

# Diferencias en la conectividad estructural según imágenes por tensor de difusión en pacientes con trastorno bipolar tipo I con y sin psicosis y pacientes con esquizofrenia

Jorge Guillermo Soto-Vega<sup>a,b</sup>, Cristian Vargas<sup>a,b</sup>, Johanna Valencia-Echeverry<sup>b</sup>,  
Danny Styvens Cardona Pineda<sup>b,d</sup>, Jenny García Valencia<sup>a,c</sup> y Carlos López-  
Jaramillo<sup>a,b</sup>

a. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

b. Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

c. Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

d. Instituto de Alta Tecnología Médica, Medellín, Colombia.

## Resumen

**Introducción:** el Trastorno Bipolar tipo I (TB-I) y la esquizofrenia son dos síndromes psiquiátricos con gran carga de morbilidad y mortalidad y su etiología no se comprende por completo. La formación de imágenes por tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés de *Diffusion Tensor Imaging*) permite estudiar las propiedades de la sustancia blanca. Los resultados de los estudios con esta técnica aún son inconsistentes y el continuo neurobiológico que une ambos síndromes ha sido difícil de alcanzar. El objetivo de este estudio es determinar las diferencias en la conectividad estructural por medio de DTI y a través de un análisis de regiones de interés (ROI, por sus siglas en inglés de *Regions Of Interest*) con medición de Anisotropía Fraccional (AF), Difusividad Axial (DA), Difusividad Radial (DR) y Difusividad Media (DM) en pacientes con diagnóstico de TB-I con y sin psicosis y pacientes con esquizofrenia, sus factores asociados y explorar el papel de la psicosis como posible mediador en un continuo neurobiológico.

**Materiales y métodos:** estudio transversal de datos secundarios. Los pacientes con TB-I fueron divididos en dos grupos según el antecedente de psicosis. Se incluyeron 26 pacientes con TB-I con psicosis, 23 con TB-I sin psicosis y 30 con esquizofrenia y

se compararon según los resultados de DTI, incluyendo variables sociodemográficas y clínicas.

**Resultados:** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en ninguna de las 63 regiones cerebrales analizadas para AF, DA, DR y DM. Sin embargo, la AF promedio de toda la muestra fue menor en los pacientes de mayor edad y las variables edad, sexo y edad de inicio de la enfermedad mostraron diferencias significativas en algunas regiones.

**Conclusión:** los resultados indican que no hay diferencias en la integridad de la sustancia blanca medida por DTI entre pacientes con TB-I con psicosis y sin psicosis y con esquizofrenia que apoyen un continuo neurobiológico mediado por psicosis.

**Palabras clave:** Trastorno Bipolar, Esquizofrenia, psicosis, conectividad estructural, sustancia blanca, DTI, continuo neurobiológico.

## **Abstract**

**Introduction:** Bipolar Disorder type I (BD-I) and schizophrenia are two psychiatric syndromes with a great burden of morbidity and mortality and their etiology is not fully understood. Diffusion Tensor Imaging (DTI) enables the properties of white matter to be studied. The results of studies with this technique are still inconsistent and the neurobiological continuum linking both syndromes has been difficult to achieve. The objective of this study is to determine the differences in structural connectivity by means of DTI and through an analysis of regions of interest (ROI, for its acronym in English of Regions Of Interest) with measurement of Fractional Anisotropy (FA), Axial Diffusivity (AD), Radial Diffusivity (RD) and Medium Diffusivity (MD) in patients diagnosed with BD-I with and without psychosis and patients with schizophrenia, their associated factors and exploring the role of psychosis as a possible mediator in a neurobiological continuum.

**Materials and methods:** cross-sectional study of secondary data. BD-I patients were divided into two groups according to the history of psychosis. Twenty-six BD-I

patients with psychosis, 23 with BD-I without psychosis, and 30 with schizophrenia were included and compared according to DTI results, including sociodemographic and clinical variables.

**Results:** no statistically significant differences were found between the three groups in any of the 63 brain regions analyzed for FA, AD, RD and MD. However, the average FA of the entire sample was lower in older patients and the variables age, sex and age of onset of the disease showed significant differences in some regions.

**Conclusion:** the results indicate that there are no differences in the integrity of the white matter measured by DTI between BD-I patients with psychosis and without psychosis and with schizophrenia that support a neurobiological continuum mediated by psychosis.

**Keywords:** Bipolar Disorder, Schizophrenia, psychosis, structural connectivity, white matter, DTI, neurobiological continuum.

## **Introducción**

El TB-I y la esquizofrenia son dos de los síndromes psiquiátricos con mayor carga de morbilidad y mortalidad y, aunque su etiología no se comprende completamente, se han identificado una serie de determinantes biológicos, psicológicos y sociales asociados y estudios centrados en neuroimágenes, marcadores periféricos y genética han proporcionado importantes conocimientos sobre sus procesos subyacentes (1–5).

El TB-I es un trastorno del estado de ánimo común, crónico y episódico, con períodos de depresión, manía, hipomanía o estados mixtos; es una de las principales causas de discapacidad en el mundo (2,3,6) y confiere un alto riesgo de autolesiones y suicidio, con intentos de mayor letalidad que en la población general (3,6). Se manifiesta con mayor frecuencia en la adolescencia tardía y en la adultez inicial (2,3,7)

La esquizofrenia es un síndrome psiquiátrico crónico grave caracterizado por síntomas psicóticos, síntomas negativos y déficits cognitivos. Se encuentra entre las 10 principales causas mundiales de discapacidad (5) y representa una enorme carga de atención médica, con costos anuales muy elevados (8). Se asocia con una esperanza de vida más corta, aumento de riesgo de muerte por suicidio y mayor comorbilidad con otras enfermedades crónicas (4,8,9).

En TB-I y esquizofrenia los hallazgos de neuroimágenes, en conjunto con estudios genéticos y marcadores séricos, pueden proporcionar bases para la identificación de biomarcadores potenciales de vulnerabilidad, para ayudar a comprender su curso y la respuesta al tratamiento (1).

Los biomarcadores son mediciones que cuantifican procesos biológicos, enfermedades o respuesta a tratamientos (1,10,11), también se pueden utilizar como indicador clínico de diagnóstico o pronóstico (10,11). Es importante considerar el desarrollo de una estrategia para descubrir biomarcadores, validarlos y aplicarlos en TB-I y esquizofrenia ya que potencialmente pueden mejorar la precisión diagnóstica cuando se suman a las entrevistas clínicas y a observación de los pacientes y ser de gran ayuda en la investigación sobre prevención primaria, secundaria y terciaria (1).

