó el software C-PAC (19), una herramienta de procesamiento automatizado para datos de resonancia magnética funcional en estado de reposo (R-RMf) para uso de usuarios novatos y expertos. Se utilizó el atlas Harvard-Oxford (HO) para segmentar en diferentes regiones de interés. Se obtuvo el promedio de la señal de los vóxeles de cada región y esta señal promedio fue comparada con cada una de las otras regiones mediante el coeficiente de correlación de Pearson y con esta información se construye una matriz de correlación. Dicha matriz es se umbraliza con un método que preserva el 30 % de los valores de correlación más alto para cada matriz, los valores que no pasan dicho umbral son llevados a cero. Luego a cada matriz se le aplica las propiedades de grafo con la librería Brain Connectivity Toolbox (20) dentro de las cuales se tuvieron en cuenta: el grado, la fuerza, el coeficiente de agrupación y la eficiencia local y global. El grado de nodo es el número de enlaces conectados a este. En las redes dirigidas, el grado es el número de enlaces hacia adentro y el grado externo es el número de enlaces externos. La fuerza del nodo es la suma de pesos de enlaces conectados a este. En las redes dirigidas, la fuerza es la suma de los pesos del link hacia adentro y la exterior es la suma de los pesos del link externo. El coeficiente de agrupación es la fracción de triángulos alrededor de un nodo y es equivalente a la fracción de los vecinos del nodo que son vecinos entre sí. La eficiencia global es la longitud media inversa del trayecto más corto en la red y está inversamente relacionada con la longitud de trayecto característica. La eficiencia local es la eficiencia global calculada en la vecindad del nodo, y está relacionada con el coeficiente de agrupación.

Para analizar estas propiedades de grafos se escogieron 18 regiones, donde está representada principalmente la corteza prefrontal y la amígdala.

Análisis estadístico:

Los grupos según gravedad de la enfermedad fueron descritos de acuerdo con sus características demográficas y clínicas. En las variables cuantitativas se utilizó la mediana (Me) y el rango intercuartil (RIQ) y para las variables categóricas frecuencia y porcentaje (%). Los datos de los patrones de conectividad se describieron utilizando media y desviación estándar (DE). Para la comparación de los grupos y se presentó la diferencia de medias estandarizada (DME) con su respectivo intervalo de confianza. Valores de la DME superiores 0.80, 0.50 o 0.20 fueron interpretados como diferencias altas, moderadas o bajas(21) respectivamente. Se calculó el valor p a partir del análisis de varianza y adicionalmente, ante las limitaciones de este y siguiendo las sugerencias de Greenland y colaboradores se calculó el valor-s o "s-value" (*Shannon information or surprise value*) como $s = -\log_2(p)$ donde p es el

valor p del test estadístico utilizado (22,23). El s-value debe interpretarse como una medida continua de la cantidad de información o “bits” suministrada por el test estadístico en contra de la hipótesis contrastada (en nuestro caso la hipótesis de no diferencia entre los diferentes grupos de estudio). Todos los análisis fueron realizados R version 3.6.3 y R studio Version 1.2.5033 (24,25).

RESULTADOS

Se evaluaron 82 pacientes, pero 5 fueron excluidos por movimiento dentro del resonador, por lo tanto, en la muestra total se incluyeron 77 sujetos. Se trató en su mayoría de mujeres, solteras, en la quinta década de la vida, con una duración de la enfermedad de aproximadamente 17 años (Tabla 1). Según su gravedad, 39 sujetos (50,6%) fueron clasificados como leve, 20 (26%) como moderada y 18 (23,4%) pacientes como grave. En el subgrupo grave, se encontró un mayor porcentaje de separados y desempleados y con mucho menos frecuencia tenían grados altos de escolaridad

En lo que respecta las variables clínicas, se observó que la edad de inicio es inversamente proporcional al número de episodios, y que la presencia de psicosis y de consumo de sustancias fue mayor en el subgrupo grave.

RMf por el método ICA

El ICA dio como resultado 61 componentes independientes, dentro de las que se identificaron como redes en reposo la red visual, red motora, la Default Mode Network (DMN) compuesta por la corteza frontal ventromedial y dorsomedial, cíngulo anterior, cíngulo posterior, precúneo, corteza parietal lateral e hipocampo) (27) y la red frontal (Figura 1.)

