

NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL Y POLARIDAD PREDOMINANTE EN PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR TIPO I DE ANTIOQUIA.

Giancarlo Carreño Ruiz¹, Juan Pablo Zapata Ospina², Cristian Vargas Upegui³, Daniel Camilo Aguirre Acevedo⁴, Carlos López-Jaramillo⁵

¹Médico y cirujano, Residente de cuarto año de especialización en Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

²Medico y cirujano, Especialista en Psiquiatría y Epidemiología Clínica, docente Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia - Instituto de Investigaciones Médicas

³Medico y cirujano, Especialista en Psiquiatría, Docente departamento de psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia - Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI

⁴Estadístico e informático, Especialista en Epidemiología, docente Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia - Instituto de Investigaciones Médicas

⁵Medico y Cirujano, Especialista en Psiquiatría, Docente departamento psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Coordinador Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI

RESUMEN

Introducción: La Polaridad Predominante (PP) se ha propuesto como un especificador del trastorno afectivo bipolar (TAB) por su relación con variables clínica y pronósticas. Es posible que esto se deba a una neurobiología subyacente distinta de tal manera que los cambios encontrados por Resonancia Magnética Nuclear estructural (RMNe) en el TAB sean diferentes y específicos. **Objetivos:** Explorar hallazgos de neuroimagen estructural en pacientes con TAB tipo I (TAB-I) de acuerdo con la PP. **Materiales y métodos:** Estudio de corte transversal que evaluó 77 pacientes con TAB-I usando la entrevista DIGS. Se estableció la PP utilizando la definición operativa de los dos tercios de todos los episodios afectivos a lo largo de la vida para clasificar la PP en maníaca (PPM), depresiva (PPD) o indeterminada (PPI). Se les realizó RMNe durante la fase de eutimia para medir estructuras intracraneales, Los datos obtenidos se analizaron mediante un modelo de regresión lineal ajustado por variables de confusión (consumo de medicamentos, consumo de alcohol, consumo de sustancias psicoactivas) y se compararon entre los tres grupos hallando la diferencia de medias estandarizada (DME). **Resultados:** Se encontraron diferencias con adecuado tamaño de efecto en tres estructuras cerebrales tras ajustar por variables de confusión. Específicamente en el giro fusiforme derecho y el giro lingual izquierdo, que fueron mayores en el grupo PPD en comparación con PPM (DME = 0,92; IC95% = 0,34 a 1,49 y DME = 0,78; IC95% = 0,21 a 1,35) Respectivamente. Igualmente, en el tálamo derecho, que mostró ser mayor en el grupo PPI frente a PPM (DME0,89; IC95% = 0,31 a 1,46). **Conclusiones:** Se observó una reducción del espesor del giro fusiforme derecho y el giro lingual izquierdo, así como del volumen talámico derecho en pacientes con TAB-I con PPM, lo que soporta la hipótesis de que la PP cuenta con un correlato neurobiológico plausible y pudiera tener potencial utilidad como especificador del TAB.

Palabras claves: *Trastorno Bipolar, polaridad predominante, neuroimagen, neuroanatomía, Resonancia Magnética Nuclear estructural*

ABSTRACT

Introduction: Predominant Polarity (PP) has been proposed as a specifier of bipolar disorder (BD) due to its relationship with clinical and prognostic variables. It is possible that this is due to a different underlying neurobiology such that the changes found by structural Nuclear Magnetic Resonance (sNMR) in BD are different and specific. **Objectives:** To explore findings of structural neuroimaging in patients with BD type I (BD-I) according to PP. **Materials and Methods:** Cross-sectional study that evaluated 77 patients with BD-I using the DIGS interview. PP was established using the operative definition of two thirds of all affective episodes throughout life to classify PP as manic (PPM), depressive (PPD) or indeterminate (PPI). NMR was performed during the euthymia phase to measure intracranial

structures. The data obtained was analyzed using a linear regression model adjusted for confounding variables (drug use, alcohol use, psychoactive substance use) and were compared between the three groups finding the standardized mean difference (SMD). **Results:** Differences with adequate effect size were found in three brain structures after adjusting for confounding variables. Specifically, in the right fusiform gyrus and the left lingual gyrus, which were higher in the PPD group compared to PPM (SMD = 0.92; 95% CI = 0.34 to 1.49 and SMD = 0.78; 95% CI = 0.21 to 1.35) respectively. Likewise, in the right thalamus, it was shown to be higher in the PPI group compared to PPM (SMD 0.89, 95% CI = 0.31 to 1.46). **Conclusions:** A reduction in the thickness of the right fusiform gyrus and the left lingual gyrus, as well as the right thalamic volume was observed in patients with BD-I with PPM, which supports the hypothesis that PP has a plausible neurobiological correlate and could have potential utility as a BD specifier.

Key words: *Bipolar Disorder, predominant polarity, neuroimaging, neuroanatomy, structural Nuclear Magnetic Resonance*

INTRODUCCION

El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) es un trastorno psiquiátrico grave que abarca un conjunto de alteraciones clínicas del estado del ánimo, cuya etiología es multifactorial. Es considerado una causa importante de discapacidad por el deterioro cognitivo y funcional que genera y se asocia con una elevada mortalidad, incluyendo la relacionada con suicidio (1,2). Es un trastorno relativamente común, con una prevalencia mundial, a lo largo de la vida de 2,4% para todo el espectro bipolar y de 0,6% para el TAB tipo I (TAB-I) (3,4). Es un trastorno crónico, episódico y recurrente, con una presentación clínica heterogénea dada por la presencia de al menos 1 episodio de manía y episodios afectivos en cantidad variable, ya sean otras manías, hipomanías, episodios depresivos mayores (EDM) o episodios mixtos, entre los cuales habitualmente hay periodos libres de síntomas o de eutimia (5,6). Se ha descrito que los afectados pueden tener distintas trayectorias longitudinales. Jules Angst (1978)(7) describió tres "Tipologías clínicas" en una población de bipolares: un tipo "MD" que eran aquellos que fueron hospitalizados por depresiones y manías por igual; un tipo maniaco "Md" y un tipo depresivo "Dm", cuyas hospitalizaciones en su mayoría fueron por manías o depresiones, respectivamente. Estas observaciones originaron el concepto de Polaridad Predominante (PP), del cual se proponen dos definiciones operativas. La primera es la del grupo de Colom et al., en Barcelona(8), utilizada con mayor frecuencia y que propone la PP como la superioridad de una polaridad, calculada como de al menos dos tercios (2/3) del número total de episodios previos. La segunda, el índice de Harvard que resulta de un cociente entre la cantidad de episodios maníacos (e hipomaniacos) y el total de episodios depresivos; si el puntaje es superior a uno, se considera al paciente como "predominantemente maniaco" y si está por debajo de uno como "predominantemente depresivo"(9,10).

