

**MARCADORES CLÍNICOS, GENÉTICOS Y NEUROANATÓMICOS DE  
LA RESPUESTA AL LITIO EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO  
BIPOLAR**

**Ana María Díaz Zuluaga, MD**

**Director**

**Prof. Carlos López Jaramillo, MD, MSc, PhD**

**Comité Tutorial**

**Mercedes Jiménez, MSc, PhD**

**Mauricio Camargo, MSc, PhD**

**Mauricio Cuartas, MSc, PhD**

**Universidad de Antioquia**

**Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI - Facultad de Medicina**

**Medellín - Colombia**

**2020**

## **Dedicatoria**

Dedicado a mis padres, hermano y abuelos, quienes, con su infinito amor y dulzura, me han enseñado que el amor es el motor que mueve la vida.

## Tabla de Contenido

<b>Índice de tablas.....</b>	<b>4</b>
<b>Índice de gráficos y figuras.....</b>	<b>5</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>7</b>
<b>Capítulo 1:</b>	
Introducción General y Derrotero Tesis Doctoral.....	13
<b>Capítulo 2:</b>	
Ancestry Component as a Major Predictor of Lithium Response in the Treatment of Bipolar Disorder.....	74
<b>Capítulo 3:</b>	
Brain Structural Changes Associated to Lithium Response in Bipolar I Disorder: An Exploratory Magnetic Resonance Imaging Study.....	95
<b>Capítulo 4:</b>	
Discusión General, Perspectivas Futuras y Conclusiones.....	119
<b>Anexos.....</b>	<b>138</b>
<b>Agradecimientos.....</b>	<b>143</b>

## Índice de tablas

### Capítulo 1: Introducción general

Tabla 1. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para episodio maníaco.....	24
Tabla 2. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para episodio hipomaníaco.....	25
Tabla 3. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para episodio depresivo mayor.....	26
Tabla 4. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para Trastorno Bipolar I (TB I).....	27
Tabla 5. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para Trastorno Bipolar II (TB II).....	28
Tabla 6. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para trastorno ciclotímico.....	28
Tabla 7. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para relacionados.....	29
Tabla 8. Especificadores para Trastorno Bipolar.....	29
Tabla 9. Marcadores Clínicos Predictores de Respuesta al Litio.....	42

### Capítulo 2: Ancestry Component as a Major Predictor of Lithium Response in the Treatment of Bipolar Disorder

Table1. Demographic, clinical, and ancestral characteristics of 172 BD individuals included in this study.....	82
--	----

### Capítulo 3: Brain Structural Changes Associated to Lithium Response in Bipolar I Disorder: An Exploratory Magnetic Resonance Imaging Study

Table 1. Names of the tracts and ROIs explored in the study.....	102
Table 2. Clinical and sociodemographic features of the subjects included in the study.....	104
Table 3. Volumetric analysis between study groups.....	105
Table 4. Structural connectivity analysis between study groups.....	109

## Índice de gráficos y figuras

### Capítulo 1: Introducción general

Figura 1. Curso clínico de la enfermedad (Tomado de López Jaramillo C, Capítulo “Trastorno Bipolar”. CIB 2018).....	16
Figura 2. Complejidad Genética del Trastorno Bipolar (Tomado de Gatt JM et al. Journal of Psychiatric Research, 2015).....	18
Figura 3. Modelo multifactorial en la etiología del Trastorno Bipolar (Tomado de Vieta et al Nature 2018).....	19
Figura 4. Sistemas y circuitos implicados en la fisiopatología del Trastorno Bipolar.....	21
Figura 5. Clasificación del Trastorno Bipolar.....	24
Gráfica 1. Moléculas involucradas en el mecanismo de acción del litio.....	33

### Capítulo 2: Genetic Markers of Ancestry is a Major Predictor of Lithium Response in the Treatment of Bipolar Disorder

<b>Figure 1.</b> Ancestry distribution by Lithium response.....	83
<b>Figure 2.</b> Results of the ARPA-based predictive CART model for Lithium response in 172 individuals with BD using demographic and clinical variables alone without ancestry components.....	84
<b>Figure 3.</b> Results of the ARPA-based predictive model using CART for Lithium response in 172 individuals with BD using demographic and clinical variables with ancestral components.....	86

**Figure 4.** ROC curves for predicting Lithium response using ARPA-based predictive models including clinical and demographic information only and clinical, demographic and ancestral components.....87

### **Capítulo 3: Brain Structural Changes Associated to Lithium Response in Bipolar I Disorder: An Exploratory Magnetic Resonance Imaging Study**

**Figure 1.** Standard space location of the subcortical brain structures with statistical significance in response to lithium in BD.....108

**Figure 2.** Standard space location of structural connectivity changes with statistical significance in response to lithium in BD.....110

## Resumen

El Trastorno Bipolar (TB) es una enfermedad mental severa y crónica, caracterizada por episodios recurrentes de manía, hipomanía y depresión, que afecta alrededor del 2% de la población mundial. El TB es una de las principales causas de discapacidad en población joven debido al compromiso cognitivo y funcional que produce y, a su asociación con muerte por suicidio. El TB es una enfermedad compleja, en donde factores genéticos y ambientales contribuyen a su presentación a través de cambios neuronales que modifican los circuitos cerebrales y que generan alteraciones sistémicas y comportamentales. El tratamiento a largo plazo con medicamentos estabilizadores del ánimo es el pilar en el manejo clínico del TB ya que, al prevenir las recurrencias de los episodios afectivos, se logra mantener la estabilización del estado del ánimo a lo largo del tiempo. En la actualidad, la selección del tratamiento farmacológico se basa en una estrategia de “ensayo-error”, lo cual aumenta el tiempo de enfermedad no tratada y con esto, la probabilidad de desenlaces menos favorables a largo plazo, y aumenta la exposición del paciente a los efectos adversos de los medicamentos y con ello, mayor morbilidad. El litio es uno de los fármacos de primera línea en el tratamiento del TB, debido principalmente a sus efectos profilácticos de los episodios de manía, depresión y conducta suicida. Sin embargo, la respuesta terapéutica es altamente variable y solamente un tercio de los pacientes logran una excelente remisión de la enfermedad durante el tratamiento. Diferentes estudios se han enfocado en identificar marcadores asociados con la respuesta al litio en el tratamiento del TB. Entre ellos, los estudios de farmacogenética han sido los que mayor evidencia han demostrado, implicando un amplio espectro de variantes genéticas asociadas con la respuesta al litio. No obstante, hasta la fecha los resultados han sido heterogéneos, ocasionalmente contradictorios y, muchos de ellos no han sido replicados de manera consistente en otras poblaciones. Por su parte, los estudios de neuroimágenes explorando los cambios cerebrales asociados con la respuesta al litio han sido muy pocos y por el contrario, se han enfocado principalmente en los efectos del litio a nivel de la estructura cerebral. La principal limitación de dichos estudios ha sido la heterogeneidad en la definición del fenotipo de

respuesta lo cual dificulta la replicación de dichos estudios en otros contextos. Así mismo, las poblaciones estudiadas han sido principalmente europeas o asiáticas y el papel de la ancestría no ha sido explorado de manera objetiva. Hasta el momento, el perfil clínico del paciente continúa siendo el predictor más útil de respuesta al litio, sin embargo, algunas de estas variables son difíciles de evaluar en el contexto clínico.

En nuestro estudio nos enfocamos en identificar posibles marcadores clínicos, genéticos y neuroanatómicos de la respuesta al litio en una cohorte de pacientes con trastorno bipolar usando una definición estandarizada del fenotipo de respuesta a través de la Escala Alda. Para esto, recolectamos un conjunto de variables clínicas usando la Entrevista Diagnostica para Estudios Genéticos (DIGS por sus siglas en ingles) y medimos el componente genético ancestral de manera objetiva usando Marcadores Informativos de Ancestría. Aplicando técnicas de machine learning, construimos dos modelos de predicción, uno incluyendo sólo variables clínicas y otro incluyendo tanto variables clínicas como genéticas. Al explorar el modelo solo con las variables clínicas, encontramos que aquellas variables relacionadas con la trayectoria e inicio de la enfermedad tienen mayor relevancia en la predicción de respuesta al litio, incluso mayor que aquellas variables relacionadas con la severidad de la misma. Al adicionar las variables genéticas al conjunto de variables clínicas en nuestro modelo, encontramos que el componente genético ancestral fue un predictor mayor que mejora significativamente la definición individual de respuesta al litio en nuestra cohorte de pacientes. Ambos modelos presentaron una sensibilidad similar, sin embargo, el modelo que incluyó variables clínicas y variables genéticas presentó un incremento importante en la especificidad. Interesantemente, encontramos que el porcentaje de respuesta al litio en nuestra cohorte de pacientes fue del 15% y que el grupo de respondedores presentó menor componente ancestral africano y mayor componente ancestral europeo.