Los biomarcadores se pueden agrupar en biomarcadores periféricos, marcadores inflamatorios y marcadores de estrés oxidativo, biomarcadores genéticos y biomarcadores de neuroimagen estructural o funcional (1).

Dentro de las neuroimágenes estructurales, la formación de DTI es una técnica que utiliza resonancia magnética nuclear (RMN) para evaluar las propiedades de difusión del agua en el espacio intra y extracelular, lo que permite estudiar las propiedades de las fibras de sustancia blanca en el cerebro (8,12,13).

En DTI se usan varios coeficientes y los más aplicados son AF, DA, DR y DM (8,14,15). También, hay varios enfoques diferentes para el análisis de datos DTI, entre ellos se destacan los siguientes análisis: ROI, morfometría basada en vóxeles (VBM, por sus siglas en inglés de *Voxel Based Morphometry*), estadísticas espaciales basadas en tractos (TBSS, por sus siglas en inglés de *Tract Based Spatial Statistics*) y tractografía. (14).

Algunos estudios han buscado asociar cambios en la distribución de la difusión dentro del cerebro con trastornos mentales (8). Los estudios de DTI sugieren que el TB-I es una enfermedad asociada con alteraciones de conexión de las áreas frontal y límbica, pero también de las cortezas parietal y temporal (15,16). Coinciden en disminución de la AF en el cuerpo caloso, el cíngulo, la corona radiada, la cápsula interna, el fascículo longitudinal superior (FLS) y el fascículo fronto occipital (FFO) (17–20). En esquizofrenia se ha tratado probar la hipótesis de la desconexión que asume que los síntomas psicopatológicos son causados por una comunicación incorrecta entre regiones funcionales del cerebro, más que por el desorden de un área específica del cerebro (8,21). Algunos reportes sugieren el papel crucial de la corteza prefrontal (CPF), el cuerpo caloso, el cíngulo (8,17,22,23), el FLS (8,20,22,23), el fascículo longitudinal inferior (FLI) (22,24), el fascículo arqueado (8,18,20,22,24) y la corteza temporal en su etiología (15,19,20).

Sin embargo los resultados de los estudios de la estructura de la sustancia blanca en TB-I y esquizofrenia aún son inconsistentes debido a la variación entre los protocolos, edad de los pacientes, duración de la enfermedad, diferencias demográficas y tratamiento (18,20,25–27).

El continuo neurobiológico que une estos dos síndromes psicóticos ha sido difícil de alcanzar (28,29). La evidencia sugiere que comparten una superposición significativa en susceptibilidad genética (30,31), respuesta al tratamiento farmacológico (32), déficits neuropsicológico (33) y características epidemiológicas y por tanto,

posiblemente una fisiopatología común (34). Pocos estudios con DTI han comparado directamente pacientes con TB-I con y sin psicosis con pacientes con esquizofrenia y los resultados reportados hasta el momento son mixtos (18,19,34–41).

Por lo anterior, el objetivo de este estudio es determinar las diferencias en la conectividad estructural por medio de DTI y a través de un análisis ROI con medición de AF, DA, DM y DR en pacientes con diagnóstico de TB-I con y sin psicosis y pacientes con esquizofrenia y sus factores asociados. Además, explorar el papel de la presencia o no de psicosis como posible mediador en un continuo neurobiológico.

## **Materiales y métodos**

### **Participantes**

Este es un estudio de corte transversal de datos secundarios de pacientes que participaron en un estudio previo denominado Programa de Salud Mental con énfasis en reducción de la carga, el daño y el gasto social de la enfermedad mental (PRISMA) en su primera fase entre 2012 y febrero de 2015 (42).

Los criterios de inclusión fueron que los pacientes: 1) cumplieran con los criterios diagnósticos TB-I y Esquizofrenia según la Entrevista Diagnóstica para estudios genéticos (DIGS, por sus siglas en inglés de *Diagnostic Interview for Genetic Studies*) (43) y el DSM-IV-TR (44), tuvieran 2) entre 18 y 60 años, 3) un nivel de escolaridad entre 5 y 16 años, 4) una condición de salud suficiente para poder realizar las pruebas aplicadas, incluyendo estar en fase de eutimia para los pacientes con TB-I, 5) una RMN DTI y 6) consentimiento informado diligenciado en el estudio base.

Se excluyeron pacientes con epilepsia, trastornos neurodegenerativos, discapacidad intelectual, autismo clásico, trastorno de personalidad, historia de tumores del sistema nervioso central, trauma encéfalo craneano grave o Terapia Electroconvulsiva con Anestesia y Relajación (TECAR).

## Ética

Este estudio cumple con las normas de investigación en seres humanos, según lo dispuesto en la resolución No. 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud y en la Declaración de Helsinki de 2013 y fue avalado por el Comité de ética en investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

En esta investigación el consentimiento informado fue firmado previamente, puesto que los pacientes participaron en un estudio base en el que ya habían autorizado el uso de la información en futuras investigaciones. Las escalas diagnósticas habían sido aplicadas previamente, las RMN ya se habían realizado y no se hizo ningún tipo de intervención adicional.

Prevaleció la garantía del anonimato y confidencialidad, toda vez que se trabajó con una base de datos donde cada paciente tuvo un código.

## Instrumentos

El diagnóstico de los participantes se realizó por medio de la DIGS, una entrevista clínica semiestructurada desarrollada por investigadores del *National Institute of Mental Institute* (NIMH) para ser utilizada en las investigaciones de genética de los trastornos psiquiátricos (43). Está diseñada para evaluar de la manera más completa y con fines de investigación en genética psiquiátrica de algunos trastornos entre ellos TB-I y Esquizofrenia. Su validación en Colombia mostró adecuada reproducibilidad interevaluador y prueba-reprueba (43). Además, a todos los participantes se les aplicó la evaluación global del funcionamiento (GAF, por sus siglas en inglés de *Global Assessment of Functioning Scale*), escala usada ampliamente para calificar la gravedad de la enfermedad en Psiquiatría, desarrollada en 1987 y con puntuación de 1 a 100 dividida en intervalos de 10 puntos (45).

Para evaluar los síntomas depresivos se usó la Escala de depresión de Hamilton (HDRS, por sus siglas en inglés de *Hamilton Depresión Rating Scale*), que es hetero

aplicada, diseñada para medir la intensidad o gravedad de la depresión y monitorizar la evolución de los síntomas en la clínica e investigación (46). La validación de la versión española fue realizada en 1986. Los puntos de corte para definir los niveles de gravedad de la depresión usados en este estudio son los recomendados por la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) (46).