Diferentes estudios han descrito una asociación entre la PP y variables clínica y pronósticas por lo que se ha propuesto a la PP como un especificador de curso y pronóstico del TAB-I, a pesar de no estar incluido como tal en el DSM-5 (11). Se ha encontrado, por ejemplo, que el tipo de primer episodio afectivo es un predictor de la PP posterior, con un valor predictivo positivo del 75 al 80% (12). La PP Maníaca (PPM) es más frecuente en hombres con mayor nivel educativo, antecedente familiar de trastornos del ánimo, y presentan un inicio más temprano de la enfermedad, hospitalización a más temprana edad, mayor uso de sustancias psicoactivas y mayores probabilidades de presentar Psicosis. Por su parte, la PP Depresiva (PPD) se ha asociado con el género femenino, mayor probabilidades de conseguir pareja y casarse, un mayor retraso en el diagnóstico e inicio de tratamiento adecuado, con un patrón de presentación estacional, comorbilidad con trastornos de personalidad, uso de alcohol y un mayor riesgo de conducta suicida y necesidad de terapia electroconvulsiva (12–16). También hay diferencias en el tratamiento. Así, se ha visto que pacientes con PPM tienen mayor uso de estabilizadores del ánimo (principalmente litio, ácido valproico y lamotrigina) y de antipsicóticos solos o en combinación con estabilizadores del ánimo, mientras que los pacientes con PPD muestran mayor uso de antidepresivos y benzodiacepinas(17), También, la PPD se ha encontrado como predictor de buena respuesta a lamotrigina (18,19), mientras que la PPM con una buena respuesta al Litio(20).

Teniendo en cuenta las características específicas de cada PP y lo que pueden significar en la evolución de cada paciente, resulta prometedor evaluar si estas características cuentan con algún correlato neurobiológico que pueda explicar aspectos clínicos del trastorno susceptibles de ser intervenidos y prevenir desenlaces negativos futuros. Una herramienta útil para el estudio de la neurobiología es la Resonancia Magnética Nuclear estructural (RMNe), con la que es posible identificar cambios en la morfología cerebral, que, si bien podrían ayudar a explicar la variabilidad del trastorno y en particular de la PP, ha demostrado que a menudo no presenta asociaciones concluyentes y que está influenciada por factores difíciles de controlar, lo que resta validez a los hallazgos, siendo difícil determinar qué tanto de la heterogeneidad del trastorno y de la PP, obedece a una neurobiología subyacente diferente de cada tipo de PP, o si se trata de resultados de difícil interpretación producto de los inconvenientes metodológicos de los estudios que involucran análisis de neuroimágenes.

Es así como en la literatura científica existen gran cantidad de estudios que evalúan aspectos neuroanatómicos en muestras de pacientes con TAB, utilizando estudios tanto de RMNe como de RMN funcional (RMNf), con resultados diversos, como hallazgos que demuestran cambios o alteraciones en diferentes estructuras o modificaciones en patrones de activación y conectividad en diferentes regiones cerebrales, dependientes del tipo de episodio afectivo, apuntando a la posibilidad de que estos hallazgos neuroanatómicos sean específicos del episodio de manía o de la depresión bipolar (DB), lo que nos lleva a plantearnos la hipótesis de que también puedan existir hallazgos específicos de acuerdo con el tipo de PP. Nuestro estudio tiene como objetivo identificar las diferencias en las imágenes de RMNe entre los pacientes con TAB-I según su tipo PP, en una muestra de pacientes de Antioquia.

MATERIALES Y METODOS

Estudio descriptivo de corte transversal. Fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Los participantes firmaron el consentimiento informado. Fue una investigación de riesgo mínimo para los participantes y cumplió con las normas de investigación en seres humanos según lo dispuesto en la Resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y en la Declaración de Helsinki de 2013.

Población:

Se incluyeron pacientes pertenecientes a una cohorte del proyecto PRISMA(21) con diagnóstico de TAB-I, según criterios diagnósticos del DSM – IV – TR establecidos por la Entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS, por sus siglas en inglés), con edad entre 18 y 60 años, a quienes se les hubiera realizado RMNe durante la eutimia definida por un puntaje menor de 6 en la escala de manía de Young y un puntaje menor de 7 en la escala de depresión de Hamilton (inicialmente 82 pacientes). Se excluyeron aquellos participantes con enfermedades neurológicas, discapacidad intelectual moderada o grave, autismo, trastornos de la personalidad, otros trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, antecedentes de trauma encéfalo craneano, habían recibido terapia electroconvulsiva o con contraindicaciones para la realización de la RMNe (marcapasos cardíaco, desfibrilador cardíaco implantable, implante coclear, clips vasculares metálicos, prótesis vascular, *stent* vascular, dispositivo Intrauterino, prótesis ortopédicas, fragmentos de metales en el cuerpo, como proyectiles de arma de fuego), resultando en una muestra definitiva de 77 individuos.

Instrumentos y Procedimientos

Entrevista diagnóstica para estudios genéticos - Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) versión 3.0

Desarrollada por el National Institute of Mental Health (NIMH) en 1994 con fines de investigación sobre genética de las enfermedades mentales, fue validada para ser utilizada en población colombiana. Está diseñada para la evaluación exhaustiva y el diagnóstico de individuos con trastornos mentales graves, como el TAB-I (22,23). Para el presente estudio, la DIGS fue realizada por psiquiatras y residentes de psiquiatría entrenados. De esta entrevista se obtuvo información sociodemográfica y clínica (edad de inicio, duración del trastorno, número y tipo de los episodios afectivos, tratamiento psicofarmacológico recibido, los antecedentes de síntomas psicóticos, consumo de sustancias psicoactivas y de conducta suicida).

Polaridad Predominante (PP)

Se clasificaron los participantes de acuerdo con su PP, siguiendo la propuesta del grupo de Barcelona(8), según la cual es necesario que al menos 2/3 de los episodios presentados por un paciente a lo largo del curso longitudinal del trastorno deben ser EDM o manías (o hipomanías) para constituir la PPD o PPM respectivamente. Los participantes en los que no se identificó ninguna de las dos PP descritas se clasificaron como con PP indeterminada (PPI).