Para estudiar las diferencias neuroanatómicas entre los grupos de respuesta al litio en una submuestra de pacientes, diseñamos un estudio exploratorio en el cual adquirimos imágenes de resonancia magnética estructural e incluimos un grupo control. Al realizar



el análisis de volumetría, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las estructuras subcorticales entre el grupo de pacientes respondedores y no respondedores específicamente. No obstante, encontramos diferencias significativas entre los grupos de pacientes y el grupo control de sujetos sanos. Los volúmenes del tálamo, hipocampo y amígdala fueron menores para el grupo control comparado con los grupos de pacientes. Al realizar el análisis de conectividad estructural, encontramos una disminución estadísticamente significativa en la difusividad axial en el cíngulo izquierdo en el grupo de respondedores comparado con el grupo control. Así mismo, encontramos un aumento significativo de la difusividad radial en el tracto cortico espinal en el grupo de respondedores al compararse tanto con el grupo de no respondedores como con el grupo control.

Todo lo anterior sugiere que la respuesta al litio es un rasgo complejo, en el cual la integración de datos clínicos y biológicos, que incluya no solo datos genéticos y de neuroimágenes, en conjunto con la construcción de modelos de predicción, podría constituir un acercamiento hacia una identificación mas precisa de marcadores predictores de respuesta con posible translación a la practica clínica.

## Summary

Bipolar disorder (BD) is a severe mental illness characterized by recurrent episodes of mania, hypomania and depression. It affects around 2% of the worldwide population and is one of the main causes of disability in young population due to the cognitive and functional impairment that it causes, and because its association with deaths by suicide. Bipolar Disorder is a complex disease where genetic and environmental factors contribute to the development of the disease through neuronal changes that modify brain circuits and that causes systemic and behavioral alterations. Long term treatment with mood stabilizers is the cornerstone in the clinical management of BD. By preventing the recurrence of the affective episodes, the maintenance of the mood stabilization over the time can be achieved. Nowadays, the selection of the pharmacological treatment is based on a trial error approach, which increases the duration of untreated illness, the probability of worst outcomes in the long term and increases the exposure of the patients to the side effects of the medications. Lithium is one of the first line treatment in BD, due to its prophylactic effects of mania and depression, and suicidal behavior. However, the therapeutic response is highly variable and only one third of the patients have an excellent remission of the disease during the treatment. Different studies have been focused on identifying markers associated with lithium response in BD. Pharmacogenetic studies have shown important evidence, involving a wide spectrum of genetic variants associated with lithium response. Nevertheless, the results have been heterogeneous, contradictory and some of them have not been replicated in other populations. Furthermore, only few neuroimaging studies have explored the brain changes associated with lithium response and they have mostly been focused on the effects of lithium on the brain structure. The main limitation of these studies has been the heterogeneity in the phenotype definition which difficults the replication in other contexts. Also, the populations that have been studied are mainly European or Asian and the role of the ethnicity has not been explored yet. So far, the patient's clinical profile remains as the most useful predictor of lithium response. However, some of these variables are difficult to measure in the clinical setting.

In our study, we focused on identifying possible clinical, genetic and neuroanatomical markers of lithium response in a cohort of patients with bipolar disorder, using a standardized definition of the phenotype by applying the Alda scale. For this, we collected a set of clinical variables using the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) and we measured the ancestral genetic component using ancestry informative markers. We applied machine learning techniques to build 2 predictive models, one including only clinical variables and other including both clinical and genetic variables. When exploring the model only with clinical variables, we found that those variables related with the disease trajectory and onset had more relevance in the prediction of lithium response, even higher than those variables related with the severity of the disease. When adding the genetic variables, we found that the ancestral genetic component was a major predictor and improved significantly the individual prediction of lithium response in our cohort of patients. Both models had a similar sensibility but the model including genetic and clinical variables showed a significant higher specificity. Interestingly, we found that the percentage of lithium response in our cohort was 15% and that the non response group had less African ancestral component and higher European component.

To study the neuroanatomical differences among lithium response groups, we designed an exploratory study where we acquired structural magnetic resonance images and included a control group of healthy subjects. When performing the volumetric analysis we did not find statistical significance in the volume of subcortical structures between the lithium response and non response group. We did find statistical significance among the patients groups and the control group, which showed decreased volumes in thalamus, hippocampus and amygdala. In the structural connectivity analysis we found decreased in axial diffusivity in the left cingulate in the lithium response group compared to the control group. We also found increased in the radial diffusivity of the corticospinal tract in the lithium response group compared with the non response group and the control group.

All this together suggests that lithium response is a complex trait in which the integration of clinical and biological data, including not only genetic and neuroimaging data; together

with the construction of prediction models, could constitute an approach towards a more precise identification of markers of lithium response with possible translation to the clinical practice.

# Capítulo 1

## Introducción General

## **1. TRASTORNO BIPOLAR**

El Trastorno Bipolar (TB) es una enfermedad crónica y recurrente que altera el afecto, la energía y el pensamiento, caracterizada por episodios de manía o hipomanía y depresión. Es considerada una enfermedad mental severa debido al importante compromiso a nivel funcional que genera en quienes la padecen, conduciendo a una disminución marcada de la calidad de vida, tanto de los pacientes, como de sus familiares y cuidadores. Al afectar población joven en edad productiva afectando su desarrollo educacional, ocupacional y social y, debido a su alta asociación con muerte prematura por suicidio, el TB genera altos costos para la sociedad y los sistemas de salud en el mundo.

### **1.1. Epidemiología**

En la actualidad, el TB se considera una de las enfermedades mentales más comunes en el mundo que afecta hasta al 2% de la población mundial, independiente del sexo, raza, nacionalidad o nivel socioeconómico (Iria Grande et al., 2015), llegando a afectar a más de 60.000.000 de personas en todo el mundo (Merikangas et al., 2007). El TB es considerado una de las principales causas de discapacidad en población joven dado el compromiso funcional y cognitivo que genera, además de su alta mortalidad, particularmente por suicidio y comorbilidades médicas no psiquiátricas como lo son las enfermedades cardiovasculares (Vigo, D., Thornicroft, G. & Atun, 2016). Así mismo, es considerado uno de los principales responsables de la pérdida de años de vida por incapacidad, debido su inicio temprano y cronicidad a lo largo de la vida (Vigo, D., Thornicroft, G. & Atun, 2016).

Entre los subtipos del TB se incluyen el Trastorno Bipolar I (TB-I) y el Trastorno Bipolar II (TB-II). El TB-I se caracteriza por que los pacientes alcanzan episodios de manía claros, mientras que en el TB-II los pacientes no logran estados tan severos de exaltación afectiva. Si se consideran todas sus manifestaciones clínicas, la prevalencia a lo largo

de la vida es del 0.6% para TB-I, 0.4% para TB-II, 1.4% para TB subclínico y 2.4% para el espectro bipolar (Iria Grande et al., 2015). La prevalencia para TB-I es similar en hombres y mujeres, pero TB-II es más frecuente en mujeres (Nivoli, 2011).

La enfermedad tiende a iniciar en la adolescencia o adultez temprana con una edad promedio de inicio alrededor de los 20 años (Goodwin, F. & Jamison, 2017). El inicio en edades más tempranas ha sido asociado con mayor comorbilidad y e inicio de la enfermedad con un episodio depresivo. Si bien el diagnóstico y manejo de la enfermedad usualmente se realiza en la adultez temprana, se ha estimado un retraso de aproximadamente 5 años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, siendo mayor este tiempo para pacientes con otras comorbilidades y una polaridad de inicio depresiva. Es por esto que la duración de enfermedad no tratada (definido como el tiempo transcurrido entre el primer episodio y el manejo adecuado de la enfermedad) impacta de gran manera el pronóstico, y, a mayor sea este tiempo, se ha asociado con un mayor número de intentos suicidas (Altamura, 2010).