Se compararon las redes entre los grupos, y se encontró un aumento de la señal BOLD en varios voxels en el subgrupo grave en comparación con el grupo moderado. Estos pertenecían en un 35% a la corteza orbitofrontal, 16% al polo frontal, y 2% a la pars triangularis, (Figura 2).

Análisis de grafos

Las propiedades que se tuvieron en cuenta para el análisis de grafos fueron el grado, la fuerza, el coeficiente de agrupación y la eficiencia local y global. Para evaluar el tamaño del efecto se tomó como control al grupo leve. Cuando se comparó la eficiencia global entre los 3 grupos, se encontró un tamaño del efecto moderado con una DME de 0,59 (0,04 - 1,14), para mayor eficiencia global en el subgrupo leve.

Al comparar el subgrupo leve con el moderado, se encontró mayor eficiencia local en el grupo leve, con diferencias importantes en el giro frontal medio y un tamaño del efecto moderado en ambos polos frontales, en giro frontal superior izquierdo, giro frontal medio izquierdo, pars opercularis derecha e izquierda, división anterior del giro cingulado derecho e izquierdo y en corteza orbitofrontal bilateral. En la corteza frontal medial izquierda el subgrupo moderado

presentó mayor eficiencia local, grado y fuerza, con un tamaño de efecto moderado. En cuanto al coeficiente de asociación, fue mayor en el grupo leve en amígdala izquierda, polos frontales, giro frontal medio izquierdo, división anterior del giro cingulado izquierdo y en corteza orbitofrontal derecha.

Cuando se comparó el subgrupo leve con el subgrupo grave se encontró en corteza frontomedial derecha, con tamaño de efecto moderado, mayor fuerza y grado en los graves que en los leves, y mayor eficiencia local en los leves (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Análisis ICA

En este análisis, dentro de las redes en reposo encontradas, se encontraron diferencias significativas en algunos voxels de la red frontal al comparar el subgrupo grave con el moderado, esta región consistentemente se ha visto alterada en RMf en los pacientes con TAB, como lo muestra una revisión sistemática realizada por Vargas y colaboradores (28); múltiples estudios, entre ellos los de Lois y colaboradores (10), encontraron hiperconectividad entre la red mesoparálimbica y la red frontoparietal, independiente del antecedente de psicosis y de los medicamentos que recibían; también Torrisi y colaboradores (29) demostraron que los pacientes con TAB eutímicos, que recibían distintos tipos y combinaciones de medicamentos, presentaban hiperconectividad intrínseca de la corteza prefrontal dorsolateral derecha y la amígdala derecha en comparación con sujetos sanos por medio del método ROI; por otro lado otros estudios, como el de Li y colaboradores (30) compararon pacientes eutímicos con sus hermanos sin diagnóstico, basándose en ROIs solo los pacientes con TAB demostraron hipoactivación en la CPF. Es posible que la heterogeneidad en los resultados tenga que ver con que para los análisis de imágenes han utilizado diferentes métodos, así como criterios de inclusión y de comparación lo que disminuye la comparabilidad con nuestro estudio.

La RMf ha permitido identificar otras alteraciones neurofuncionales en el TAB. Se han observado diferencias en la conectividad funcional según la fase del trastorno, lo que ha llevado a sugerir una desregulación prefrontal de las redes afectivas (31).

La mayor activación y conectividad en esta área apoya la idea que el TAB está asociado tanto con alteraciones en el circuito de regulación de las emociones, procesos de control cognitivo, como en el circuito de recompensa en la corteza orbitofrontal (32,33)

En las otras redes en reposo no se encontraron hallazgos importantes entre los grupos, en contraste con lo encontrado en otros estudios (5,34-36), lo que podría sugerir que la alteración en otras redes se da desde el inicio del trastorno, y no tiene que ver con la progresión de este.