Imágenes de RMNe Cerebral

Las RMNe cerebrales fueron realizadas con un resonador Philips Achieva 3 Tesla de Nova Dual con una duración aproximada de una hora. Se obtuvieron secuencias T1 y para el preprocesamiento y el análisis de los datos se empleó el programa Statistical Parametric Mapping versión 2005 (SPM5) (Department of Cognitive Neurology, University College London). Todas las imágenes fueron realineadas para corregir cualquier movimiento del paciente durante la prueba, 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, al igual que las sesiones con movimiento superior a 0.05 radianes en los planos de rotación. La imagen promedio fue luego espacialmente normalizada a la plantilla del cerebro humano del Montreal Neurology Institute (MNI), empleando una transformación de 12 parámetros con 12 repeticiones no lineales y funciones base de 7 x 8 x 7. Después de la normalización, se efectuó un muestreo de todas las imágenes volumétricas con voxels de 2 x 2 x 2 empleando una interpolación espacial trilineal. Todas las imágenes se sometieron a un proceso de suavizado con una amplitud de 8 mm a la mitad del isotropismo máximo a partir de un filtro Gaussiano para compensar por la variabilidad entre sujetos y permitir que la teoría de campos aleatorios de Gauss otorgue inferencias estadísticas correctas. Se analizaron estructuras corticales y subcorticales bilateralmente. Para el análisis de las estructuras corticales se utilizó el atlas de regiones cerebrales de interés de Desikan y Killiany. Se generó una base de datos teniendo en cuenta las medidas de espesor (mm), área (mm²) y volumen (mm³) obtenidas del software Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). El volumen se calculó con el producto del espesor y el área. Para normalizar el volumen de estructuras cerebrales y poder compararlas entre sí, se usó la ecuación $v' = v/VIC$, donde v' es el volumen normalizado, v es el volumen no normalizado y VIC el volumen intracraneal total.

Análisis Estadístico

Las características demográficas y clínicas de cada grupo de PP fueron descritas usando mediana (Me) y rango intercuartil (RIQ) si eran continuas, y con frecuencias y porcentajes, si eran categóricas. Los datos de la neuroanatomía estructural se describieron utilizando media y desviación estándar (DE) y se compararon los grupos de cada PP mediante un modelo de regresión lineal ajustado por uso de benzodiazepinas, consumo de alcohol y sustancias psicoactivas, uso de litio, antipsicóticos, antidepresivos y ácido valproico, y asumiendo como grupo de referencia el de predominio maniaco por ser el que presentó mayor frecuencia. Los resultados se presentaron como diferencia de medias estandarizada (DME) con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Valores de la DME superiores 0.80, 0.50 o 0.20 fueron interpretados como diferencias altas, moderadas o bajas respectivamente(24). Ante las limitaciones del valor p y siguiendo las sugerencias de S. Greenland, 2019 (25), se calculó el valor-s (*s-value*) (Shannon information or surprise value) como $s = -\log_2(p)$ donde p es el valor p del test estadístico utilizado (26). 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 en R / R studio (27,28).

RESULTADOS

Características de los participantes

Se incluyeron 77 individuos, con edad entre los 20 y los 58 años, en su mayoría hombres (63,6%). En 58 pacientes (75,3%) se identificó la PP en tanto que en 19 (24,7%) la PP fue indeterminada. La caracterización sociodemográfica y clínica se muestra en la (Tabla 1).

Neuroanatomía estructural

Se calcularon los volúmenes de 15 estructuras subcorticales y los espesores y áreas de 35 estructuras corticales, derechas e izquierdas (en total 157 mediciones de estructuras intracraneales). En la Tabla 2 se muestran las comparaciones entre los tres grupos, los valores p y s , con el tamaño del efecto ajustado. Solo tres estructuras que exhibieron diferencias con mayor tamaño de efecto fueron: el giro fusiforme derecho y el giro lingual izquierdo, cuyos espesores fueron mayores en el grupo de PPD, cuando se compara con el grupo de PPM ($g = 0,92$; IC95% 0,31 a 1,46) y ($g = 0,78$; IC95%: 0,21 a 1,34) respectivamente y, el tálamo derecho, cuyo volumen es mayor al compararse el grupo de PPI con el de PPM ($g = 0,89$; IC95%: 0,3 a 1,49). En la gráfica 1. Se muestran las diferencias de las estructuras con tamaño de efecto mayor al comparar entre los grupos del PP. La totalidad de estructuras evaluadas se encuentra en la Tabla Suplementaria 1.

DISCUSIÓN

Con base en el análisis de los resultados de las RMNe cerebrales de 77 pacientes con TAB-I, nuestro estudio detectó una disminución en el espesor de dos estructuras corticales: giro fusiforme derecho y giro lingual izquierdo en pacientes con PPM al compararlos con pacientes con PPD. Por su parte, en las estructuras subcorticales se evidenció una disminución del volumen talámico derecho, también en el grupo de PPM cuando se compararon con el grupo de PPI. Estas diferencias fueron ajustadas y cuentan con tamaño de efecto importante e intervalos de confianza estrechos. Estos datos pueden llevar a suponer que los episodios de manía y por extensión, la PPM se relacionan con alteraciones estructurales en pacientes con TAB-I. Esto supone un efecto de los episodios de manía sobre estas estructuras cerebrales y está en relación con lo que se teoriza en diferentes publicaciones, a cerca de un efecto neurodegenerativo propio del TAB, que investigadores han atribuido en parte a disfunción de los mecanismos neuroinmunoendocrinos que llevan a hipercortisolismo y a un estado proinflamatorio persistente, observado comúnmente en pacientes con trastornos afectivos (29,30). Sin embargo, atribuir los hallazgos únicamente a neurodegeneración resulta complejo, debido a la dinámica bidireccional, aun en estudio, entre los cambios estructurales y sus posibles causas. Es decir, la alteración estructural podría explicar las manifestaciones clínicas o por el contrario, los procesos fisiopatológicos del TAB-I que se expresan clínicamente como episodios afectivos, podrían ser la causa de alteraciones estructurales específicas, sin desconocer otra gran cantidad de factores asociados.