## **1.2. Características Clínicas:**

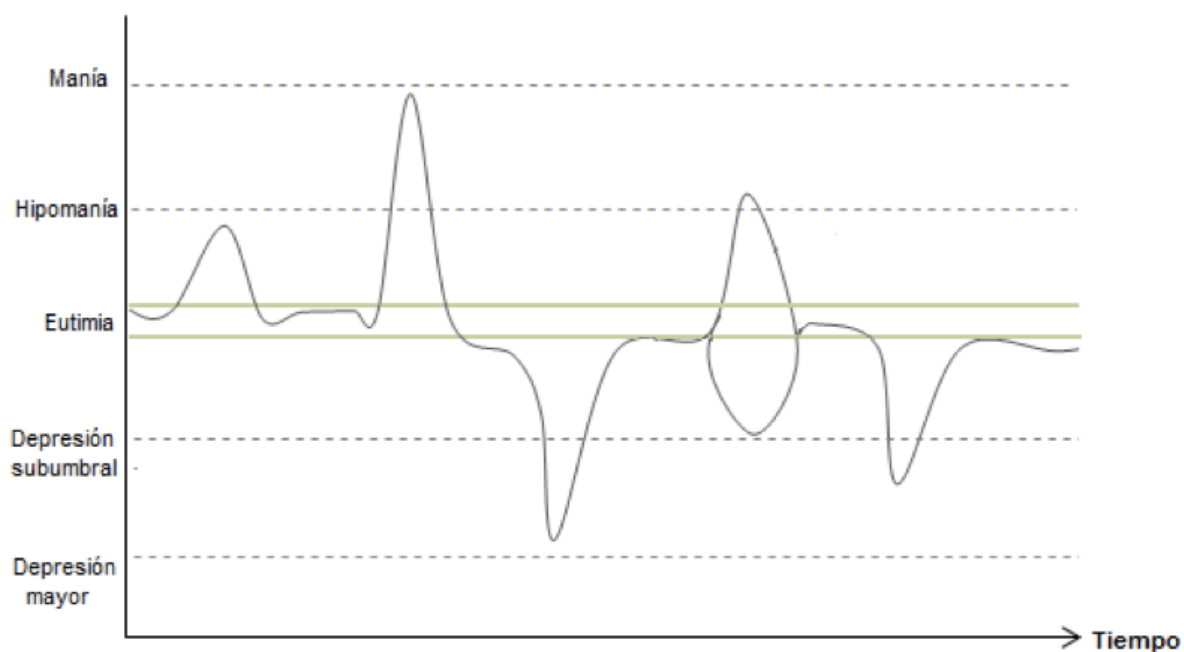
**Manía:** Clásicamente se caracteriza por un estado del ánimo inusualmente elevado y eufórico y/o irritable, que puede estar acompañado de desinhibición, aceleración del habla y del pensamiento, aumento en la actividad motora, disminución de la necesidad de dormir, impulsividad, mayor vinculación a actividades placenteras y riesgosas. Los síntomas psicóticos pueden estar presentes hasta en un 75% de los pacientes, con ideas delirantes de grandiosidad o megalomanía y/o ideas delirantes de persecución o perjuicio. Estos síntomas duran mínimo una semana y están presentes durante la mayor parte del día, casi todos los días, y la severidad es la suficiente para causar un marcado compromiso social y funcional e incluso requerir hospitalización.

**Hipomanía:** Las características clínicas son similares a las de manía, pero en este caso son menos severas. Cursa con una menor intensidad de la exaltación del ánimo y tiene

una menor duración en el tiempo. Además, el compromiso psicosocial y funcional presente en este estado es menor (Iria Grande et al., 2015).

**Depresión:** Se caracteriza por sentimientos persistentes de tristeza, desesperanza y/o pesimismo, culpa y/o inutilidad, pérdida de interés en actividades placenteras, fatiga y falta de energía, dificultad para concentrarse, insomnio, alteraciones del apetito y el peso corporal, y pensamientos de muerte o ideación suicida (Iria Grande et al., 2015). Estos síntomas causan un compromiso social, funcional u ocupacional significativo, y se encuentran presentes por lo menos durante 2 semanas consecutivas y generan un cambio representativo del funcionamiento previo.

**Figura 1. Curso clínico de la enfermedad (Tomado de López Jaramillo C, Capítulo “Trastorno Bipolar”. CIB 2018)**



**Figura 1. Curso clínico de la enfermedad.** El TB es una alteración crónica, severa y que tiende a recurrir en el tiempo, que se caracteriza por la presentación de episodios de manía, hipomanía y episodios depresivos, que se presentan en forma alterna o entrelazada, tal como puede observarse en la gráfica.

### 1.3. Comorbilidades:



El TB puede estar asociado con comorbilidades tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Dentro de las comorbilidades psiquiátricas se incluyen los trastornos ansiosos, trastornos por uso de sustancias, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y, los trastornos de personalidad. Al estos últimos estar presentes, se puede dificultar el diagnóstico y el manejo de la enfermedad, llevando a desenlaces menos favorables. Dentro de las comorbilidades no psiquiátricas se encuentran las enfermedades cardiovasculares y endocrinas principalmente, como el síndrome metabólico, diabetes mellitus, osteoporosis y fibromialgia. La presencia de comorbilidades médicas no psiquiátricas se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad prematura en los pacientes con TB.

#### **1.4. Suicidio:**

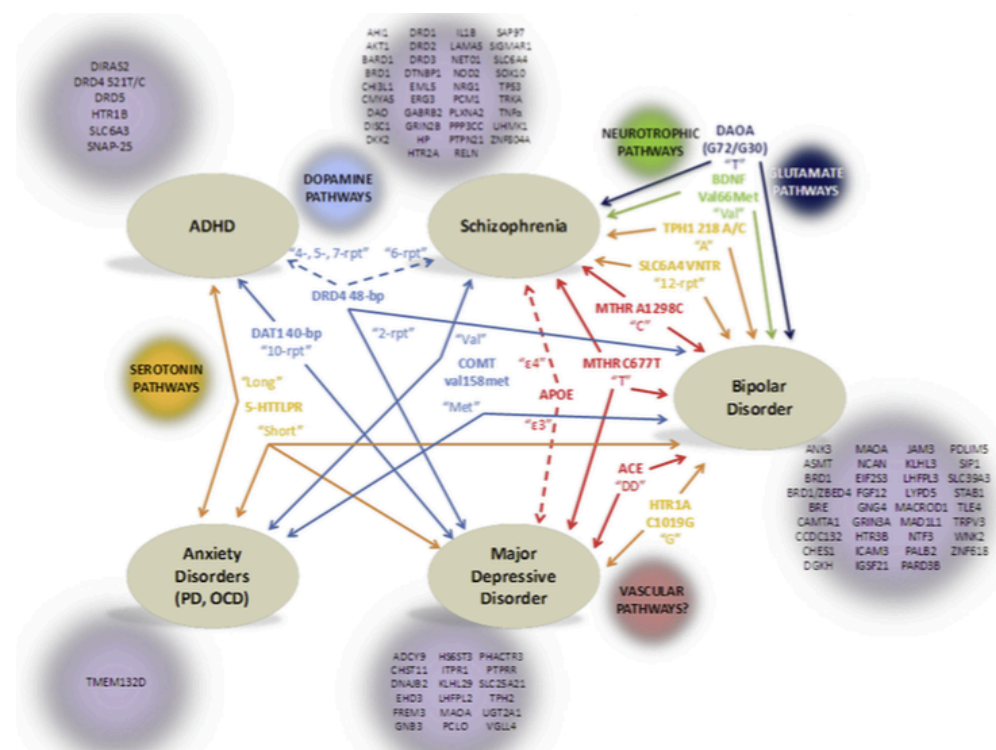
La probabilidad de suicidio en pacientes con trastornos del ánimo puede ser 20 veces mayor que en la población general, sobre todo cuando estos no son tratados. Hay factores fuertemente asociados que incrementan el riesgo de suicidio como el inicio temprano de la enfermedad, rasgos de personalidad ansiosos e historia familiar de suicidio. Con respecto al sexo se evidencia mayor prevalencia de intentos suicidas en mujeres, pero mayor suicidio consumado en hombres. Cerca de un tercio de los pacientes con TB tienen al menos un intento suicida y del 15-20% mueren por esta causa (Iria Grande et al., 2015).

#### **1.5. Etiología**

Similar a otras enfermedades comunes complejas, se ha propuesto un modelo multifactorial en el cual existe una interacción entre factores genéticos y factores ambientales que subyacen la etiología del TB. A pesar de ser es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor heredabilidad (hasta un 85%) y que se han descrito múltiples factores genéticos que contribuyen al riesgo de presentar la enfermedad, su patogénesis aún no es totalmente conocida (Sklar et al., 2008).

**Factores Genéticos:** diferentes estudios de asociación genética, tanto de genes candidatos, como de GWAS (por su sigla en inglés “Genome Wide Association Studies”), han encontrado un gran número de variantes comunes a lo largo del genoma asociados con la enfermedad. Sin embargo, no todos los resultados han sido replicados consistentemente y muchos de los alelos asociados tienen pequeños tamaños del efecto y se ha demostrado una importante superposición genética con otros trastornos psiquiátricos, especialmente con depresión mayor y esquizofrenia. Estos estudios han sugerido un papel importante en las rutas de la transmisión de la señal del calcio, sistemas glutamatérgicos, vías de regulación hormonal, histonas y microRNAs, y rutas implicadas en el sistema inmune.