Análisis de grafos

El hallazgo más consistente en este análisis tiene que ver con la eficiencia local, la cual fue mayor en el subgrupo leve que en el moderado en la mayoría de la región frontal, excepto en la corteza frontal medial izquierda, donde la eficiencia local fue mayor para el grupo moderado. En diferentes estudios por análisis de grafos también se han encontrado alteraciones en estas áreas, como S. O'Donoghue y colaboradores (37) y Perry y colaboradores (38) quienes observaron que en TAB, comparado con controles sanos, hay reducción de la eficiencia local, principalmente en regiones prefrontales.

La otra diferencia más común en nuestro estudio se dio en la corteza media derecha e izquierda, pero en estas regiones había mayor fuerza y grado en los grupos más graves y moderados en comparación con los leves.

Estos hallazgos en eficiencia local en la región frontal sugiere alteraciones en la integración de cada uno de los nodos con diferentes redes, lo cual se correlaciona con las manifestaciones clínicas de los pacientes con TAB, ya que entre las funciones que cumplen estas regiones se encuentran la función ejecutiva y la regulación emocional (39)

Sin embargo, llama la atención en estos hallazgos, que sean más consistentes cuando se compara el grupo moderado con el grave, más no es así cuando se comprara el grave con el leve, esto podría sugerir que es necesario tener en cuenta otras variables que potencialmente pudieran afectar el resultado, o que la forma de separar los grupos según el número de episodios no es la adecuada para correlacionar con la hipótesis de la neuroprogresión del TAB (40)

Para todo esto sería importante poder replicar este estudio y evaluar qué tan consistentes son los resultados y complementar con otras áreas, como por ejemplo las relacionadas con la DMN y la red de atención que también se han visto alteradas en TAB (36) y complementar los resultados actuales.

De todas maneras, este estudio apoya evidencia ya existente de alteraciones en la región frontal, además puede ser un punto de partida para futuros estudios donde se combine la resonancia magnética funcional con la hipótesis de la neuroprogresión en el TAB y posiblemente llegar a

identificar diferentes estadios del TAB para ofrecer abordajes diferentes y específicos según sea el caso.

Una de las principales fortalezas de este estudio es que busca correlacionar la gravedad del TAB según el número de episodios afectivos, con la neuroanatomía funcional, otra fortaleza es el tamaño de la muestra, ya que en la mayoría de los estudios de neuroanatomía funcional en TAB tienen una muestra pequeña

Dentro de las limitaciones se tiene que no se tuvo en cuenta el tipo de medicamentos que recibía cada uno de los pacientes, pero, debido a que algunos tenían tiempo de evolución de la enfermedad muy largo, habían recibido múltiples tipos de medicamentos lo que hizo complejo ajustar por ellos. Otra limitante podría ser la manera de separar los grupos, ya que no existen muchos estudios que propongan esto.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, en pacientes con TAB con más de 10 episodios afectivos se encontró hiperactivación en la red frontal, al compararlos con los pacientes con menor cantidad de episodios, así como mayor eficiencia local por análisis de grafos en pacientes con menor cantidad de episodios.

Alteraciones en estas áreas ya se han descrito en pacientes con TAB en eutimia, el estudio actual podría sugerir que alteraciones en estas regiones no se mantienen en el tiempo, sino que a medida que hay mayor número de recaídas, la activación y la integración en las áreas mencionadas se altera. Todo esto puede impactar en la forma de diagnosticar y de encontrar posibles blancos terapéuticos en esta población

Sin embargo, es conveniente ampliar la investigación en este campo, incluir variables que potencialmente puedan influir en los resultados y evaluar si los hallazgos de este estudio se replican, ya que este tipo de estudios pueden contribuir a hacer un diagnóstico más preciso y a poder clasificar mejor la enfermedad para ofrecer tratamientos más específicos según sea el caso.

REFERENCIAS

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet [Internet]. 2016;387(10027):1561-72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
2. Minsalud. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. Bogotá; 2015.
3. Zarate Jr. CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder 222. Psychiatr Q. 2000;71(0033-2720):309-29.
4. Ferreirós Domínguez J. Impacto de la imagen por resonancia magnética (IRM) en la práctica médica. An la Real Acad Nac Farm. 2004;70(1):33-9.
5. Vargas C, Pineda J, Calvo V, López-Jaramillo C. Activación cerebral en estado de reposo en Default Mode Network de pacientes eutímicos con trastorno bipolar tipo I. Rev Colomb Psiquiatr. 2014;43(3):154-61.