Al analizar nuestros resultados a la luz de la literatura disponible, encontramos pocos trabajos que analizaran específicamente hallazgos de neuroimagen y PP. En uno de ellos, Kim J. et al(31) evaluaron las RMN de 35 pacientes con TAB-I y las compararon con las de 35 controles sanos encontrando que los pacientes con TAB-I tenían una disminución más marcada en la materia gris prefrontal bilateral, insular, temporal y parietal; además aquellos con PPM mostraban a su vez una disminución del volumen del giro frontal superior, mayor que los del grupo con PPD o los controles sanos. Por su parte, Janiri D. et al (32) evaluaron imágenes de RMN de 175 pacientes ambulatorios con TAB, sin tener en cuenta el subtipo y los compararon con 150 controles sanos. Se enfocaron en la estructura hipocampal y realizaron comparaciones de acuerdo con la PP, encontrando reducciones de volumen en porciones específicas del hipocampo en los pacientes con TAB y más acentuadas aun en aquellos que además pertenecían al subgrupo de PPD. Aunque pudiera parecer que los resultados de estos trabajos no están directamente relacionados con los del nuestro, ya que difieren en la PP que muestra las diferencias, si es probable algún grado de concordancia, dada principalmente por la localización temporal de los hallazgos estructurales en estos dos estudios, así como en el nuestro, el cual encontró diferencias con tamaño de efecto grande en el giro fusiforme derecho (localización temporal inferior) y en el giro lingual izquierdo (occipito-temporal medial), en el subgrupo de PPM. Si bien es apresurado asegurar con base en nuestros hallazgos, la existencia de asociaciones precisas, estos dan pie a pensar

en el lóbulo temporal y algunas de sus estructuras como relevantes en el entendimiento de TAB, algo que ya se ha planteado en diferentes estudios(33,34).

En un estudio que buscaba identificar diferentes fenotipos neurocognitivos, asociados al temperamento y neuroanatómicos, su heredabilidad y asociación con la severidad del TAB – I, en dos poblaciones estrechamente relacionadas y consideradas como genéticamente aisladas, el Valle Central de Costa Rica y en Colombia, la región de Antioquia, de donde es originaria la población incluida en nuestro estudio. Se encontraron entre otros hallazgos una reducción en el volumen del tálamo, y reducciones en el espesor cortical en los giros fusiformes y linguales, siendo las alteraciones en estas tres estructuras encontradas como heredables en esta población y los giros fusiformes y linguales además como asociadas a la severidad clínica del TAB-I (35). Los resultados de esta investigación que destacan estas tres estructuras como fenotipos neuro imagenológicos del TAB-I, están en concordancia con los hallazgos de nuestro estudio.

Otros estudios que evaluaron neuroanatomía y TAB sin considerar la PP, también mostraron cierto grado de concordancia con nuestras observaciones, evidenciando que el giro fusiforme derecho, el giro lingual izquierdo y el tálamo derecho, aunque no son las únicas estructuras implicadas, si tienen relevancia en la regulación de las emociones y el estado de ánimo (36–39). Por ejemplo, una Investigación que evaluó las diferencias de estudios de morfometría basada en voxels, entre pacientes con TAB y pacientes con depresión unipolar, usando un grupo control de individuos sano, evidenció que el grupo de pacientes con TAB, mostraba una reducción marcada de volumen de sustancia gris de forma bilateral en los hipocampos hasta los giros fusiformes, corteza prefrontal dorsal, ínsula, la amígdala, núcleos caudados, putámenes, talamos, y giros linguales (37). Por su parte un meta análisis también de ENIGMA (Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis), que evaluó estructuras corticales en adultos con TAB, identifico que estos, presentaban adelgazamiento en regiones parietales y temporales inferiores, incluidos los giros fusiforme y temporal medial los cuales están relacionados con el procesamiento y la conciencia visoespacial (40). Este hallazgo se correlacionó a su vez con disminución de metabolismo del giro fusiforme derecho en pacientes con TAB-I y antecedente de síntomas psicóticos, proponiendo que alteraciones en esta estructura, podrían considerarse biomarcador de psicosis en pacientes con TAB (41). Esto parece afín a los resultados de nuestro estudio en el que las alteraciones del giro fusiforme derecho fueron significativas en el subgrupo de PPM, el cual a su vez es el que presenta el mayor porcentaje de antecedente de síntomas psicóticos durante el curso del trastorno.

Acerca del giro lingual izquierdo, en un estudio que comparo pacientes con TAB y pacientes con depresión unipolar, los primeros presentaron disminución del volumen de materia gris en 12 regiones cerebrales: lóbulo VIII del cerebelo derecho, Putamen derecho e izquierdo, hipocampo izquierdo, corteza precuneal derecha, giro frontal superior derecho e izquierdo, giro precentral izquierdo, corteza calcarina izquierda, giro temporal inferior izquierda, izquierdo, fusiforme derecho y lingual izquierdo(42), los autores de este encontraron en el grupo de pacientes con TAB, mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad y mayores niveles de citoquinas proinflamatorias, observaciones similares se han obtenido otros estudios en TAB (43), aunque con compromiso de otras estructuras, estos datos insinúan un mecanismo neuro inflamatorio y endocrino en la fisiopatología del trastorno.

En lo concerniente con el tálamo, es una estructura con múltiples conexiones con otras regiones cerebrales, como la corteza prefrontal orbital y medial, así como con otras estructuras límbicas implicadas en la regulación emocional y ha sido propuesto como una estructura determinante en la regulación del estado de ánimo, de la conducta y de la respuesta a estímulos ambientales. Hay evidencia de alteraciones en su volumen, como también de patrones de activación y conectividad en los trastornos afectivos cuando se comparan con controles sanos(38,39,44). Haznedar et al. (45) evaluaron volúmenes del tálamo en varios grupos de pacientes con TAB- I, TAB-II, ciclotimia e individuos sanos. Encontraron alteraciones volumétricas del tálamo, de acuerdo con el subtipo clínico, principalmente en pacientes con TAB-II en los que se observaron asimetrías entre ambos talamos y en pacientes con trastorno ciclotímico, los cuales presentaron reducción del volumen talámico bilateral. Estos hallazgos pueden obedecer a las características propias de cada trastorno, un mayor número de episodios y dificultades en el diagnóstico oportuno

del TAB-II o al efecto de tratamientos farmacológicos que pueden mitigar la pérdida o disminución de volumen de diferentes estructuras esperada por ejemplo en el TAB-I(46). Estudios más recientes que evalúan el efecto de los episodios afectivos recurrentes compararon neuroimágenes funcionales de pacientes en su primer episodio con las de pacientes con múltiples episodios afectivos, y observaron que los pacientes con curso crónico y múltiples descompensaciones presentan menor activación en los tractos prefrontal - estriado - amigdalino y de forma bilateral en los talamos, las cortezas prefrontal ventro lateral, orbitofrontales y cingulada anterior, putámenes, caudados, amígdalas, área 22 de Brodmann y regiones parietales posteriores derecha. Es probable que alteraciones neurofisiológicas asociadas a un mayor número de episodios afectivos lleven a un decremento de la activación de redes neuronales implicadas en la regulación afectiva en pacientes con TAB (47), y a su vez tenga correlación teórica con alteraciones estructurales que pueden variar de acuerdo con la PP.