**Figura 2. Complejidad Genética del Trastorno Bipolar (Tomado de Gatt JM et al. Journal of Psychiatric Research, 2015)**



**Factores ambientales:** si bien el componente genético juega un papel importante en la predisposición al riesgo de desarrollar TB, existen diversos factores ambientales que

pueden modificar tanto el inicio como el curso de la enfermedad. Dentro de los factores de riesgo perinatales se encuentran el parto por cesárea (Chudal, 2014), la infección materna por influenza (Parboosing, R., Bao, Y., Shen, L., Schaefer & Brown, 2013), el tabaquismo materno activo durante el embarazo (Talati, 2013) y una mayor edad paterna (Frans, 2008). Así mismo, eventos vitales, particularmente eventos adversos durante la infancia, han sido asociados con un mayor riesgo de TB y con un peor curso de la enfermedad. El abuso de drogas y consumo de cannabis durante la adolescencia pueden conducir a un inicio más temprano de la enfermedad y un curso más severo de la misma. Otros factores ambientales como cambio de estación, particularmente de invierno a primavera y de verano a otoño, han sido descritos como desencadenantes de la enfermedad (D'Mello, D. A., McNeil, J. A. & Msibi, 1995)

**Figura 3. Modelo multifactorial en la etiología del Trastorno Bipolar (Tomado de Vieta et al Nature 2018)**

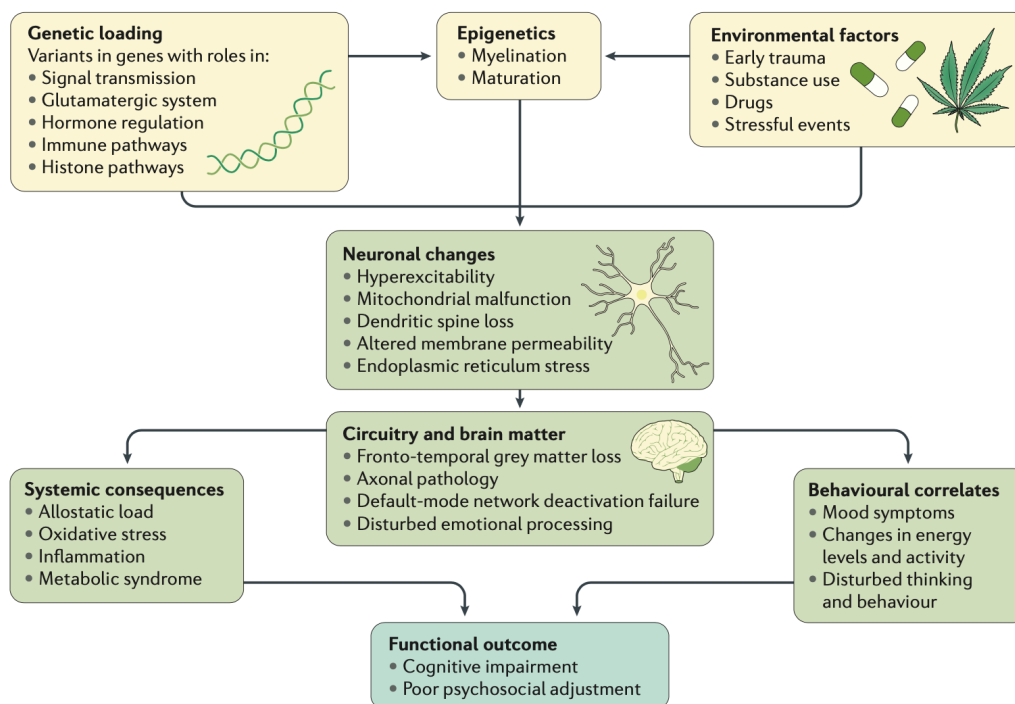


Figure 2 | **Multifactorial model of bipolar disorders.** Although bipolar disorders are amongst the most heritable psychiatric disorders, both genetic and environmental factors contribute to disease development. Gene–environment interactions might be mediated by epigenetic alterations. Genetic and environmental factors might contribute to the development of bipolar disorders through neuronal changes that modify brain circuitry. These changes systemically and behaviourally affect the body, leading to psychosocial and cognitive impairment.

## **1.6. Fisiopatología:**

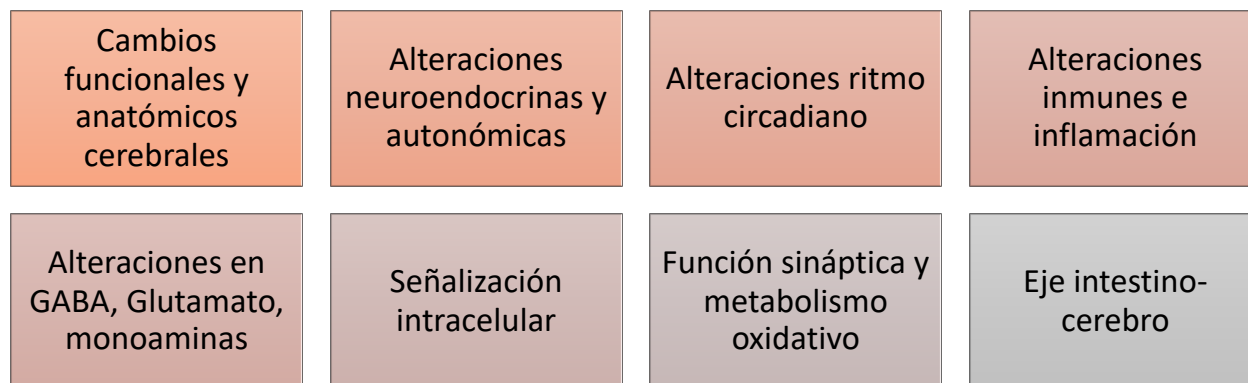
Si bien los trastornos del ánimo siempre fueron considerados producto de un desequilibrio en el sistema neurotransmisor monoaminérgico, con un papel importante del sistema dopaminérgico en TB, los estudios más recientes no han mostrado una disfunción específica de este circuito en la enfermedad (Iria Grande et al., 2015). Más aún, diferentes estudios han demostrado que la fisiopatología del TB compromete otros sistemas y circuitos tanto a nivel cerebral como a nivel periférico.

Alteraciones en funciones endocrinas particularmente del eje hipotálamo-pituitaria-tiroideas y del eje hipotalámico-pituitaria-adrenales han sido reportados ampliamente en la enfermedad. Adicionalmente, se ha evidenciado que la modulación sináptica y la plasticidad neural parecen tener un rol importante en los circuitos de regulación afectiva como la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y otras regiones del sistema límbico. (Grande, I., Fries, G. R., Kunz, M. & Kapczinski, 2010; Grande, I et al, 2014). También se ha reportado pérdida de las espinas dendríticas en la corteza prefrontal en cerebros post-mortem de pacientes con TB. (Konopaske, G. T., Lange, N., Coyle, J. T. & Benes, 2014) y, alteraciones celulares y moleculares que alteran la interconectividad neuronal como la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico, neuroinflamación, oxidación, apoptosis y modificaciones epigenéticas (Berk, 2011). Alteraciones inmunes y un estado pro-inflamatorio evidenciado por un aumento elevado de los niveles de citoquinas inflamatorias periféricas han sido reportados consistentemente en diferentes episodios afectivos de la enfermedad.

Recientemente, se ha planteado un posible rol del eje microbiota-cerebro al parecer por alteraciones en la composición o en la concentración de la microbiota intestinal que podría activar procesos inmuno-inflamatorios, cambios en la permeabilidad de las membranas neuronales y estrés oxidativo (Salagre, E., Vieta, E. & Grande, 2017; Slyepchenko, 2016). Así mismo, debido al cambio bifásico de la energía y la actividad, diferentes estudios han planteado una posible disfunción del ritmo circadiano en TB,

evidenciado por cambios en los patrones de sueño y actividad que han sido encontrados tanto en los pacientes afectados por la enfermedad como en sus familiares sanos.

**Figura 4. Sistemas y circuitos implicados en la fisiopatología del Trastorno Bipolar.**



Algunas de estos procesos neurobiológicos, especialmente el aumento en la neurodegeneración, la apoptosis neuronal, la susceptibilidad neurotóxica y la neuroplasticidad alterada, que son producto de alteraciones en las citoquinas inflamatorias, corticoesteroides, neurotrofinas, generación de energía mitocondrial, estrés oxidativo y neurogénesis, han sido implicadas en la neuroprogresión de la enfermedad. Estos procesos patológicos en el cerebro ocurren en paralelo con el deterioro clínico y neurocognitivo de los pacientes durante el curso de su enfermedad, en la cual progresivamente se reduce el tiempo de los intervalos interepisódicos después de la recurrencia de cada episodio con una disminución de la probabilidad de respuesta al tratamiento.

Estos cambios estructurales cerebrales han sido evidenciados en estudios de Imagen por Resonancia Magnética (IRM) en TB, donde se ha encontrado un cambio progresivo en la pérdida de la sustancia gris en diferentes áreas y regiones cerebrales, y también, alteraciones en la integridad de la microestructura de la sustancia blanca.

Algunos de los hallazgos neuroanatómicos más consistentes en pacientes TB al compararse con sujetos sanos, han sido alteraciones en el espesor, la superficie de área y en el volumen global de la sustancia gris, específicamente, una disminución en el espesor del cíngulo anterior izquierdo (Elvsåshagen et al., 2013; Foland-Ross et al., 2011; Fornito et al., 2008, 2009; Hegarty et al., 2012; Lyoo et al., 2006; Rimol et al., 2010) y ambas cortezas prefrontales (DP Hibar, 2018). Así mismo, disminución en el espesor de algunas subregiones de la corteza prefrontal como la corteza prefrontal subgenual, ventrolateral bilateral y dorsolateral derecha (Drevets WC, Ongur D, 1998; Fornito et al., 2009; Houenou et al., 2011; Ongur et al., 1998). Otros cambios como el déficit en la sustancia gris en regiones paralímbicas de la ínsula bilateral, corteza fronto-insular, corteza temporal anterior y en el claustró han sido reportados (Bora et al., 2010; Ellison-Wright & Bullmore, 2010; Houenou et al., 2011; Selvaraj et al., 2012). Recientemente, el estudio más grande realizado hasta la fecha sobre neuroimágenes estructurales en TB realizado por el Consorcio Internacional ENIGMA, encontró que la sustancia gris en la corteza frontal, temporal y parietal de ambos hemisferios era más delgada en el grupo de pacientes con TB comparado con el grupo de sujetos sanos, con un mayor efecto en la pars opercularis izquierda, giro fusiforme izquierdo y corteza frontal medial rostral izquierda. Adicionalmente, se encontró que una mayor duración de la enfermedad estaba asociada a un menor espesor cortical en las regiones frontal, medial parietal y occipital, independiente del subtipo de la enfermedad (TB-I vs TB-II) (DP Hibar, 2018). En cuanto a las anomalías volumétricas de estructuras subcorticales en pacientes con TB, se ha reportado de manera consistente una reducción en el volumen del hipocampo, la amígdala y el tálamo y un agrandamiento de los ventrículos laterales (Kempton et al., 2008; McDonald et al., 2004). Así mismo, en un reciente mega-análisis controlado por posibles variables confusoras, se encontró, además del agrandamiento del ventrículo derecho, un aumento del volumen del putamen derecho y del lóbulo temporal izquierdo en los pacientes con trastorno bipolar comparado con sujetos sanos (Hallahan et al., 2011).