En el grupo de TB-I se usó Escala de Manía de Young (YMRS, por sus siglas en inglés de *Young Mania Rating Scale*) para evaluar los síntomas maníacos. Los puntajes de referencia utilizados están de acuerdo con estudios previamente publicados, ya que pueden variar y dependen de las características clínicas de los pacientes (47,48).

A los participantes con diagnóstico de esquizofrenia se les aplicó la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS, por sus siglas en inglés de *Scale for Assessment of Negative Symptoms*) y la escala para la evaluación de síntomas positivos (SAPS, por sus siglas en inglés de *Scale for Assessment of Positive Symptoms*) (49,50). Ambas escalas están validadas en Colombia y tienen altas consistencia interna, reproducibilidad interevaluador y prueba-reprueba (50).

## **Procedimientos**

Las imágenes se obtuvieron en un resonador Philips Inegenia de 3 T. Se realizaron adquisiciones DWI axiales sensibles a la difusividad del agua con un tamaño de vóxel isotrópico de 2 x 2 x 2 mm, factor b de 0 y 1000 s/mm<sup>2</sup> con 16 direcciones y 70 cortes. Además, se realizaron adquisiciones volumétricas T1 de todo el cerebro.

La metodología utilizada para el procesamiento de las imágenes y extraer los valores de AF, DA, DR y DM es la descrita por los protocolos de ENIGMA-DTI, disponibles en [http://www.nitrc.org/projects/enigma\\_dti](http://www.nitrc.org/projects/enigma_dti). En primer lugar, se utilizó la herramienta FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox) de la librería para procesamiento de

neuroimágenes FSL, disponible en: [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl), para la corrección de movimiento y distorsión de las imágenes; luego se calcularon los tensores de difusión para tener como resultado los mapas de AF, DA, DR y DM para cada paciente. Posteriormente se utilizó el atlas Johns Hopkins University que define ROI en la sustancia blanca cerebral para extraer los valores de cada píxel perteneciente a cada tracto definido por el ROI.

### **Análisis estadístico**

En la comparación estadística entre los grupos, para el caso de variables categóricas se usó el estadístico *Chi-cuadrado* o la prueba exacta de *Fisher*; en el caso de variables continuas se realizó la prueba de normalidad de *Shapiro-Wilk* para probar normalidad y según el caso se usó la prueba *U de Mann-Whitney* o la prueba *t de Student*. Para presentar los resultados se usó media con desviación estándar y mediana con rango intercuartílico.

Para evaluar el tamaño del efecto en los cruces bivariados entre la variable grupo y las variables clínicas cualitativas, se usó el *Odds Ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95%. En el caso continuo se usó el *Índice de Hedges (d)* (comparación de grupos de tratamiento) cuando se cumplió el supuesto de normalidad; cuando este no se cumplió se usaron las pruebas de *rango de correlación biserial (r)*.

Las diferencias entre grupos en cada una de las ROI se evaluaron para cada una de las cuatro medidas utilizadas (AF, DA, DR y DM) y se usaron modelos mixtosajustando por las variables edad, sexo y edad de inicio de la enfermedad, manteniendo siempre la edad como una covariable (efecto aleatorio entre grupos). Los tamaños del efecto en los modelos mixtos se analizaron usando *f de Cohen*.

## Resultados

### Características sociodemográficas y clínicas

De los 302 participantes de PRISMA se seleccionaron los 108 que contaban con DTI, realizada según el protocolo del estudio base. Luego se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión como se detalla en la *Figura 1*. Finalmente se incluyeron 49 pacientes en el grupo de TB-I (26 con psicosis y 23 sin psicosis) y 30 en el grupo de esquizofrenia. El 51.9% del total de la muestra fueron mujeres, el 55.7% pertenecían a estrato socioeconómico medio, el 77.2% eran solteros y el 32.9% estaban desempleados. Las variables de edad, escolaridad y sexo se presentaron en media y mediana según los criterios de normalidad y se detallan en la *Tabla 1*, al igual que los resultados de GAF y las variables de edad de inicio de la enfermedad, número de episodios depresivos, duración de la enfermedad y número de hospitalizaciones, que están descritos en la *Tabla 2*. El 72.1% de los participantes nunca habían tenido un intento de suicidio, el 69.6% no tenía historia de consumo de sustancias psicoactivas y el 82.2% no reportó consumo crónico de alcohol.

### Análisis de ROI y coeficientes de DTI

Ninguna de las 63 ROI cerebrales analizadas para AF, DA, DR y DM mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a conectividad estructural entre los tres grupos de participantes teniendo en cuenta la variable diagnóstico. Sin embargo, la AF promedio fue menor en los pacientes de mayor edad como se muestra en la *Figura 1* en la que se muestra la edad centrada. El detalle de cada una de las regiones con sus respectivos efectos marginales en modelos mixtos se presenta ampliamente en las *Tablas S2, S4, S6 y S8* del material suplementario. La *Tabla 3* muestra un resumen de las diferencias en variables clínicas y sociodemográficas que fueron estadísticamente significativas en algunos ROI seleccionados como información didáctica, la información completa está disponible en las *Tablas S1, S3, S5 y S7* del material suplementario.

Cada una de las 63 ROI cerebrales analizadas para AF, DA, DR y DM se re escaló por 10,000 para facilitar su interpretación gráfica como se muestra en la *Figura 3* en la que se ilustra la AF promedio y sus efectos marginales en modelos mixtos. Las *Figura S1* material suplementario permite visualizar la AF promedio reescalada con sus respectivos intervalos de confianza.

## **Discusión**

Nuestro estudio encontró, como hallazgo principal, que no hay diferencias en la conectividad estructural por medio de DTI en pacientes con diagnóstico de TB-I con psicosis y sin psicosis y pacientes con esquizofrenia. El hecho de incluir la presencia o no de psicosis en el análisis, tratando de acercar el continuo neurobiológico del TB-I y la esquizofrenia a un biomarcador de neuroimagen estructural como la DTI, hace que metodológicamente esta investigación sea diferente a las realizadas hasta el momento, según nuestro conocimiento. Además, en estudios previos se ha comparado TB-I y esquizofrenia con grupos de pacientes sanos, mostrando resultados que son reportados con consistencia en la literatura (8,18,20,51–57).