6. Upegui CV, Correa-Palacio A, García J, López-Jaramillo C. Resonancia magnética funcional en pacientes adultos eutímicos con trastorno bipolar tipo I: una visión neuropsicológica y neurofuncional. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2011;40:183S-197S.
7. Mitra A, Raichle ME. How networks communicate : propagation patterns in spontaneous brain activity. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2016;371:20150546.
8. Lankhorst M. Structure and function of complex brain networks. *Enterp Archit Work.* 2009;13-47.
9. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model. *Bipolar Disord.* 2012;14(4):313-25.
10. Lois G, Linke J, Wessa M. Altered functional connectivity between emotional and cognitive resting state networks in euthymic bipolar I disorder patients. *PLoS One.* 2014;9(10).
11. Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35(1):70-4.
12. Berk M. Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12:441-5.
13. Schneider MR, Delbello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012;14(4):356-74.
14. Díaz Zuluaga AM, Duica K, Ruiz Galeano C, Vargas C, Agudelo Berruecos Y, Ospina S et al. Evaluación e intervención socioocupacional en pacientes con TAB y esquizofrenia , dentro del programa de intervención multimodal PRISMA. 2017;7(1):4-12.
15. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, Garcés IC, et al. Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. *Biomédica.* 2004;24(1):56.
16. Apiquian R, Péez F, Tapia RO, Fresáan A, Vallejo G, Nicolini H. Validez y confiabilidad de la Escala para la Evaluacion de la Mania. Vol. 20, *Salud Mental.* 1997. p. 23-9.
17. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Gs M, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder ? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord.* 2011;13:87-98.
18. Group Analysis. FMRIB Software Library v6.0 [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>
19. Child Mind Institute Big Data Analyses. The Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes (C-PAC) [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://fcp-indi.github.io/docs/user/index.html>
20. Rubinov M SO. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. [Internet]. *NeuroImage.* 2010 [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://sites.google.com/site/bctnet/>
21. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and

interpretation. *J Exp Psychol Gen.* 2012;141(1):2–18.

22. Greenland S. Valid P-Values Behave Exactly as They Should: Some Misleading Criticisms of P-Values and Their Resolution With S-Values. *Am Stat.* 2019;73(sup1):106–14.
23. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a World Beyond “ $p < 0.05$.” *Am Stat.* 2019;73(sup1):1–19.
24. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2020.
25. Team Rs. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc. 2019.
26. Mukaka MM. Statistics Corner : A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. 2012;24(September):69–71.
27. Proal EMA-SM de la I-V. Actividad funcional cerebral en estado de reposo: Redes en conexión. *Physiol Behav.* 2016;176(1):139–48.
28. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network-functional MRI in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150(3):727–35.
29. Torrisi S, Moody TD, Vizueta N, Thomason ME, Monti MM, Townsend JD, et al. Differences in resting corticolimbic functional connectivity in bipolar I euthymia. *Bipolar Disord.* 2013;15(2):156–66.
30. Li CT, Tu PC, Hsieh JC, Lee HC, Bai YM, Tsai CF, et al. Functional dysconnection in the prefrontal-amygdala circuitry in unaffected siblings of patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(6):626–35.
31. Magioncalda P, Martino M, Conio B, Escelsior A, Piaggio N, Presta A, et al. Functional connectivity and neuronal variability of resting state activity in bipolar disorder-reduction and decoupling in anterior cortical midline structures. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(2):666–82.
32. Hafeman D, Bebko G, Bertocci MA, Fournier JC, Chase HW, Bonar L, et al. Amygdala-prefrontal cortical functional connectivity during implicit emotion processing differentiates youth with bipolar spectrum from youth with externalizing disorders. *J Affect Disord [Internet].* 2017;208:94–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.064>
33. He H, Yu Q, Du Y, Vergara V, Victor TA, Drevets WC, et al. Resting-state functional network connectivity in prefrontal regions differs between unmedicated patients with bipolar and major depressive disorders. *J Affect Disord [Internet].* 2016;190:483–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.042>
34. Lv D, Lin W, Xue Z, Pu W, Yang Q, Huang X, et al. Decreased functional connectivity in the language regions in bipolar patients during depressive episodes but not remission. *J Affect Disord [Internet].* 2016;197:116–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.026>
35. Roberto AJ, Mohan A, Jones K, Carney MJ, Liogier-veyback L, Hwang S, et al. The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders : A Review. *Yale J Biol Med.* 2016;89:49–57.