Todas estas observaciones corroboran lo complejo del Trastorno y como la investigación en neuroimágenes puede ser una herramienta permite plantear nuevas hipótesis y proporciona información relevante para un mejor entendimiento de los procesos neurofisiológicos y patológicos subyacentes, siendo propuestas como potenciales biomarcadores en TAB (48,49).

En lo que concierne a esta investigación en particular, la cual se basó en neuroimagen estructural, propone la presencia de un sustrato neurobiológico para la PP, la cual cobra fuerza como potencial especificador del curso clínico y pronóstico del TAB-I. El análisis de la utilidad de los resultados de estudios como el nuestro debe hacerse teniendo en cuenta los estudios precedentes en la misma línea de investigación, que han revelado resultados heterogéneos y en ocasiones contradictorios, con estructuras implicadas que difieren de un estudio a otro, posiblemente debido a la influencia de múltiples factores. Por un lado, los propios del trastorno (fenotipos clínicos, especificadores), del individuo (factores genéticos), medioambientales (eventos vitales o estresantes, el papel de la epigenética) y la influencia de medicamentos como el litio que se ha relacionado con cambios en algunas estructuras cerebrales (50–52) y que teóricamente pudiera tener un papel como neuro protector ante el trastorno. Por otro, también cobra importancia la metodología de cada estudio con la población estudiada, el tamaño y características de la muestra, el seguimiento o no en el tiempo y el procesamiento de las neuroimágenes (40). Todos estos elementos que difieren de un estudio a otro influyen sobre los resultados, haciendo que la concordancia con estudios similares sea reducida.

A pesar de la diversidad de estudios que se aproximan a la neuroanatomía del TAB, existe una carencia de trabajos que investiguen específicamente la relación entre hallazgos de neuroimagen estructural y PP, razón por la cual consideramos que una de las fortalezas de nuestro estudio es la medición amplia de múltiples estructuras corticales y subcorticales, que pueden aportar al cuerpo de datos sobre la neuroanatomía estructural y favorecer una síntesis cuantitativa. Otra ventaja fue el ajuste estadístico por variables de confusión al momento de analizar los resultados, disminuyendo así la injerencia de variables que afectan la neurobiología. Dentro de las debilidades, resaltamos el tamaño de muestra pequeño que pudo haber llevado a errores tipo II para identificar regiones de interés; sería útil la realización de nuevas investigaciones que repliquen el nuestro con un tamaño de muestra mayor. Otra limitación es el posible sesgo de medición en algunas variables como el consumo de sustancias o los tratamientos recibidos ya que, a pesar de que la DIGS 3.0 las contempla, pudieron presentarse respuestas inexactas de los participantes o de registro por parte del evaluador.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio encontró diferencias con tamaño de efecto grande compatibles con reducción del espesor del giro fusiforme derecho y el giro lingual izquierdo, y reducción del volumen talámico derecho en pacientes con PPM, al compararlos con los grupos con PPD y PPI. Esto sugiere que la PP cuenta con un correlato neurobiológico plausible que a su vez tiene en las diferencias estructurales halladas posibles biomarcadores imagenológicos del TAB-I con potencial utilidad en el proceso diagnóstico, como predictor de curso clínico o en la toma de decisiones terapéuticas. Se requieren estudios adicionales con un tamaño de muestra más grande y con posibilidad de seguimiento y de esa

forma evaluar en el tiempo cómo se producen los cambios neuroanatómicos en pacientes con manifestaciones clínicas particulares, como el predominio de cada episodio afectivo.

Referencias Bibliográficas:

1. Garcia-Blanco AC, Sierra P, Livianos L. Nosología, epidemiología y etiopatogenia del trastorno bipolar: Últimas aproximaciones. *Psiquiatr Biol* [Internet]. 2014;21(3):89–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2014.07.004>
2. 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)
3. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *ArchGenPsychiatry*. 2011;68(1538-3636 (Electronic)):241–51.
4. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4.
5. Harrison PJ, Cipriani A, Harmer CJ, Nobre AC, Saunders K, Goodwin GM, et al. Innovative approaches to bipolar disorder and its treatment. 2016;1366:76–89.
6. American Psychiatric Association - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. DSM-5- American Psychiatric Publishing (2013).
7. Angst J. The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manic- depressive illness. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1978;226:65–73.
8. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93(1–3):13–7.
9. Colom F, Vieta E, Suppes T. Predominant polarity in bipolar disorders: Refining or redefining diagnosis? *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(5):324–6.
10. Popovic D, Torrent C, Goikolea JM, Cruz N, Sánchez-Moreno J, González-Pinto A, et al. Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: A naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(5):366–74.
11. Carvalho AF, McIntyre RS, Dimelis D, Gonda X, Berk M, Nunes-Neto PR, et al. Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2014;163:56–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.035>
12. Baldessarini RJ, Undurraga J, Va' zquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, Khalsa H-MK, Lepri B, Ha TH, Chang JS, Tohen M VE. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:293–302.
13. Obando ACT, García ÁMA, Rodríguez MAG, Palacio TFR, Ontoso MS, Tamayo A, et al. Polaridad predominante en pacientes bipolares tipo I. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2012;41(4):842–52. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034745014600500>
14. Goikolea JM, Colom F, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: A 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med*. 2007;37(11):1595–9.
15. Miller, J.N., Black, D.W. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep* 22, 6 (2020).