Sin embargo, las diferencias entre los grupos de pacientes informadas por estudios previos son muy similares a las nuestros. En el estudio de Sussmann et al. (2011) evaluaron la AF por VBM y ROI en pacientes con TB-I, esquizofrenia y controles sanos, pero no diferenciaron entre pacientes con TB-I con y sin síntomas psicóticos. Encontraron que la AF estaba reducida en la extremidad anterior de la cápsula interna, radiación talámica anterior y en la región del fascículo uncinado en ambos grupos en comparación con controles sanos (35). El mismo año, Cui et al. evaluaron las diferencias de pacientes con esquizofrenia y con TB-I con síntomas psicóticos en AF por VBM y no encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes (36).

El estudio de Skudlarski et al. (2013) comparó pacientes con esquizofrenia y TB-I con síntomas psicóticos a través de medias de AF por VBM. Encontraron en ambos

grupos AF más baja que los controles sanos en la rodilla y cuerpo del cuerpo calloso y las diferencias fueron más marcadas en esquizofrenia y con mayor distribución anatómica pero no se encontraron diferencias en DA, DR y DM (38).

Li et al. (2014) no encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes en ninguna región (39).

En 2015, Kumar et al. realizaron un estudio de DTI en pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y TB-I comparando la AF por medio de TBSS y no encontraron regiones cerebrales que mostraran diferencias estadísticamente significativas en AF al comparar directamente esquizofrenia y TB-I (34).

Similar al objetivo de nuestro estudio, Dong et al. en 2017 incluyeron en un metaanálisis estudios de DTI con VBM y TBSS de pacientes con esquizofrenia y TB-I para identificar de anomalías de la sustancia blanca compartidas o específicas, como continuo de psicosis. Encontraron que, controlando por edad, sexo y duración de la enfermedad, no hubo diferencias de AF entre los dos diagnósticos (19).

A diferencia de nuestros hallazgos, en 2011 Lu et al. evaluaron AF y DM en pacientes de primer episodio psicótico con TB-I o esquizofrenia. Las diferencias se evaluaron utilizando VBM y encontraron que los pacientes con TB-I tenían AF más baja que los controles sanos en varios tractos de sustancia blanca. En comparación con los pacientes con esquizofrenia, los pacientes con TB-I mostraron una AF más baja en el cíngulo, la cápsula interna, el cuerpo calloso posterior, el tapete y la sustancia blanca occipital, incluida la radiación talámica posterior y FLI/FFOI (37). En 2018, Tonnesen et al., usaron TBSS para comparar a través de DTI pacientes con esquizofrenia y TB-I. Los análisis mostraron reducciones globales de AF y aumentos de DR en esquizofrenia en comparación con controles sanos, con efectos más fuertes en el cuerpo y esplenio del cuerpo calloso, y AF más baja en esquizofrenia en comparación con TB-I en FLI derecho y FFOI derecho, sin diferencias significativas entre TB-I y controles sanos (41). Ninguno de los dos estudios anteriores utilizó análisis de ROI.

Incluyendo un espectro de pacientes mucho más amplio, Koshiyama et al. (2020) realizaron un análisis para comparar las diferencias microestructurales de la sustancia blanca entre pacientes con esquizofrenia, TB-I, trastornos del espectro autista y trastorno depresivo mayor. En comparación con los controles sanos, encontraron que la esquizofrenia, el TB-I y el trastorno del espectro autista compartían diferencias microestructurales de sustancia blanca similares en el cuerpo del cuerpo calloso; la esquizofrenia y el TB-I presentaron cambios comparables en el sistema límbico, el fórnix y el cíngulo. No encontraron diferencias significativas en el trastorno depresivo mayor y en la comparación directa entre esquizofrenia y TB-I no hubo diferencias significativas (18).

En nuestro estudio se encontró que la AF promedio fue menor en los pacientes de mayor edad. Las variables edad y edad de inicio de la enfermedad se han reportado previamente como determinantes en la integridad de la sustancia blanca y por ende, en la conectividad estructural susceptible de ser medida por DTI, mostrando cambios tan tempranos como después del primer episodio psicótico (18,19,24,58) y con compromiso de la radiación talámica, cíngulo y FFO reportadas en el estudio de Dong et al. (2017) y compartidas con nuestros hallazgos (19). Esto puede ser explicado por los procesos inherentes al envejecimiento normal y a los cambios propios de cada uno de estos síndromes psiquiátricos crónicos y deteriorantes. Por el contrario, la variable sexo, ampliamente reportada en nuestro estudio, ha sido mencionada en pocos estudios como factor diferencial en los cambios de conectividad estructural en pacientes con TB-I y esquizofrenia pero la utilidad clínica de este hallazgo no es clara (23,59).

Por otro lado, en la literatura se ha reportado que los pacientes con TB-I que han tenido intentos de suicidio tienen disminución de AF en el FFO, fascículo uncinado, cuerpo calloso, cápsula interna y externa, corona radiada y las radiaciones talámicas en comparación con aquellos que no han intentado suicidarse (8). Sin embargo, la variable de intentos de suicidio no tuvo diferencias significativas entre los grupos

analizados de nuestro estudio ni en las regiones específicas mencionadas previamente.

Finalmente, a pesar de no encontrar diferencias en la integridad de la sustancia blanca en los tres grupos de pacientes, resultado que no apoya la mediación de psicosis en la conectividad estructura en el continuo neurobiológico de TB-I y esquizofrenia, este estudio abre las puertas para continuar con la búsqueda de características propias de ambos síndromes que aporten en la comprensión de la vulnerabilidad, curso, respuesta al tratamiento y pronóstico.

El presente estudio tiene como fortalezas que se realizó en una población ampliamente caracterizada de un aislado genético (60); se incluyeron pacientes con TB-I con y sin psicosis, diferencia importante con estudios anteriores ya que esta discriminación aportó información relevante sobre el efecto de la psicosis en la integridad de la sustancia blanca y permitió una comparación interesante con el grupo de esquizofrenia buscando un posible factor mediador en el continuo neurobiológico. Finalmente, el análisis de AF, DA, DR y DM amplió la perspectiva de estudios previos, ya que son mediciones complementarias que suministran más información.

El tamaño de la muestra fue una de las principales limitaciones ya que dificulta el análisis estadístico de algunas variables; tampoco se realizó comparación con grupo control a diferencia de los estudios previos de características similares y comparar los hallazgos con pacientes sanos de un aislado genético aportaría datos relevantes; además, no se incluyó el tratamiento farmacológico ya que, a pesar de tener similitudes, algunos psicofármacos que no se comparten en los grupos de pacientes han demostrado tener efectos neuroprotectores que generarían confusión en las comparaciones y el análisis de los resultados. En futuras investigaciones tendría gran valor incluir el tipo y el tiempo de tratamiento recibido para evaluar su impacto.