36. Brady RO, Tandon N, Masters GA, Margolis A, Cohen BM, Keshavan M, et al. Differential brain network activity across mood states in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;207:367–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.041>
37. O'Donoghue S, Kilmartin L, O'Hora D, Emsell L, Langan C, McInerney S, et al. Anatomical integration and rich-club connectivity in euthymic bipolar disorder. *Psychol Med*. 2017;47(9):1609–23.
38. Perry A, Roberts G, Mitchell PB, Breakspear M. Connectomics of bipolar disorder: a critical review, and evidence for dynamic instabilities within interoceptive networks. *Mol Psychiatry*. 2019;24(9):1296–318.
39. Forde NJ, O'Donoghue S, Scanlon C, Emsell L, Chaddock C, Leemans A, et al. Structural brain network analysis in families multiply affected with bipolar I disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2015;234(1):44–51.
40. Muneer A. Staging models in bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(2):117–30.

Tablas y Figuras

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de una muestra de pacientes con TAB-I en fase de eutimia según los subgrupos de gravedad.

Característica	Leve (n=39)		Moderado (n=20)		Grave (n=18)		Total (n=77)	
	Me	(RIQ)	Me	(RIQ)	Me	(RIQ)	Me	(RIQ)
Edad	43	(29 - 52)	46,5	(30 - 52)	43	(33 - 49)	43	(30 - 52)
Hijos	0	(0 - 1)	1	(0 - 2)	1	(0 - 2)	1	(0 - 2)
Edad de inicio	23	(17,5 - 27)	19,5	(16,5 - 22,3)	16	(14 - 20,25)	20	(16 - 25)
Duración enfermedad	13	(7 - 24,5)	18,5	(9,75 - 29,25)	21,5	(16,5 - 27)	17	(9 - 28)
Episodios maníacos	2	(1 - 2)	4	(1,75 - 5)	9	(6,25 - 11)	3	(1 - 5)
Episodios depresivos	1	(0 - 1)	2	(1,75 - 4,25)	7,5	(4 - 17,5)	2	(1 - 4)
Total episodios	3	(2 - 4)	6	(6 - 7)	18,5	(12,25 - 24)	5	(3 - 9)
	Frecuencia (%)		Frecuencia (%)		Frecuencia (%)		Frecuencia (%)	
Género: femenino	22	(56,4)	16	(80)	12	(66,7)	50	(64,9)
Estado civil								
Casado	10	(25,6)	4	(20)	4	(22,2)	18	(23,4)
Separado	3	(7,7)	4	(20,0)	1	(5,6)	8	(10,4)
Divorciado	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(5,6)	1	(1,3)
Viudo	1	(2,6)	1	(5,0)	0	(0,0)	2	(2,6)
Soltero	25	(64,1)	11	(55,0)	12	(66,7)	48	(62,3)
Ocupación								
Estudiante	7	(17,9)	3	(15,0)	1	(5,6)	11	(14,3)
Desempleado	7	(17,9)	4	(20,0)	5	(27,8)	16	(20,8)
Ama de casa	11	(28,2)	5	(25,0)	6	(33,3)	22	(28,6)
Comercio/ventas	5	(12,8)	4	(20)	0	(0,0)	9	(11,7)
Otros	9	(23,1)	4	(20,0)	6	(33,3)	19	(24,7)
Escolaridad								
Primaria	14	(35,9)	3	(15,0)	6	(33,3)	23	(29,9)

Secundaria	7	(17,9)	4	(20,0)	7	(38,9)	18	(23,4)
Universitario/técnico	17	(43,6)	12	(60,0)	5	(27,8)	34	(44,2)
Posgrado/maestría	1	(2,6)	1	(5,0)	0	(0,0)	2	(2,6)
Consumo de sustancias	13	(33,3)	5	(25,0)	7	(38,9)	25	(32,5)
Antecedente de psicosis	20	(51,3)	8	(40,0)	8	(44,4)	36	(46,8)

Abreviaturas: Me: mediana; RIQ: rango intercuartil, (percentil 25 - percentil 75)

Nota: se tomó de forma empírica la clasificación por número de episodios propuesta por Berk (17) en la que el grupo leve corresponde quienes han presentado 1 a 5 episodios, moderado, 6 a 10 episodios y grave, más de 10 episodios.