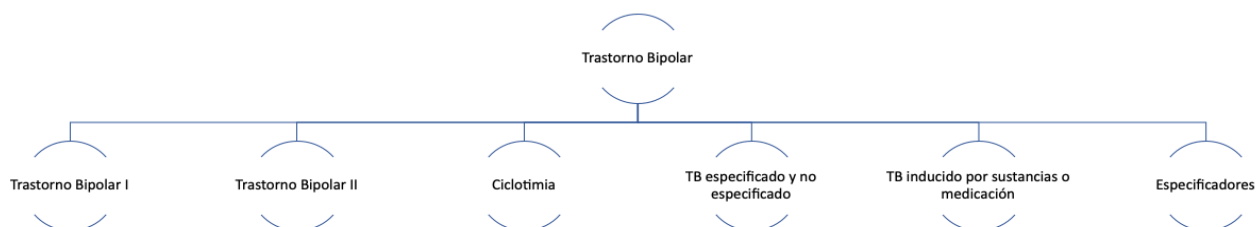
Por su parte, los estudios de imágenes por tensor de difusión (DTI por sus siglas en inglés) que representan el método más ampliamente usado para investigar las anomalías en la microestructura de la sustancia blanca del cerebro *in vivo*, han encontrado disminución de la Anisotropía Fraccional (AF), que ha sido descrito como marcador de organización axonal, en regiones críticas que participan en la modulación atencional, motivacional y emocional como el cíngulo anterior, regiones del cíngulo izquierdo, región temporo-parietal posterior derecha y cerca del giro parahipocampal en pacientes con TB (Vederine et al., 2011). Adicionalmente, se ha reportado una alteración generalizada de los tractos de materia blanca en los pacientes con TB al compararse con controles sanos (Nortje et al., 2013; Vederine et al., 2011). También, se ha encontrado un aumento significativo en la tasa de hiperintensidades de la sustancia blanca lo cual al parecer está asociado con un peor pronóstico de la enfermedad (Beyer et al., 2009). Además, se ha identificado una disminución del área del cuerpo calloso y una reducción global del volumen de la sustancia blanca en pacientes en su primer episodio maníaco (De Peri et al., 2012; Vita et al., 2009). Otros hallazgos como presencia de anomalías en la lateralización hemisférica de la microestructura de la sustancia blanca en el pedúnculo cerebral y en la capsula interna y en los tractos subcorticales, fronto-occipitales, límbicos y callosos en un grupo de pacientes o trastorno bipolar al compararse con un grupo de pacientes con esquizofrenia y un grupo control. Incluso al comparar con sujetos con depresión mayor y sujetos sanos, los pacientes con trastorno bipolar presentaron disminución en la AF y otras medidas de DTI que sugieren alteración (disrupción) en los tractos que conectan estructuras de la red límbica anterior (Benedetti et al., 2011).

### **1.7. Diagnóstico**

Los criterios diagnósticos del TB se centran en entrevistas clínicas detalladas con el paciente y sus familiares, centrándose en síntomas longitudinales y otras características diagnósticas muy marcadas. El TB-I es fácilmente reconocible al caracterizarse por episodios maníacos. Pero otros trastornos como TB-II o ciclotimia presentan

características diagnósticas basadas en diferentes conjuntos de comportamientos, pensamientos o acciones que pueden dificultar una clasificación.

**Figura 5. Clasificación del Trastorno Bipolar**



En general, las herramientas más utilizadas para el diagnóstico del TB son basadas en los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5 (DSM-5) y en la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición (CIE-10). Los criterios diagnósticos basados en el DSM-5 se pueden observar en las siguientes tablas.

<b>Tabla 1. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para episodio maníaco</b>
<p><b>A.</b> Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).</p>
<p><b>B.</b> Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.</li> <li>2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).</li> <li>3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.</li> <li>4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.</li> <li>5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.</li> </ol>



<p>6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).</p> <p>7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).</p>
<p><b>C.</b> La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.</p>
<p><b>D.</b> El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.</p>
<p>Nota: Un episodio maníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio maníaco y, en consecuencia, un diagnóstico de trastorno bipolar I.</p>

\*Criterios tomados de: APA. Diagnosis and Statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5. American Psychiatric Association. 5th ed. Am Psychiatr Press; 2013

<b>Tabla 2. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para episodio hipomaníaco</b>
<p><b>A.</b> Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.</p>
<p><b>B.</b> Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y la actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable), representan un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.</li> <li>2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).</li> <li>3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.</li> <li>4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.</li> <li>5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.</li> <li>6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.</li> </ol>

7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).
<b>C.</b> El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas.
<b>D.</b> La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas.
<b>E.</b> El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maníaco.
<b>F.</b> El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento).
<b>Nota:</b> Un episodio hipomaníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico. más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio hipomaníaco. Sin embargo, se recomienda precaución porque uno o dos síntomas (particularmente el aumento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación después del uso de antidepresivos) no se consideran suficientes para el diagnóstico de un episodio hipomaníaco, ni indican necesariamente una diátesis bipolar.

\*Criterios tomados de: APA. Diagnosis and Statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5. American Psychiatric Association. 5th ed. Am Psychiatr Press; 2013

<b>Tabla 3. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para episodio depresivo mayor</b>
<b>A.</b> Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer. <b>Nota:</b> No incluye síntomas que se puedan atribuir claramente a otra afección médica
1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)

<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).</li> <li>3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado.)</li> <li>4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.</li> <li>5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).</li> <li>6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.</li> <li>7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).</li> <li>8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).</li> <li>9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.</li> </ol>
<p><b>B.</b> Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.</p>
<p><b>C.</b> El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.</p>
<p><b>Nota:</b> Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o una discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, falta del apetito y pérdida de peso descritos en el Criterio A, que pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería considerar atentamente la presencia de un episodio de depresión mayor además.</p>

\*Criterios tomados de: APA. Diagnosis and Statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5. American Psychiatric Association. 5th ed. Am Psychiatr Press; 2013

<b>Tabla 4. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para Trastorno Bipolar I (TB I)</b>
<p><b>A.</b> Se han cumplido los criterios al menos para un episodio maníaco (Criterios A-D Tabla 1.)</p>
<p><b>B.</b> Durante La aparición del episodio(s) maníaco(s) y de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.</p>

<b>Tabla 5. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para Trastorno Bipolar II (TB II)</b>	
<b>A.</b>	Se han cumplido los criterios al menos para un episodio maníaco (Criterios A–F en “Episodio maníaco” más adelante) al menos para un episodio de depresión mayor (Criterios A–C en “Episodio de depresión mayor” antes citados).
<b>B.</b>	Nunca ha habido un episodio maníaco.
<b>C.</b>	La aparición del episodio(s) hipomaníaco(s) y de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno de ideas delirantes, u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.
<b>D.</b>	Los síntomas de depresión o de incertidumbre causados por la alternancia frecuente de períodos de depresión e hipomanía provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

\*Criterios tomados de: APA. Diagnosis and Statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5. American Psychiatric Association. 5th ed. Am Psychiatr Press; 2013

<b>Tabla 6. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para trastorno ciclotímico</b>	
<b>A.</b>	Durante dos años como mínimo (al menos un año en niños y adolescentes) han existido numerosos períodos con síntomas hipomaníacos que no cumplen los criterios para un episodio hipomaníaco y numerosos períodos con síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio de depresión mayor.
<b>B.</b>	Durante el período de dos años citado anteriormente (un año en niños y adolescentes), los períodos hipomaníacos y depresivos han estado presentes al menos la mitad del tiempo y el individuo no ha presentado síntomas durante más de dos meses seguidos.
<b>C.</b>	Nunca se han cumplido los criterios para un episodio de depresión mayor, maníaco o hipomaníaco.
<b>D.</b>	Los síntomas del Criterio A no se explican mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno de ideas delirantes, u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.
<b>E.</b>	Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).
<b>F.</b>	Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

\*Criterios tomados de: APA. Diagnosis and Statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5. American Psychiatric Association. 5th ed. Am Psychiatr Press; 2013

<b>Tabla 7. Criterios diagnósticos según el DSM-5 para relacionados</b>	
<b>Trastorno bipolar y trastorno relacionado inducido por sustancias/medicamentos</b>	Existen evidencias a partir de la historia clínica o la evaluación, de que una sustancia o un medicamento, pueden producir los síntomas maníacos o depresivos.
<b>Trastorno bipolar y trastorno relacionado debido a una afección médica</b>	Existen evidencias a partir de la historia clínica o la evaluación, de que una afección médica puede producir los síntomas maníacos o depresivos.
<b>Otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado</b>	Esta categoría se aplica a aquellos trastornos que no cumplen criterios para trastorno bipolar I, trastorno bipolar II o ciclotimia, pero donde predominan síntomas característicos y causan un malestar y una disfuncionalidad significativas. Algunos ejemplos son: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Episodios hipomaniacos de corta duración (2-3 días) y episodios depresivos</li> <li>▪ Episodios hipomaniacos con síntomas insuficientes y episodios depresivos</li> <li>▪ Episodios hipomaniacos sin episodio depresivo previo</li> <li>▪ Ciclotimia de corta duración (menos de 2 años)</li> </ul>
<b>Trastorno bipolar y trastorno no especificado</b>	En estos cuadros existen los síntomas característicos de trastorno bipolar pero no se cumplen todos los criterios suficientes para ninguna categoría de las anteriormente mencionadas.