16. González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Alonso M, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder. The Vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord*. 2010;124(3):250–5.
17. Carvalho AF, Quevedo J, McIntyre RS, Soeiro-De-Souza MG, Fountoulakis KN, Berk M, et al. Treatment implications of predominant polarity and the polarity index: A comprehensive review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(2):1–11.
18. Woo YS, Yoon B, Song J, Seo JS, Nam B, Lee K, et al. Clinical correlates associated with the long- term response of bipolar disorder patients to lithium , valproate or lamotrigine : A retrospective study. 2020;1–12.
19. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3 : The Clinical Guidelines. 2017;20:180–95.
20. Scott J, Bellivier F, Manchia M, Schulze T, Alda M, Etain B, et al. Can network analysis shed light on predictors of lithium response in bipolar I disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2020. 0–2 p.
21. 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. *Rev Colomb Psiquiatr [Internet]*. 2018;47(1):56–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.006>
22. Kralj A, Dedić M, Kovačević A, Malički M, Dedić J, Pelivan M, et al. Diagnostic Interview for Genetic Studies: Validity and reliability of the Croatian version. *Psychiatr Genet*. 2017;27(1):17–22.
23. 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.
24. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect Size Estimates : Current Use , Calculations , and Interpretation. 2012;141(1):2–18.
25. Greenland S. Valid P -Values Behave Exactly as They Should : Some Misleading Criticisms of P -Values and Their Resolution With S -Values Valid P -Values Behave Exactly as They Should : Some Misleading Criticisms of P -Values and Their Resolution With S -Values. *Am Stat*. 2019;1305:106–14.
26. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA, Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a World Beyond “ $p < 0 . 05 .$ ” *Am Stat*. 2019;1305:1–19.
27. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. :URL <https://www.R-project.org/>.
28. RStudio Team (2019). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. :URL <http://www.rstudio.com/>.
29. Clark IA, Mackay CE, Goodwin GM. Pituitary gland volumes in bipolar disorder. *J Affect Disord [Internet]*. 2014;169:197–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.022>
30. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, Greco G, Furlan R. Neuroin fl ammation in Bipolar Depression. 2020;11(February):1–12.
31. J Kim, TH Ha, JY Her, J Kim, JS Chang KH. Regional gray matter volume alterations related to predominant polarity in bipolar I disorder. *BIPOLAR Disord Chauvin, A RS An Int J Psychiatry Neurosci*. 2014;16((suppl.1)Poster Session I.):17–132.

32. Janiri, D, Simonetti, A, Piras, F, Ciullo, V, Spalletta, G, Sani, G. Predominant polarity and hippocampal subfield volumes in Bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 2019; 00: 1– 8.
33. Haukvik UK, Tamnes CK, Söderman E, Agartz I. Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2018;104(July):217–26.
34. Spuhler K, Bartlett E, Ding J, DeLorenzo C, Parsey R, Huang C. Diffusion Entropy: A Potential Neuroimaging Biomarker of Bipolar Disorder in the Temporal Pole. *Synapse.* 2018;72(2):1–17.
35. Fears SC, Service SK, Kremeyer B, Araya C, Araya X, Bejarano J, et al. Multisystem component phenotypes of bipolar disorder for genetic investigations of extended pedigrees. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(4):375–87.
36. Abé C, Liberg B, Song J, Bergen SE, Petrovic P, Ekman CJ, et al. Archival Report Longitudinal Cortical Thickness Changes in Bipolar Disorder and the Relationship to Genetic Risk , Mania , and Lithium Use. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2019;1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.015>
37. Ronny Redlich, MA; Jorge R. Almeida, MD, PhD; Dominik Grotegerd, MSc; Nils Opel; Harald Kugel, PhD; Walter Heindel, MD; Volker Arolt, MD, PhD; Mary L. Phillips, MD, MD(Cantab); Udo Dannlowski, MD P. Brain Morphometric Biomarkers Distinguishing Unipolar and Bipolar Depression A Voxel-Based Morphometry–Pattern Classification Approach. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(11):1222–30.
38. De Raedt R, D’Haenen H, Everaert H, Cluydts R, Bossuyt A. Cerebral blood flow related to induction of a depressed mood within and out of the realm of attention in normal volunteers. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 1997;74(3):159–71.
39. Price JL. Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;877:383–96.
40. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):932–42.
41. Marotta G, Delvecchio G, Pigoni A, Mandolini G, Ciappolino V, Oldani L, et al. The metabolic basis of psychosis in bipolar disorder : A positron emission tomography study. 2018;(April):1–8.
42. Bai Y, Chen M, Hsu J, Huang K, Tu P, Chang W, et al. A comparison study of metabolic profiles , immunity , and brain gray matter volumes between patients with bipolar disorder and depressive disorder. 2020;1–10.
43. Mazza E, Poletti S, Bollettini I, Locatelli C, Falini A, Colombo C, et al. Body mass index associates with white matter microstructure in bipolar depression. 2017;(June 2016):1–12.
44. Hibar DP, Westlye LT, Erp TGM Van, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. 2016;(December 2015):1710–6.
45. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Baldini-Rossi N, Schnur DB, Licalzi EM, et al. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol Psychiatry.* 2005;57(7):733–42.
46. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Baldini-rossi N, Schnur DB, Licalzi EM, et al. Fronto-Thalamo-Striatal Gray and White Matter Bipolar Spectrum Illnesses. 2005;
47. Borgelt L, Strakowski SM, DelBello MP, Weber W, Eliassen JC, Komoroski RA, et al. Neurophysiological effects of multiple mood episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2019;21(6):503–13.
48. Frey BN, Andreatza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, et al. Biomarkers in bipolar disorder : A

positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. 2013;47(4).

49. Houenou J, Albis M, Vederine F, Henry C, Leboyer M. Neuroimaging biomarkers in bipolar disorder Josselin. *Front Biosci E4*, 593-606, January 1, 2012.
50. McDonald C. Brain structural effects of psychopharmacological treatment in bipolar disorder. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2015;13(4):445–57. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606127150%5Cnhttp://wa2jp9pc9c.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=18756190&id=doi:&atitle=Brain+structural+effects+of+psychopharmacological+treatment+in+bipolar+disorder&st>
51. Selek S, Nicoletti M, Zunta-soares GB, Hatch JP, Nery FG, Matsuo K, et al. Preliminary communication A longitudinal study of fronto-limbic brain structures in patients with bipolar I disorder during lithium treatment. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.020>
52. C Vargas, Carlos lopez Jaramillo, Palacio JD, G Castrillon, C Beardend VE. Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium-treated Bipolar I Disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects. *Bipolar Disord*. 2016;18(January):55.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de un grupo de pacientes con TAB-I, según la Polaridad Predominante (PP)