Tabla 2. Diferencia de medias estandarizada (DME), para las propiedades de grafos teniendo en cuenta al grupo 1 o leve como control.

	Eficiencia local		Fuerza		Grados		Coeficiente de asociación	
	G1 vs G2	G1 vs G3	G1 vs G2	G1 vs G3	G1 vs G2	G1 vs G3	G1 vs G2	G1 vs G3
Amígdala izquierda	0,49 (-0,05 a 1,03)	0 (-0,56 a 0,56)	0,46 (0,09 a 1,00)	-0,25 (-0,81 a 0,31)	-0,29 (-0,25 a 0,84)	-0,32 (-0,89 a 0,24)	0,62 (0,06 a 1,17)	0,12 (-0,44 a 0,68)
Amígdala derecha	0,18 (0,36 a 0,72)	0,13 (0,69 a 0,43)	0,31 (0,23 a 0,86)	-0,38 (-0,94 a 0,19)	0,16 (-0,38 a 0,70)	-0,38 (-0,94 a 0,18)	0,29 (-0,26 a 0,83)	0,16 (-0,40 a 0,72)
Polo frontal derecho	0,65 (0,1 a 1,20)	0,17 (0,40 a 0,72)	-0,03 (-0,57 a 0,51)	0,19 (0,37 a 0,75)	-0,27 (-0,81 a 0,27)	0,24 (-0,32 a 0,80)	0,70 (0,15 a 1,25)	0,28 (-0,28 a 0,84)
Polo frontal izquierdo	0,76 (0,20 a 1,31)	0,16 (0,40 a 0,72)	-0,08 (-0,62 a 0,46)	-0,21 (-0,77 a 0,35)	-0,28 (-0,82 a 0,26)	-0,21 (-0,77 a 0,35)	0,59 (0,04 a 1,14)	0,13 (-0,43 a 0,69)
Giro frontal superior Derecho	0,49 (0,06 a 1,03)	0,33 (0,23 a 0,89)	0,22 (-0,32 a 0,76)	0,16 (-0,40 a 0,72)	0,02 (-0,52 a 0,56)	0,06 (-0,50 a 0,62)	0,42 (-0,12 a 0,96)	0,28 (-0,28 a 0,84)
Giro frontal superior Izquierdo	0,65 (0,10 a 1,20)	0,33 (0,23 a 0,89)	0,34 (-0,21 a 0,88)	0,38 (-0,18 a 0,94)	0,10 (-0,44 a 0,64)	0,27 (-0,29 a 0,83)	0,52 (-0,03 a 1,06)	0 (-0,56 a 0,56)
Giro frontal medio Derecho	1,01 (0,44 a 1,58)	0,28 (0,28 a 0,84)	0,19 (-0,35 a 0,73)	0,39 (-0,17 a 0,96)	-0,07 (-0,61 a 0,47)	0,37 (-0,19 a 0,93)	0,53 (-0,02 a 1,08)	0 (-0,56 a 0,56)
Giro frontal medio Izquierdo	0,65 (0,10 a 1,20)	0 (-0,56 a 0,56)	0,08 (-0,45 a 0,62)	0,27 (-0,29 a 0,83)	-0,16 (-0,70 a 0,38)	0,25 (-0,31 a 0,81)	0,70 (0,15 a 1,25)	0 (-0,56 a 0,56)
Giro frontal inferior derecho; pars triangularis	0,45 (0,09 a 0,10)	0 (-0,55 a 0,56)	0,38 (-0,16 a 0,93)	0,02 (-0,53 a 0,58)	0,20 (-0,34 a 0,74)	0,01 (-0,54 a 0,57)	0,42 (-0,12 a 0,96)	0,25 (-0,31 a 0,81)
Giro frontal inferior izquierdo; pars triangularis	0,40 (0,15 a 0,94)	0,13 (0,69 a 0,43)	0,07 (-0,47 a 0,61)	-0,08 (-0,64 a 0,48)	-0,08 (-0,62 a 0,46)	-0,13 (-0,69 a 0,43)	0,46 (-0,09 a 1,00)	-0,12 (-0,67 a 0,44)
Giro frontal inferior derecho; pars opercularis	0,52 (0,03 a 1,06)	0,39 (0,17 a 0,95)	0,38 (0,16 a 0,92)	0,36 (-0,20 a 0,92)	0,19 (-0,35 a 0,73)	0,27 (-0,29 a 0,83)	0,52 (-0,03 a 1,06)	0,37 (-0,19 a 0,94)
Giro frontal inferior izquierdo; pars opercularis	0,61 (0,06 a 1,16)	0 (-0,56 a 0,56)	0,31 (-0,23 a 0,85)	-0,02 (-0,58 a 0,54)	0,13 (-0,41 a 0,67)	-0,08 (-0,64 a 0,48)	0,46 (-0,09 a 1,00)	-0,12 (-0,68 a 0,44)
Corteza frontal medial derecha	0 (-0,54 a 0,54)	0,79 (0,21 a 1,37)	-0,34 (-0,88 a 0,20)	-0,59 (-1,16 a -0,02)	-0,55 (-1,10 a -0,01)	-0,66 (-1,24 a -0,09)	0,32 (-0,28 a 0,86)	-0,11 (-0,67 a 0,45)
Corteza frontal medial izquierda	-0,76 (-1,32 a -0,20)	-0,54 (-1,11 a 0,03)	-0,63 (-1,18 a -0,08)	-0,55 (-1,12 a 0,02)	-0,79 (-1,35 a -0,23)	-0,57 (-1,13 a 0,00)	-0,34 (-0,88 a 0,21)	-0,29 (-0,85 a 0,27)
Giro cingulado derecho; división anterior	0,56 (0,01- 1,10)	0,33 (0,23 a 0,90)	0,39 (-0,15 a 0,94)	0,30 (-0,27 a 0,86)	0,18 (-0,36 a 0,72)	0,14 (-0,42 a 0,70)	0,39 (-0,16 a 0,93)	0,27 (-0,29 a 0,82)
Giro cingulado izquierdo; división anterior	0,56 (0,01 a 1,10)	0,10	0,41	-0,02	0,25	-0,04	0,60	0,11