\*Criterios tomados de: APA. Diagnosis and Statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5. American Psychiatric Association. 5th ed. Am Psychiatr Press; 2013

<b>Tabla 8. Especificadores para Trastorno Bipolar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Con ansiedad: presencia de dos o más de síntomas de ansiedad.</li> <li>▪ Con características mixtas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodio maníaco o hipomaniaco mixto: se refiere a la presentación de síntomas depresivos.</li> <li>- Episodio depresivo mixto: se refiere a la presentación de síntomas hipomaniacos o maníacos.</li> </ul> </li> <li>▪ Con ciclos rápidos: se puede aplicar al trastorno bipolar I o II, y se refiere a la presencia de al menos cuatro episodios de cambios en el estado de ánimo en los 12 meses anteriores y que cumplen criterios de episodio hipomaniaco, maníaco o depresivo.</li> <li>▪ Con características melancólicas: predomina la anhedonia severa en los episodios depresivos.</li> </ul>

- Con características atípicas: predomina la reactividad del estado del ánimo (respuesta a sucesos positivos) en los episodios depresivos.
- Con características psicóticas: delirios o alucinaciones están presentes en cualquier momento del episodio, que pueden ser congruentes o no congruentes con el estado de ánimo. Se pueden presentar tanto en los episodios maníacos o depresivos.
- Con catatonía: se presentan síntomas catatónicos, y puede darse tanto en episodios depresivos como maníacos.
- Con inicio en el periparto: se aplica a cualquier tipo de episodio hipomaniaco, maníaco o depresivo que se presenta durante el embarazo o en las cuatro semanas después del parto.

Con patrón estacional: este especificador se aplica al patrón de la presencia de episodios en relación con las estaciones del año. Se describe con más frecuencia en aquellos países que presentan estaciones de invierno marcadas.

\*Criterios tomados de: APA. Diagnosis and Statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5. American Psychiatric Association. 5th ed. Am Psychiatr Press; 2013

## 1.8. Tratamiento

El TB es altamente recurrente, incluso cuando está correctamente diagnosticado y tratado. El manejo de la enfermedad involucra no solamente el tratamiento agudo para la manía, hipomanía o depresión, sino que requiere además una terapia de mantenimiento para prevenir las recaídas y los futuros episodios.

El manejo agudo de episodios tanto maníacos como depresivos es vital para lograr estabilizar y mantener durables las fases eutímicas del paciente. En episodios maníacos usualmente se emplean el litio, anticonvulsivantes como valproato o carbamazepina y antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina, entre otros) que han demostrado efectos anti-maníacos importantes (Vieta et al., 2018). Para el manejo agudo del episodio depresivo, algunos antipsicóticos como la quetiapina y olanzapina han demostrado su efectividad en el control de los síntomas depresivos. El uso de antidepresivos en la depresión bipolar es controversial y su uso no se recomienda nunca como monoterapia, especialmente en TB-I (Vieta et al., 2018).

La terapia de mantenimiento a largo plazo requiere estrategias preventivas que incluyen tratamientos farmacológicos, terapia psicológica y estrategias en el estilo de vida. La farmacoterapia en conjunto con intervenciones psicosociales específicas pueden disminuir el riesgo de recaídas, mejorar la adherencia al tratamiento y reducir el número y longitud de las hospitalizaciones. El manejo farmacológico de mantenimiento normalmente incluye el uso de estabilizadores del ánimo en monoterapia (litio o anticonvulsivantes) o en combinación con antipsicóticos o antidepresivos.

## **2. LITIO EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR**

El litio es una molécula interesante y compleja en su mecanismo de acción, con múltiples efectos fisiológicos, de los que aún no está claro cuáles de ellos son los responsables de sus efectos terapéuticos. Sin embargo, desde la década de los años 60, el litio ha permanecido como el tratamiento de primera línea en el TB en la prevención de los episodios maníacos y depresivos de la enfermedad. Desde entonces, múltiples estudios han sido realizados confirmando su eficacia al compararse con nuevos medicamentos, principalmente por la reducción del riesgo de suicidio (Alda, 2015; Paul Grof & Grof, 1990), como de la mortalidad general en pacientes con TB (Alda, 2015; Cipriani A, Hawton K, Stockton S, 2013; Geddes et al., 2004).

### **2.1. Farmacocinética:**

El litio se absorbe bien por todas las vías de administración, por lo que en la práctica clínica se prefiere la administración oral de sales de carbonato de litio por ser la menos irritante para las mucosas digestivas. La absorción es prácticamente total a las 8 horas de la ingestión. Aproximadamente, sólo un 1% de la dosis administrada no es absorbida y se elimina por las heces. El pico de máxima concentración plasmática se alcanzan luego de 1 a 3 horas (Ward M, Musa M, 1994).

Se distribuye libremente en el plasma sanguíneo sin ligarse a proteínas plasmáticas o tisulares y alcanza una concentración equilibrada en diversos tejidos y en el líquido extracelular. La concentración del litio en el cerebro es similar a la del plasma, y es menor en hígado y 2 o 3 veces mayor en el riñón y tiroides (Ward M, Musa M, 1994).

Luego de varios días de tratamiento se alcanza un equilibrio estable entre las concentraciones de litio del plasma y diversos tejidos y órganos, el cual se mantiene constante. El efecto terapéutico inicia a los 5-7 días de iniciado el tratamiento con un efecto total entre los 10 y 21 días. La concentración en plasma terapéutica se encuentra entre 0.6-1.2mEq/L. Efectos tóxicos se desarrollan fácilmente cuando los valores de la litemia alcanzan los 2.0 mEq/L y franca toxicidad, que puede ser mortal, aparece cuando los valores superan los 2.5 mEq/L. Por lo tanto, el rango terapéutico es estrecho y requiere vigilancia periódica (Grandjean E, 2009).

El litio no es metabolizado en el organismo y su eliminación es del 99% a nivel renal a través de la filtración glomerular. Aproximadamente 4/5 partes del Litio que pasa por filtración glomerular se reabsorbe en los túbulos proximales y 1/5 se excreta con la orina. Dicho proceso de reabsorción se lleva a cabo a través de los mismos mecanismos de reabsorción activa de sodio, al parecer a través de una competencia entre Sodio y Litio (Ward M, Musa M, 1994).

La vida media plasmática es de 24 horas en promedio, variando entre 15 a 30 horas entre pacientes y el clearance puede variar entre 20 y 40 mL/min en personas sanas sin nefropatía (Ward M, Musa M, 1994).

## **2.2. Farmacodinamia:**

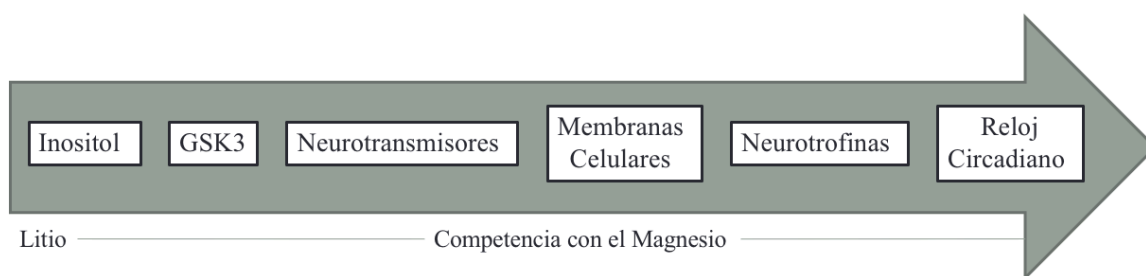


A pesar de parecer un elemento sencillo en su farmacocinética, el mecanismo biológico y de acción por el cual el litio ejerce sus efectos terapéuticos, aún no se conocen claramente.