CARACTERÍSTICA	PPM (n=39, 50,6%)	PPD (n=19, 24,7%)	PPI (n=19, 24,7%)	Total (n=77, 100%)
Género masculino (n, %)	24 (61,5)	13 (68,4)	12 (63,2)	49 (63,6)
Edad en años (Me, RIQ)	47 [38,5 – 52,5]	33 [25 – 41]	46 [31 – 51]	43 [32 – 52]
Estado Civil (n, %)				
Casado/Unión libre	9 (23,1)	4 (21,1)	5 (26,3)	18 (23,4)
Divorciado/separado	4 (10,3)	3 (15,8)	1 (5,3)	8 (10,4)
Viudo	0 (0)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (2,6)
Soltero	26 (66,7)	11 (57,9)	12 (63,2)	49 (63,6)
Ocupación (n, %)				
Estudiantes	5 (12,8)	5 (26,3)	1 (5,3)	11 (14,3)
Desempleados	8 (20,5)	6 (31,6)	4 (21,1)	18 (23,4)
Amas de casa	8 (20,5)	4 (21,1)	7 (36,8)	19 (24,7)
Comercio/ventas	8 (20,5)	2 (10,5)	0 (0)	10 (13)
Otros	10 (25,6)	2 (10,5)	7 (36,8)	19 (24,7)
Grado de escolaridad alcanzado (n, %)				
Primaria	15 (38,5)	2 (10,5)	5 (26,5)	22 (28,6)
Secundaria	9 (23,1)	3 (15,8)	6 (31,6)	18 (23,4)
Universitario/Técnico	14 (35,9)	14 (73,7)	7 (36,8)	35 (45,5)
Postgrado/Maestría	1 (2,6)	0 (0)	1 (5,3)	2 (2,6)
Hijos (Me, RIQ)	1 [0,0 – 1,5]	0 [0,0 – 2,0]	1 [0,0 – 1,0]	1 [0,0 – 2,0]
Años escolares aprobados	11 [8,0 – 14,0]	13 [11,5 – 15,0]	11 [6,5 – 13,5]	12 [9,0 – 14,0]
Número de episodios afectivos (Me, RIQ)				
Total	5 [3 - 7]	6 [4,5 – 12]	4 [2 – 8,5]	5 [3 – 8]
Depresivos	1 [0 - 1]	5 [3,5 – 7]	1 [1 – 3]	1 [1 - 3]
Manía/Hipomanía	4 [2 – 5,5]	1 [1 – 2,5]	1 [1 – 2,5]	2 [1 - 5]
Mixtos	0 [0 – 0]	0 [0 – 0,5]	0 [0 – 1]	0 [0 - 0]
Edad de inicio del TAB-I en años (Me, RIQ)	23 [18 – 27,5]	15 [14 – 18]	22 [18 – 30,5]	20 [16 – 26]
Duración del trastorno en años (Me, RIQ)	21 [11 – 29]	16 [9,5 – 20,5]	16 [7,5 – 26,5]	17 [9 – 28]
Psicosis (n, %)	23 (59)	10 (52,6)	5 (26,3)	38 (49,4)
Conducta suicida (n, %)	10 (25,6)	13 (68,4)	4 (21,1)	27 (35,1)
Uso de litio (n, %)	23 (59)	11 (57,9)	13 (68,4)	47 (61)
Uso de Acido Valproico (n, %)	30 (76,9)	10 (52,6)	14 (73,7)	54 (70,1)
Uso de Antipsicóticos (n, %)	30 (77)	16 (84,2)	15 (78,9)	61 (79,3)
Uso de Benzodiazepinas (n, %)	12 (30,8)	10 (52,6)	6 (31,6)	28 (36,4)
Uso de Antidepresivos (n, %)	8 (20,5)	9 (47,4)	11 (57,9)	28 (36,4)
Consumo de sustancias psicoactivas (n, %)				
Marihuana	7 (17,9)	8 (42,2)	4 (21,1)	19 (24,7)
Cocaína	6 (15,4)	4 (21,1)	3 (15,7)	13 (16,8)
Otras	8 (20,5)	8 (42,2)	4 (21,1)	20 (26)
Consumo de Alcohol (n, %)	11 (28,2)	7 (36,8)	5 (26,3)	23 (29,5)
Consumo de Tabaco (n, %)	14 (35,9)	7 (36,8)	7 (36,8)	28 (36,4)

Abreviaturas: PP: Polaridad Predominante; PPM: Polaridad Predominante Maniaca; PPD: Polaridad Predominante Depresiva; PPI: Polaridad Predominante Indeterminada. Me: mediana. RIC: rango intercuartil

Tabla 2, Mediciones del espesor de estructuras corticales y el volumen de las subcorticales, según la polaridad predominante en un grupo de pacientes con TAB-I

ESTRUCTURAS	PPM (n= 39)	PPD (n= 19)	PPI (n= 19)	p	s	DE	PPD Vs PPM		PPI vs PPM	
							DME (g)	IC95%	DME (g)	IC95%
Corticales, m(DE) (Espesor)										
Lóbulo temporal										
Giro fusiforme derecho	2,62 (0,14)	2,77 (0,16)	2,66 (0,14)	0,001	9,97	0,16	0,92	0,34 a 1,49	0,19	-0,36 a 0,74
Corteza entorrinal derecho	3,41 (0,33)	3,64 (0,27)	3,32 (0,27)	0,003	8,38	0,32	0,72	0,15 a 1,28	-0,31	-0,87 a 0,23
Giro fusiforme izquierdo	2,64 (0,13)	2,75 (0,14)	2,62 (0,11)	0,005	7,64	0,14	0,64	0,08 a 1,20	-0,13	-0,68 a 0,41
Giro parahipocampal izquierdo	2,75 (0,28)	2,93 (0,26)	2,67 (0,31)	0,015	6,06	0,29	0,59	0,03 a 1,15	-0,31	-0,86 a 0,23
Corteza temporal transversal izquierdo	2,17 (0,21)	2,33 (0,17)	2,20 (0,19)	0,015	6,06	0,21	0,72	0,15 a 1,28	0,06	-0,48 a 0,61
Surco temporal inferior izquierdo	2,37 (0,16)	2,47 (0,23)	2,29 (0,19)	0,018	5,79	0,19	0,39	-0,16 a 0,94	-0,42	-0,97 a 0,13
Polo temporal izquierdo	3,47 (0,29)	3,65 (0,29)	3,62 (0,25)	0,03	5,06	0,29	0,63	0,07 a 1,19	0,54	-0,009 a 1,10
Lóbulo Frontal										
Lóbulo paracentral derecho	2,26 (0,10)	2,38 (0,11)	2,31 (0,11)	0,001	9,96	0,11	0,68	0,11 a 1,24	0,39	-0,15 a 0,95
Lóbulo Parieto-occipital										
Giro Lingual izquierdo	1,95 (0,10)	2,05 (0,13)	1,97 (0,11)	0,004	7,96	0,11	0,78	0,21 a 1,34	0,14	-0,40 a 0,69
Giro lingual derecho	2,01 (0,11)	2,11 (0,14)	2,01 (0,16)	0,018	5,79	0,14	0,46	-0,09 a 1,01	-0,07	-0,62 a 0,47
Corteza cuneus derecho	1,78 (0,13)	1,90 (0,13)	1,84 (0,17)	0,013	6,26	0,15	0,48	-0,07 a 1,04	0,41	-0,14 a 0,96
Corteza lateral occipital izquierdo	2,20 (0,12)	2,28 (0,15)	2,17 (0,13)	0,02	5,64	0,13	0,49	-0,06 a 1,05	-0,23	-0,78 a 0,32
Corteza Cingulada										
Corteza cingulada anterior rostral derecho	2,84 (0,23)	3,01 (0,27)	2,98 (0,21)	0,02	5,64	0,24	0,73	0,16 a 1,29	0,59	0,03 a 1,15
Corteza insular izquierdo	3,02 (0,14)	3,11 (0,18)	2,98 (0,15)	0,026	5,26	0,16	0,24	-0,31 a 0,79	-0,34	-0,90 a 0,20
Subcorticales, m(DE) (Volumen)										
Tálamo derecho	4,76E-03 (4,44E-04)	5,11E-03 (4,59E-04)	5,26E-03 (8,65E-04)	0,006	7,38	0,00061	0,37	-0,17 a 0,93	0,89	0,31 a 1,46