## Conclusión

Nuestros resultados indican que no hay diferencias en la integridad de la sustancia medida por DTI entre pacientes con TB-I con psicosis y sin psicosis y pacientes con esquizofrenia que apoyen un posible continuo neurobiológico mediado por la presencia de psicosis. Sin embargo, se encontró que la AF promedio fue menor en los pacientes de mayor edad y diferencias por sexo y edad de inicio de la enfermedad en algunas ROI que coinciden con hallazgos previamente publicados y con los procesos biológicos esperados por el envejecimiento y por la cronicidad de estos síndrome psiquiátricos y sus efectos particulares.

## Bibliografía

1. Frey BN, Andreazza 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. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(4):321–32.
2. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(12):1087–206.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V., Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97–170.
4. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86–97.
5. Ropper AH, Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2019;18:1753–61.

6. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'connor N, Newton LA, et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(SUPPL. 439):27–46.
7. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* [Internet]. 2015;6736(15):1–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
8. Podwalski P, Szczygieł K, Tyburski E, Sagan L, Misiak B, Samochowiec J. Magnetic resonance diffusion tensor imaging in psychiatry: a narrative review of its potential role in diagnosis. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2021;73(1):43–56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00177-0>
9. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia - An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(2):201–10.
10. Weickert CS, Weickert TW, Pillai A, Buckley P. Biomarkers in schizophrenia: A brief conceptual consideration. *Dis Markers*. 2013;35(1):3–9.
11. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, López M, Spuch C, Olivares JM, Agís-Balboa RC. Schizophrenia: A review of potential biomarkers. *J Psychiatr Res*. 2017;93:37–49.
12. Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, Leemans A. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed*. 2019;32(4):1–22.
13. Tournier J-D, Mori S, Leemans A, Morgan RH, Reson M, Author M. Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *Magn Reson Med*. 2011;65(6):1532–56.
14. Heng S, Song AW, Sim K. White matter abnormalities in bipolar disorder: Insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm*. 2010;117(5):639–54.
15. Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, Frangou S. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2008;23(4):255–73.
16. Bellani M. DTi and Myelin Plasticity in Bipolar Disorder: integrating

Neuroimaging and Neuropathological Findings. *Front Psychiatry*. 2016;7(March):1–10.

17. Jones DK. Diffusion MRI Theory, methods and applications. *Journal of Chemical Information and Modeling*. Oxford University press; 2011. 767 p.
18. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Usui K. White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2020;883–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0553-7>
19. Dong D, Wang Y, Chang X, Jiang Y, Klugah-brown B, Luo C, et al. Shared abnormality of white matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: A comparative voxel-based meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.005>
20. Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, Kochunov P, Agartz I, Alloza C, et al. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;23(5):1261–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2017.170>
21. Zhou Y, Fan L, Qiu C, Jiang T. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Bull*. 2015;31(2):207–19.
22. Vitolo E, Tatu MK, Pignolo C, Cauda F, Costa T, Ando A, et al. White matter and schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging studies. *Psychiatry Res - Neuroimaging* [Internet]. 2017;270(February):8–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.09.014>
23. Patel S, Mahon K, Wellington R, Zhang J, Chaplin W, Szeszko PR. A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2011;129(2–3):149–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.014>

24. Yang X, Cao D, Liang X, Zhao J. Schizophrenia symptomatic associations with diffusion tensor imaging measured fractional anisotropy of brain: a meta-analysis. *Neuroradiology*. 2017;59(7):699–708.
25. Bracht T, Viher P V, Stegmayer K, Strik W, Federspiel A, Wiest R, et al. NeuroImage: Clinical Increased structural connectivity of the medial forebrain bundle in schizophrenia spectrum disorders is associated with delusions of paranoid threat and grandiosity. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2019;24(October):102044. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102044>
26. Ambrosi E, Chiapponi C, Sani G, Manfredi G, Piras F, Caltagirone C, et al. White matter microstructural characteristics in Bipolar I and Bipolar II Disorder: A diffusion tensor imaging study. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;189:176–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.035>
27. Mahapatra A, Khandelwal SK, Sharan P, Garg A, Mishra NK. A diffusion tensor imaging tractography study in bipolar disorder patients compared to first degree relatives and healthy controls. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(10):706–15.
28. Kaur M, Battisti RA, Lagopoulos J, Ward PB, Hickie IB, Hermens DF. Neurophysiological biomarkers support bipolar-spectrum disorders within psychosis cluster. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(5):313–21.
29. Keshavan MS, Morris DW, Sweeney JA, Thaker G, Seidman LJ, Eack SM, et al. A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: The Schizo-Bipolar Scale. *Schizophr Res*. 2011;133(1–3):250–4.
30. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: Dissecting psychosis. *J Med Genet*. 2005;42(3):193–204.
31. Berrettini WH. Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Soc Biol Psychiatru*. 2000;39–47.
32. Murray RM, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A

- developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2004;71(2–3):405–16.
33. Hill SK, Ph D, Reilly JL, Ph D, Harris MSH, Rosen C, et al. A Comparison of Neuropsychological Dysfunction in First- Episode Psychosis Patients with Unipolar Depression, Bipolar Disorder, and Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;113(2–3):167–75.
  34. Kumar J, Iwabuchi S, Oowise S, Balain V. Shared White Matter Dysconnectivity in Schizophrenia and Bipolar Disorder with Psychosis. *Psychol Med.* 2015;45(4):759–70.
  35. Sussmann JE, Lymer GKS, Mckirdy J, Moorhead TWJ, Maniega SM, Job D, et al. White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disord.* 2009;11(1):11–8.
  36. Cui L, Chen Z, Deng W, Huang X, Li M, Ma X, et al. Assessment of white matter abnormalities in paranoid schizophrenia and bipolar mania patients. *Psychiatry Res - Neuroimaging [Internet].* 2011;194(3):347–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.03.010>
  37. Lu LH, Zhou XJ, Keedy SK, Reilly JL, Sweeney JA. White matter microstructure in untreated first episode bipolar disorder with psychosis: Comparison with schizophrenia. *Bipolar Disord.* 2011;13(7–8):604–13.
  38. Skudlarski P, Schretlen DJ, Thaker GK, Stevens MC, Keshavan MS, Sweeney JA, et al. Diffusion tensor imaging white matter endophenotypes in patients with schizophrenia or psychotic bipolar disorder and their relatives. *Am J Psychiatry.* 2013;170(8):886–98.
  39. Li J, Kale Edmiston E, Chen K, Tang Y, Ouyang X, Jiang Y, et al. A comparative diffusion tensor imaging study of corpus callosum subregion integrity in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2014;221(1):58–62.