El mecanismo de acción del litio es altamente complejo. El litio tiene múltiples efectos farmacológicos en diferentes vías de señalización y procesos celulares, modulando diversas redes regulatorias a través de varios nodos clave. Debido a sus múltiples efectos farmacodinámicos, es difícil establecer cuales de estos son responsables de sus propiedades eutimizantes ya que resultan en muchas ocasiones sobrepuestos y entrecruzados, de tal modo que podrían ser diferentes mecanismos con un papel en varios efectos clínicos. Sin embargo, estos efectos son en su mayoría indirectos, a través de diversos circuitos regulatorios, en el cual un efecto en diferentes vías puede producir resultados similares, favoreciendo la complejidad en su mecanismo de acción (Alda, 2015).

Estudios han mostrado que el litio interfiere con múltiples vías y modula la expresión de cientos de genes involucrados en procesos celulares importantes como la señalización celular, neurotransmisión, apoptosis, entre otros. A continuación, se describen los mecanismos de acción propuestos.

### Gráfica 1. Moléculas involucradas en el mecanismo de acción del litio.



**Competencia con el Magnesio: ¿Un mecanismo común a todos los efectos?**

Por sus características atómicas, el litio tiene la capacidad de competir con el magnesio, el cual es un cofactor para diferentes enzimas dependientes de magnesio (Mota de Freitas D, Castro MMCA, 2006). A concentraciones terapéuticas de litio en sangre, este ha mostrado la capacidad de inhibir enzimas de la familia fosfodiesterasa, la cual incluye la fructosa 1,6-bifosfatasa (FBPasa), nucleotidasa bifosfosfatasa (BPNasa), inositol monofosfatasa (IMPasa) y la inositol polifosfatasa 1-fosfatasa (IPPasa), todas compartiendo una secuencia motif común (Can et al., 2014; Gould, 2006).

Por otra parte, la competencia por los sitios de unión también modula la acción del litio en las vías de transducción de señalización celular mediada por proteína G (unión de GTP y producción de AMPc) a través de la inhibición de la adenil ciclasa (AC) (Can et al., 2014; Minadeo et al., 2001; Srinivasan et al., 2004).

### **Hipótesis de la depleción del inositol**

La vía de señalización de fosfoinositida está asociada con el sistema de mensajeros secundarios del calcio, haciéndola una vía crítica para diferentes funciones celulares. Esta vía es activada por los receptores acoplados a proteína G y en algunos casos por receptores de tirosina quinasa. Una vez activada, conduce a la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP<sub>2</sub>) a través de la fosfolipasa C (PCL) produciendo inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG) (Can et al., 2014; Hilgemann et al., 2001). El IP<sub>3</sub> desencadena la liberación de calcio en el citoplasma desde el retículo endoplásmico y el DAG activa la proteína quinasa C (PKC) y sus diana corriente abajo. Sin embargo, el IP<sub>3</sub> también es usado para producir inositol (principalmente su estereoisómero mio-inositol), siendo reciclado para formar PIP<sub>2</sub> gracias a las enzimas IMPasa e IPPasa (Can et al., 2014).

Este reciclaje ha sido propuesto como posible blanco de acción del litio. Evitando este reciclaje a través de la inhibición directa de la IMPasa y la IPPasa, el litio puede reducir los niveles de inositol y por ende, los diana corriente abajo del ciclo, como el inositol

trifosfato, disminuyendo así la activación de DAG, la actividad de la proteína quinasa C (PCK) y la liberación de calcio, con el consecuente efecto en los procesos mediados por estas moléculas (Alda, 2015; Berridge, 1984, 1994; Can et al., 2014).

Si bien hasta la fecha la depleción del inositol es considerada como la principal hipótesis del mecanismo de acción del litio, estudios han demostrado efectos adicionales del litio en otros componentes de las cascadas de señalización celular. Se ha visto que el litio inhibe la adenil ciclasa (AC) (A. Mørk & Geisler, 1989; Arne Mørk & Geisler, 1989) y la proteína quinasa A (PKA) (Manji & Lenox, 2000). La AC genera AMPc que activa la PKA, conduciendo a la regulación de diversos procesos celulares incluyendo factores de transcripción como CREB (Alda, 2015). Adicional a la inhibición de la inositol monofosfatasa, el litio afecta varias enzimas estructuralmente similares, como la Glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) y el complejo B-arrestina-2-Akt (Schubert et al., 1991), las cuales usan magnesio como cofactor.

Por otra parte, se ha visto que el litio inhibe la guanilato ciclasa, los niveles de cGMP (Schubert et al., 1991), y disminuye la producción de óxido nítrico (Schubert & Müller, 1990). No obstante, su efecto va más allá de estas dos vías, afectando otros procesos de señalización celular, posiblemente la señalización monoaminérgica.

### **GSK-3: Glicógeno sintasa quinasa 3**

La evidencia ha mostrado que el litio inhibe la GSK-3, tanto de manera directa a través de la competencia con el magnesio (Gurvich & Klein, 2002), como de manera indirecta a través de la disminución en la inhibición de la fosforilación de la GSK-3Beta (Can et al., 2014; Zhang F, Phiel CJ, Spece L, Gurvich N, 2003).

La GSK-3 es una enzima que participa en múltiples sistemas de señalización, regulando la expresión génica, el desarrollo embrionario, la supervivencia neuronal, los ritmos circadianos, entre otros (Alda, 2015). Por lo tanto, su inhibición conduce a múltiples efectos farmacológicos. Entre las principales vías en las cuales la GSK-3 tiene un

importante papel, se encuentran la vía que incluye la proteína quinasa B (Akt) y la vía Wnt/B-catenina. La actividad de la GSK-3 depende de la regulación de la Akt, la cual es activada por el litio, resultando en la reducción de los mecanismos apoptóticos mediados por B-arrestina. Por su parte, la señalización vía Wnt participa en procesos estructurales cerebrales como el desarrollo neuronal, sinaptogénesis y plasticidad neuronal (Can et al., 2014; Meffre et al., 2014).

### **Neurotransmisores**

La eficacia terapéutica del litio parece involucrar el sistema serotoninérgico debido a los mecanismos relacionados con GSK-3. Estudios en modelos animales han mostrado un aumento en la transmisión de serotonina a través del aumento en la síntesis de serotonina, aumento en la captación de triptófano y aumento en la liberación de serotonina con activación post sináptica de 5HT1A y downregulation de los receptores 5HT2 (Baptista et al., 1990; Arne Mørk, 1998). Estos efectos serotoninérgicos han sido propuestos como responsables de los efectos antisuicidas, autoagresivos y antidepressivos del litio (Price LH, 1994). Por otra parte, se ha evidenciado que el litio inhibe la actividad dopaminérgica aumentada al parecer a través de los complejos B-arrestina, contribuyendo a sus efectos antimaniacos y antipsicóticos (Paul Grof & Grof, 1990). En cuanto al sistema glutamatérgico, la administración aguda de litio aumenta la liberación de glutamato, bloquea la recaptación de glutamato y estimula los receptores NMDA compitiendo con el magnesio. No obstante, estos efectos son revertidos después de algunos días presentando una posterior disminución de la concentración de glutamato por medio del aumento y estabilización de su recaptación (Dixon & Hokin, 1998).

### **Transporte a través de membrana y potencial de membrana**

El transporte celular del litio no es un evento aislado y tiene relación con otros mecanismos de transporte a través de membrana. El equilibrio intra y extracelular de las concentraciones de litio depende del contratransporte de  $\text{Li}^+/\text{Na}^+$ , del intercambiador

Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> y de la difusión pasiva y, de los canales de Na<sup>+</sup> en los tejidos excitables. Se ha visto que el tratamiento con litio inhibe el contratransporte de Li<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> y estimula la actividad de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa la cual es una fuente importante para mantener el potencial de membrana en reposo (Alda, 2015; Reddy et al., 1992). Adicionalmente, el litio ha mostrado reducir el sodio y el calcio intracelular vía canales de sodio voltaje dependientes especialmente en neuronas hiperactivas (Alda, 2015; El-Mallakh, 2004). El litio también tiene efectos en otros transportadores de membrana como el transportador de colina conduciendo a un incremento en la disponibilidad intracelular de colina y acetilcolina (Jope, R. 1979).

### **Efectos neurotrófico y neuroprotector del litio: Estudios in vivo, in vitro y de IRM**

Hay evidencia creciente en cuanto a los efectos neuroprotectores del litio, tanto in vitro como in vivo. Estudios in vitro han evidenciado que la exposición crónica al litio a dosis terapéuticas previene la excitotoxicidad inducida por glutamato (Hashimoto et al., 2002), y atenúa la excitotoxicidad inducida por el ácido quinolínico (Senatorov et al., 2004). En estudios con modelos animales, el litio ha mostrado tener propiedades protectoras frente a la hipoxia e isquemia cerebral (Bian et al., 2007; Y. R. Kim et al., 2008; Li et al., 2011; Omata N & Takamatsu S, Maruoka N, Mitsuya H, Yonekura Y, 2008). Adicionalmente, ha mostrado atenuar los cambios psicológicos y comportamentales posterior a trauma cerebral (Yu et al., 2013). Estos estudios han mostrado el efecto del litio en suprimir los efectos del estrés en el cerebro, posiblemente a través de la restauración de la plasticidad cerebral, la promoción de la neurogénesis en hipocampo de modelos animales sometidos a estrés cerebral (Alda, 2015).