Nota: Se presenta la media (desviación estándar), así como el valor de p y valor s de la comparación entre los tres grupos, También la DME ajustada por uso de benzodiazepinas, consumo de alcohol y sustancias psicoactivas, uso de litio, antipsicóticos, antidepresivos y ácido valproico y asumiendo como grupo de referencia el de PPM.
Abreviaturas: PPM: Polaridad Predominante Maniaca, PPD: Polaridad Predominante Depresiva, PPI: Polaridad Predominante Indeterminada, p: Valor p, s: Valor s, DE: Desviación Estándar, DME: Diferencia de Medias Estandarizada, g: g de Hedges, IC95%: intervalo de confianza del 95%

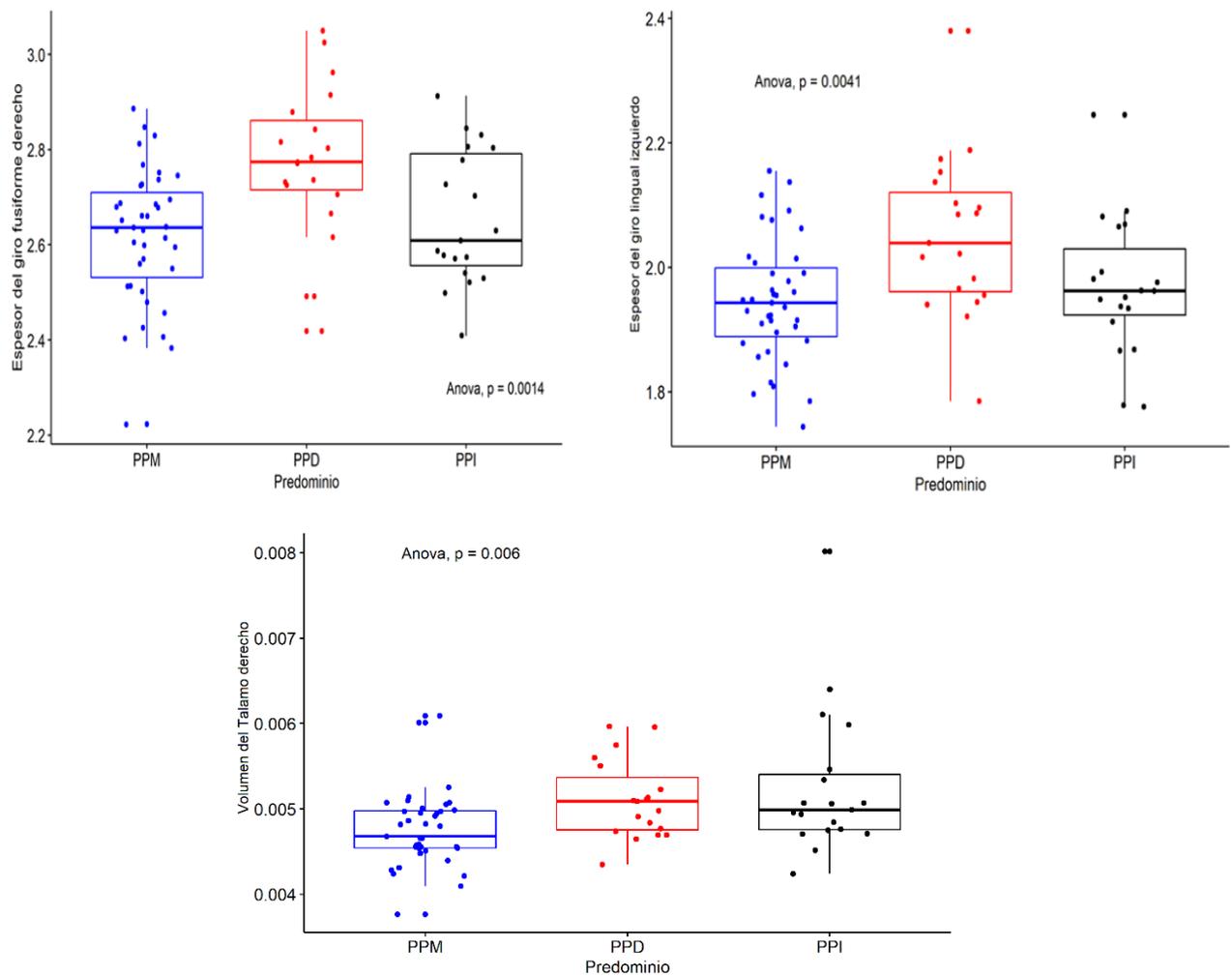


Figura 1. Gráfico de caja y bigotes con puntos que muestra la distribución del espesor del giro fusiforme derecho, el espesor del giro lingual izquierdo y el volumen del tálamo derecho, según polaridad predominante (PPD, PPM Y PPI). Los tamaños de efecto fueron encontrados comparando PPD>PPM ($s= 9,97$; $DE=0.16$; $DEM=0,92$), PPD>PPM ($s= 7,96$; $DE=0,11$; $DEM= 0,78$) y PPI>PPM ($s=7,38$; $DE=0,00061$; $DEM= 0,89$) para las 3 estructuras respectivamente.