40. Nenadić I, Hoof A, Dietzek M, Langbein K, Reichenbach JR, Sauer H, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum bundle and corpus callosum in schizophrenia vs. bipolar disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2017;266(December 2016):96–100.
41. Tønnesen S, Kaufmann T, Doan NT, Alnæs D, Córdova-Palomera A, Meer D van der, et al. White matter aberrations and age-related trajectories in patients with schizophrenia and bipolar disorder revealed by diffusion tensor imaging. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–14.
42. Díaz-Zuluaga AM, Vargas C, Duica K, Richard S, Palacio JD, Agudelo Berruecos Y, et al. Efecto de una intervención multimodal en el perfil psicológico de pacientes con Esquizofrenia y TAB tipo I: Estudio del Programa PRISMA. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46(2):56–64.
43. 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. *Biomedica [Internet]*. 2004;24(1):56–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239602>
44. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5a ed. American Psychiatric Association, editor. Madrid: Editorial Médica Panamericana.; 2014. 996 p.
45. Aas IM. Global Assessment of Functioning (GAF): Properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9:1–11.
46. Lobo A, Chamorroo L, Luque A, Dal-Re R, Badia X BE. Escala de Hamilton para la depresión (HAM-D). *Guías práctica clínica en el SNS*. 2002;94–100.
47. Young T, Young T, Rating M, Rating M, Ymrs T, Ymrs T, et al. Young Mania Rating Scale (YMRS). *Insight*. 2004;540–2.
48. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429–35.
49. García J, Sánchez R, López CA, Ospina J, Montoya GJ, Palacio CA, et al.

Inferencias fenomenológicas y nosológicas en la esquizofrenia a partir de la validación de las escalas de síntomas positivos (SAPS) y de síntomas negativos (SANS) en Colombia. Vol. 66, Revista de Neuro-Psiquiatría. 2003. p. 195–214.

50. García Valencia J, Valencia Duarte AV, Páez Vila AL, Kremeyer B, Arbeláez Montoya MP, Ruiz Linares A, et al. Association of schizophrenia and its clinical implications with the NOS1AP Gene in the Colombian population. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2012;41(2):249–72.
51. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, et al. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord.* 2004;6:197–203.
52. Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, et al. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: A diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):322–4.
53. Frazier JA, Breeze JL, Papadimitriou G, Kennedy DN, Hodge SM, Moore CM, et al. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9(8):799–809.
54. 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.
55. Barysheva M, Jahanshad N, Foland-Ross L, Altshuler LL, Thompson PM. White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. *NeuroImage Clin [Internet].* 2013;2(1):558–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.016>
56. Lagopoulos J, Hermens DF, Hatton SN, Tobias-Webb J, Griffiths K, Naismith SL, et al. Microstructural White Matter Changes in the Corpus Callosum of Young People with Bipolar Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. *PLoS*

One. 2013;8(3):1–7.

57. Bauer IE, Ouyang A, Mwangi B, Sanches M, Zunta-Soares GB, Keefe RSE, et al. Reduced white matter integrity and verbal fluency impairment in young adults with bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res.* 2015;62:115–22.
58. White T, Magnotta VA, Bockholt HJ, Williams S, Wallace S, Ehrlich S, et al. Global white matter abnormalities in schizophrenia: A multisite diffusion tensor imaging study. *Schizophr Bull.* 2011;37(1):222–32.
59. Shahab S, Stefanik L, Foussias G, Lai MC, Anderson KK, Voineskos AN. Sex and Diffusion Tensor Imaging of White Matter in Schizophrenia: A Systematic Review Plus Meta-analysis of the Corpus Callosum. *Schizophr Bull.* 2018;44(1):203–21.
60. Carvajal-Carmona LG, Ophoff R, Service S, Hartiala J, Molina J, Leon P, et al. Genetic demography of Antioquia (Colombia) and the Central Valley of Costa Rica. *Hum Genet.* 2003;112(5–6):534–41.