		(0,46 a 0,65)	(-0,13 a 0,96)	(-0,57 a 0,54)	(-0,29 a 0,79)	(-0,60 a 0,52)	(0,05 a 1,15)	(-0,45 a 0,67)
Corteza orbitofrontal derecha	0,70 (0,15 a 1,25)	0,30 (0,26 a 0,86)	0,02 (-0,52 a 0,56)	-0,17 (-0,73 a 0,39)	-0,11 (-0,65 a 0,43)	-0,27 (-0,83 a 0,29)	0,70 (0,15 a 1,26)	0,14 (-0,42 a 0,70)
Corteza orbitofrontal izquierda	0,65 (0,10 a 1,20)	-0,16 (-0,72 a 0,40)	-0,24 (-0,78 a 0,30)	-0,46 (-1,03 a 0,10)	-0,43 (-0,97 a 0,11)	-0,49 (-1,05 a 0,08)	0,32 (-0,22 a 0,87)	-0,53 (-1,09 a 0,04)

G1: subgrupo leve; G2: subgrupo moderado, G3: subgrupo grave. En blanco se encuentran los tamaños de efecto menores a 0.50, y los resultados que no fueron significativos estadísticamente. En azul claro tamaño de efecto moderado. En azul más oscuro tamaño de efecto grande.