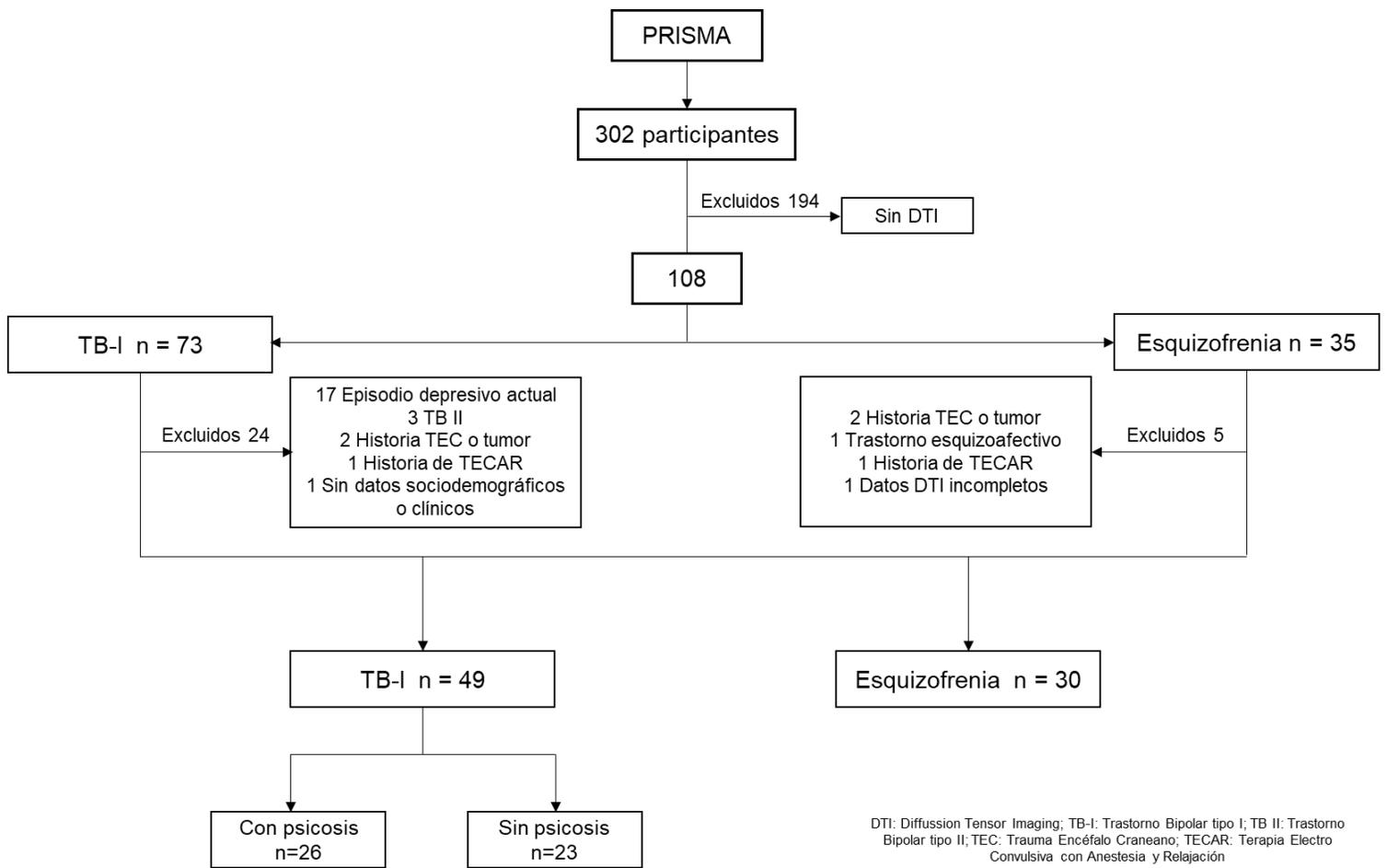


Figura 1. Selección y exclusión de participantes.

Tabla 1. Características sociodemográficas.

Variable	Esquizofrenia (n=30)	TB-I con psicosis (n=26)	TB-I sin psicosis (n=23)	p <sup>a</sup>
Edad <sup>b</sup>	35.5 (19.75)	43.462 ± 11.07	33 (22.5)	0.0132
Escolaridad <sup>b</sup>	10.87 ± 3.33	11.808 ± 2.87	12.13 ± 3.56	0.3359
Sexo <sup>c</sup>	8/22	18/8	12/11	0.0057
Estrato socioeconómico <sup>d</sup>	13/16/0/1	11/12/3/0	7/16/0/0	0.1569
Estado civil <sup>e</sup>	2/28/0	7/15/4	4/18/1	0.0210
Ocupación <sup>f</sup>	18/1/6/1/4	6/7/2/0/11	2/5/6/0/10	0.0005

TB-I: Trastorno Bipolar tipo I.

<sup>a</sup> Valor p de análisis de varianza en el caso de variables continuas y valor p de independencia en el caso de las categóricas.

<sup>b</sup> Mediana (rango intercuartílico) para variables no normales y media ± desviación estándar para variables normales.

<sup>c</sup> Femenino/masculino.

<sup>d</sup> Bajo/medio/alto/sin dato.

<sup>e</sup> Casados/solteros/otros.

<sup>f</sup> Desempleados/amas de casa/pensionados/empleados/sin dato.

Tabla 2. Características clínicas.

Variable	Esquizofrenia (n=30)	TB-I con psicosis (n=26)	TB-I sin psicosis (n=23)	p <sup>a</sup>	Tamaño del efecto <sup>b</sup>	OR (esquizofrenia/TB-I con psicosis – IC 95%)	OR (esquizofrenia/TB-I sin psicosis – IC 95%)
GAF <sup>c</sup>	58.7 ± 16.6	80.5 (17.75)	80 (14.5)	0.0000	0.33 (0.18,0.53)		
Edad de inicio <sup>c</sup>	18 (4)	19 (8.75)	22 (8.5)	0.2489	0.03 (0.002,0.18)		
Duración de la enfermedad <sup>c</sup>	13.5 (17)	21.2 ± 12.1	13 (10.5)	0.1056	0.06 (0.003,0.23)		
Número de episodios depresivos <sup>c</sup>	0 (0)	1 (2)	1 (4.5)	0.0002	0.21 (0.09,0.39)		
Número de hospitalizaciones <sup>c</sup>	2 (3)	2 (4)	3 (3)	0.1482	0.05 (0.009,0.21)		
Intento de suicidio <sup>d</sup>	23/7	18/8	16/7	0.7822		0.69 (0.17, 2.65)	0.70 (0.17, 2.85)
Consumo de sustancias psicoactivas <sup>d</sup>	25/5	17/9	13/10	0.0928		0.38 (0.08, 1.55)	0.27 (0.06, 1.07)
Consumo de alcohol <sup>d</sup>	28/2	21/5	16/7	0.0805		0.31 (0.03, 2.10)	0.17 (0.01, 1.03)

TB-I: Trastorno Bipolar tipo I.

GAF: Global Assessment of Functioning.

<sup>a</sup> Valor p de análisis de varianza en el caso de variables continuas y valor p de independencia en el caso de las categóricas.

<sup>b</sup> Rango de correlación biserial.

<sup>c</sup> Mediana (rango intercuartílico) para variables no normales y media ± desviación estándar para variables normales.

<sup>d</sup> No/Sí.

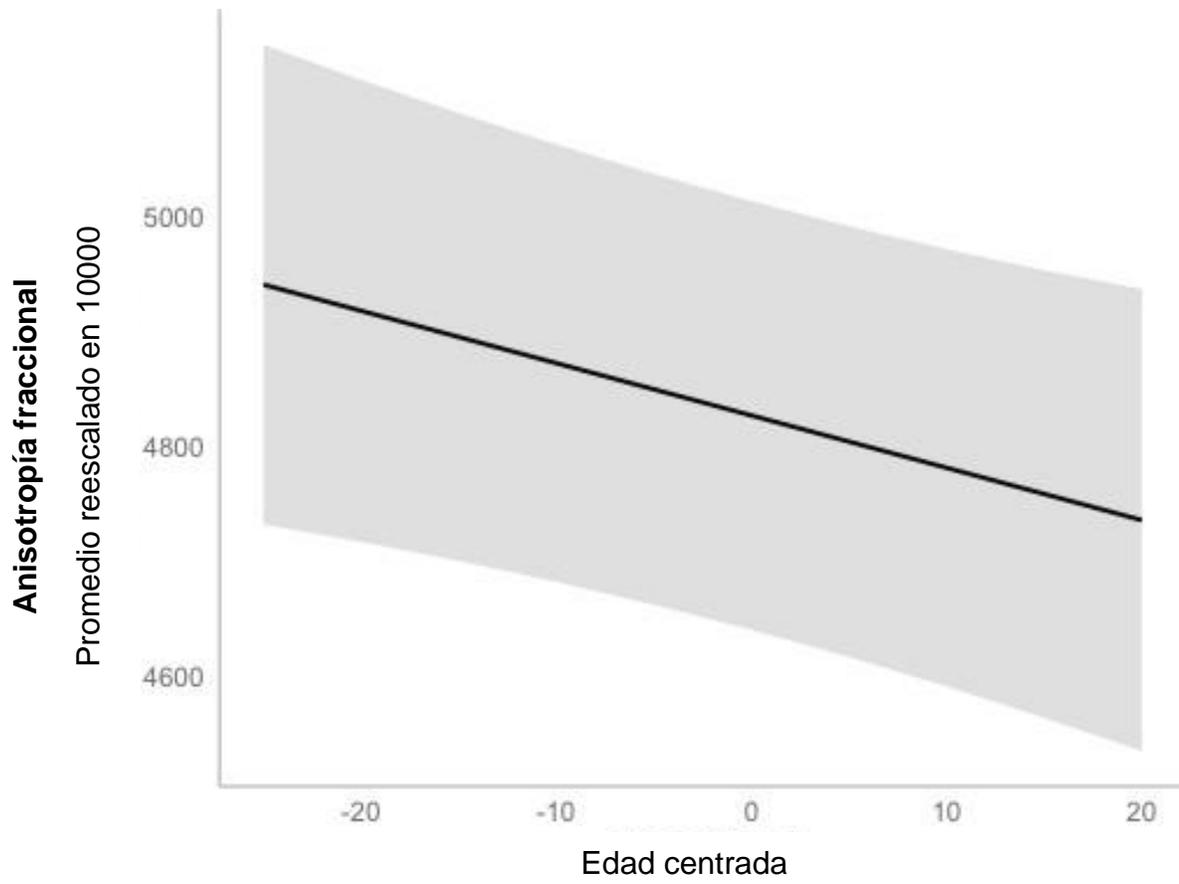


Figura 2. Anisotropía Fraccional según edad – Edad centrada.

Tabla 3. Resumen de significancia estadística y tamaños del efecto de análisis.

ROI	Variable	p <sup>a</sup>	Tamaño del efecto <sup>b</sup>
<b>Anisotropía fraccional</b>			
AF promedio	Edad	0.0195	0.28 (0.03, 0.51)
Cuerpo caloso	Edad	0.0051	0.34 (0.10, 0.57)
Radiación talámica posterior	Edad	0.0035	0.35 (0.11, 0.6)
<b>Difusividad axial</b>			
Extremidad anterior bilateral de la cápsula interna	Edad	0.0001	0.47 (0.23, 0.71)
Hipocampo	Sexo	0.0310	0.26 (0, 0.50)
Cápsula externa	Edad	0.0102	0.31 (0.07, 0.54)
<b>Difusividad radial</b>			
Radiación talámica posterior	Edad	0.0172	0.29 (0.04, 0.52)
Cápsula interna retrolenticular	Sexo	0.0464	0.24 (0, 0.50)
Corona radiada superior	Sexo	0.0376	0.25 (0, 0.48)
<b>Difusividad media</b>			
Giro cingulado	Sexo	0.0121	0.31 (0.06, 0.54)
Cuerpo de fórnix	Edad	0.0081	0.32 (0.08, 0.55)
Fascículo uncinado	Edad	0.0306	0.26 (0, 0.49)

ROI: Regions Of Interest.

AF: Anisotropía fraccional.

<sup>a</sup> Valor p del modelo efectos mixtos ajustando por el grupo, la edad, el sexo, edad de inicio de la enfermedad y considerando la edad como covariable (efecto aleatorio entre grupos).

<sup>b</sup> *f* de Cohen.

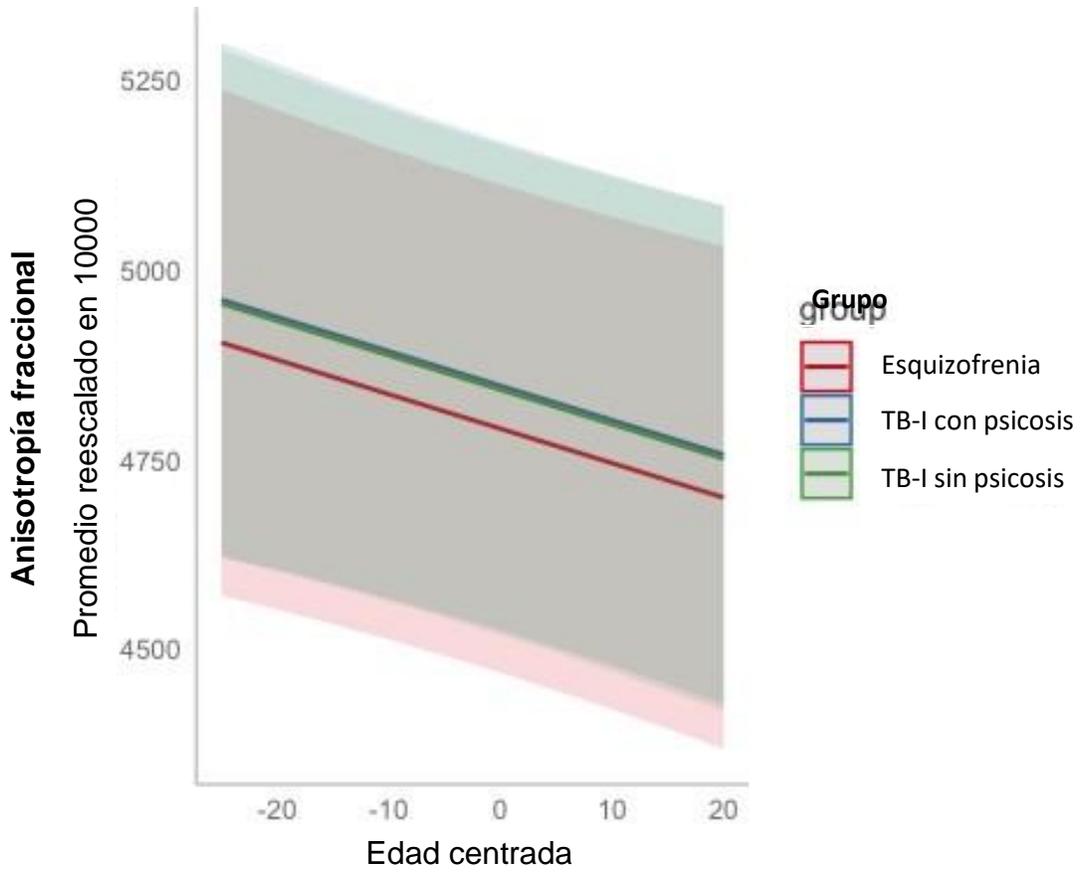


Figura 3. Anisotropía Fraccional promedio con edad centrada - Efectos marginales en modelos mixtos.