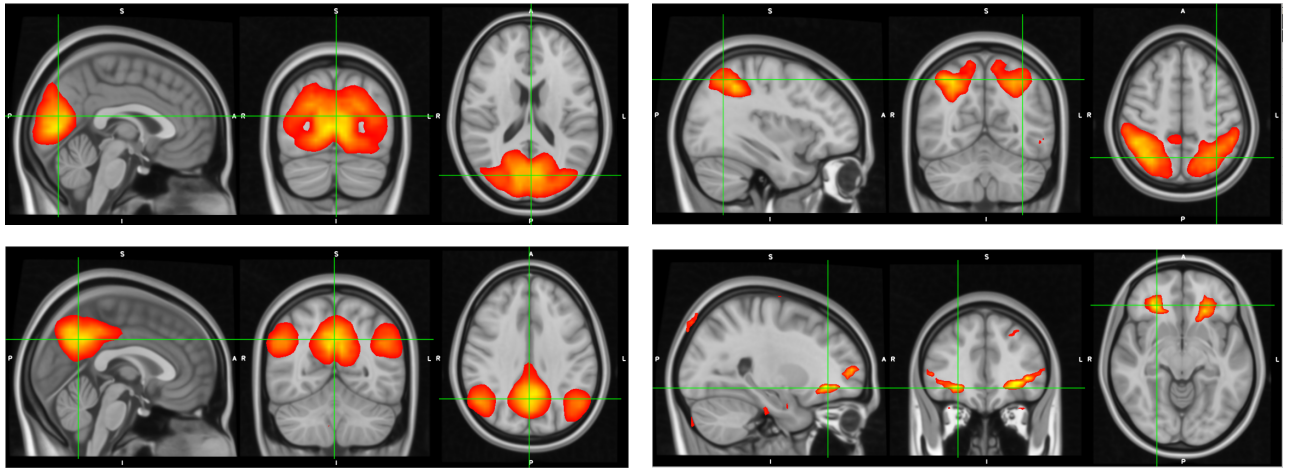


Figura 1. Redes funcionales en estado de reposo en una muestra de pacientes con trastorno afectivo bipolar. Se muestra la Red Visual (superior izquierda), Red motora (superior derecha), Default Mode Network (DMN) (inferior izquierda) y la Red frontal (inferior derecha).

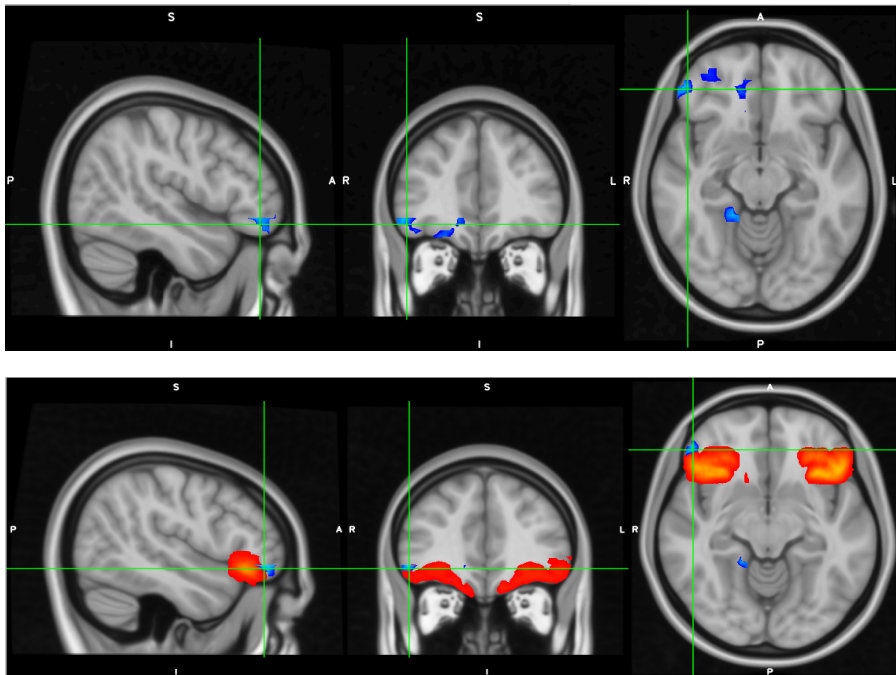


Figura 2. Se muestran los vóxeles en azul que fueron estadísticamente significativos al comparar el grupo grave con el moderado, en la intersección uno de ellos con coordenadas (47, 40, -12) según en MNI 152 (superior). También la segmentación de la corteza frontal orbital del derecho estándar en rojo (inferior).