El mecanismo propuesto, se basa en que el tratamiento con litio aumenta la actividad de CREB, un factor de transcripción, cuyos diana corriente abajo son el BDNF y la proteína neuroprotectora bcl-2 (Alda, 2015). Se ha propuesto que el litio aumente la bcl-2 e incluso conduzca a aumento en la neurogénesis y arborización dendrítica en modelos animales

(Alda, 2015; J. S. Kim et al., 2004; Shim et al., 2013). Por otra parte, la exposición crónica a litio ha mostrado aumentar el BDNF en diferentes áreas cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal (Omata N & Takamatsu S, Maruoka N, Mitsuya H, Yonekura Y, 2008), al parecer mediante la inhibición de la GSK-3 (Can et al., 2014). Así mismo, estos efectos han sido evidenciados en estudios de imagen por resonancia magnética en los cuales cambios a nivel de la sustancia gris y de la sustancia blanca asociados al tratamiento con litio han sido consistentemente replicados.

Existen varios estudios longitudinales con resultados positivos de asociación entre consumo de litio y cambios estructurales en sustancia gris (G J Moore et al., 2000; Gregory J. Moore et al., 2009; Yucel et al., 2007). Se ha asociado el efecto del litio tanto a cambios globales del volumen cerebral y de la sustancia gris (Bearden et al., 2007; G J Moore et al., 2000; Gregory J. Moore et al., 2009) como a cambios en áreas específicas, tales como hipocampo y amígdala (Hartberg et al., 2015; Yucel et al., 2008). También se han reportado aumento de sustancia gris en cíngulo anterior derecho (Bearden et al., 2007) y prevención de pérdida de volumen en cíngulo anterior en el grupo con litio versus otros medicamentos estabilizadores del ánimo usados en el manejo del trastorno bipolar (Sassi et al., 2004).

El área cerebral más estudiada con respecto al efecto del litio ha sido el hipocampo. En general el tratamiento con litio se asocia con un mayor volumen hipocampal en la mayoría de los estudios. Recientemente se demostró un mayor volumen global del hipocampo comparado con controles y familiares, y se propuso que el engrosamiento por litio, observado también en gemelos de pacientes, puede estar dado en parte por la susceptibilidad genética de la enfermedad y por el efecto del litio a nivel cerebral (van Erp et al., 2012). También se ha visto mayor tamaño del hipocampo derecho en adolescentes con TB tratados con litio en comparación con los controles y con pacientes en tratamiento con el ácido valproico (Baykara et al., 2012). Un meta-análisis con técnicas de meta-regresión correlacionó el litio con incremento del volumen de sustancia

gris global (Kempton et al., 2008), y un mega-análisis mostró que el aumento era específicamente en hipocampo y amígdala en dichos pacientes (Hallahan et al., 2011).

En un estudio en el cual se evaluaron pacientes TB con similares características clínicas (duración y severidad de la enfermedad) tratados con litio y no tratados con litio vs controles sanos, se encontró que el grupo no tratado con litio presentó menores volúmenes del hipocampo izquierdo comparado con el grupo control y con el grupo tratado con litio, y más aún, no se encontraron diferencias entre el grupo control y el grupo tratado con litio en los resultados de volumetría (Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Hoschl C, Blagdon R, 2012).

Un estudio publicado recientemente, en el cual se investigaron las diferencias volumétricas cerebrales en pacientes con TB-I tratados con litio por más de 2 años, pacientes TB-I sin medicación y sujetos controles sanos, se encontró un aumento significativo en el volumen de la amígdala derecha e izquierda, hipotálamo izquierdo y tálamo derecho e izquierdo en el grupo de pacientes tratados con litio comparado con el grupo sin medicación y el grupo control (Carlos López-Jaramillo et al., 2017), lo cual sugiere el posible efecto neurotrófico y neuroprotector del litio en estas estructuras del sistema límbico que han sido ampliamente involucradas en la fisiopatología del TB. Por otra parte, un estudio longitudinal de 16 semanas donde se evaluaron pacientes con TB bajo tratamiento con litio vs ácido valproico vs sujetos sanos, se encontró que el grupo tratado con litio presentó aumento en el volumen de la sustancia gris generalizada y, que este aumento, estaba asociado con una respuesta clínica positiva al tratamiento. Por el contrario, el grupo de pacientes tratados con ácido valproico y los sujetos controles no presentaron aumento en el volumen de la sustancia gris a lo largo del tiempo. En este estudio, los autores concluyen que el litio en el TB estaba asociado con aumento en la sustancia gris cerebral y que este cambio neuroanatómico parecía estar asociado con la eficacia terapéutica del litio. De igual modo, otros estudios han reportado aumento en el volumen de la sustancia gris en pacientes con TB tratados con litio, tanto en población joven como en adultos y a diferentes tiempos de tratamiento (In Kyoon Lyoo, Stephen R

Dager et al., 2010). Finalmente, otras áreas del complejo hipocampo/amígdala y de la ínsula, así como el giro postcentral también muestran cambios con el litio y se relacionan con el tiempo de uso (A Serretti et al., 2004).

Si bien los estudios de DTI y litio en TB son menos en cantidad en comparación con los estudios de volumetría, algunos estudios han reportado resultados interesantes. Se ha reportado aumento de difusividad media periventricular, prefrontal y callosa en los pacientes tratados con litio al compararse con el grupo de pacientes no tratados con litio (Macritchie et al., 2010). De manera similar, un estudio publicado recientemente en el que se compararon pacientes con TB usuarios y no usuarios de litio, se encontró un mayor valor de AF en el cuerpo calloso y en la corona radiada anterior izquierda en aquellos pacientes expuestos al tratamiento con litio (Haarman et al., 2016). Adicionalmente, se ha reportado un aumento de la AF en el tálamo anterior y radiaciones ópticas en pacientes TB tratados con litio en comparación con sujetos sanos (Versace et al., 2008). Una revisión comparó las diferencias en la sustancia blanca entre los subtipos de TB (TB-I y TB-II) y un grupo control, encontrando que ambos subtipos bipolares tenían cambios ampliamente distribuidos en la materia blanca de la cápsula interna, el tracto corticoespinal y el cerebelo. Sin embargo, estos resultados han de ser interpretados con precaución ya que estos pacientes se encontraban en tratamiento con litio y otros estabilizadores del ánimo (Ambrosi et al., 2016), por lo cual es posible que los cambios encontrados sean parcialmente debidos al efecto de los otros psicofármacos.

### **Rítmicos circadianos y cronobiología**

La fluctuación entre períodos de manía, eutimia y depresión asociado al compromiso del sueño y la actividad, hacen del TB una patología única. Los pacientes con TB son más sensibles a las modificaciones del reloj circadiano, como privación del sueño, jet lag e incluso exposición a la luz (Charrier et al., 2017; Chen et al., 2020). Se ha visto que la privación del sueño en pacientes con TB puede aumentar la probabilidad de virar de fase depresiva a fase hipomaniaca (Colombo et al., 1999; Wu et al., 2009).



Estudios en modelos animales con mutaciones del gen CLOCK, cuyo producto es una proteína esencial en el sistema circadiano, presentan comportamientos similares a la manía que pueden ser revertidos tras la administración crónica de litio (Roybal et al., 2007).

El mecanismo biológico propuesto al parecer es mediado por los cambios en la expresión de diversos genes del reloj circadiano que actúan como factores de transcripción regulando las oscilaciones del reloj (Alda, 2015). Adicionalmente, otro factor implicado en los efectos cronobiológicos del litio es probablemente el efecto inhibitorio de GSK-3, la cual fosforila diversas proteínas involucradas en este proceso, y la estabilización del factor de transcripción Rev-Erb- $\alpha$  el cual participa en procesos del ritmo circadiano y reloj biológico. (Alda, 2015).

### **2.3. Variabilidad en la respuesta al tratamiento con Litio:**

A pesar de que el litio es considerado la primera línea de tratamiento en el TB, un porcentaje considerable de pacientes no responden de manera satisfactoria. La respuesta individual a este fármaco es variable ya que a pesar de que muchos pacientes muestran una gran mejoría con el litio y, un subgrupo de pacientes son altamente respondedores (cerca de la resolución total de los síntomas), existe hasta un 30% de pacientes que son respondedores parciales y más de un 30% de pacientes que no tienen respuesta clínica con el litio (Rybakowski, 2014).

La evidencia sugiere que los pacientes respondedores a litio tienen mayor probabilidad de tener parientes con TB (Mendlewicz J, Fieve RR, 1973), mayor probabilidad de tener otros familiares respondedores al litio (Paul Grof et al., 2002), y características clínicas diferentes como curso episódico de la enfermedad, ausencia de ciclaje rápido, menor número de hospitalizaciones previo al tratamiento y menor número de comorbilidades psiquiátricas (Claudia Pisanu, Carla Melis, 2016). Por el contrario, los pacientes no

respondedores a litio tienen mayor frecuencia de esquizofrenia en sus familiares y tienen mayor probabilidad de una edad de inicio de la enfermedad más temprana, usualmente durante la infancia (Can et al., 2014; Strober et al., 1988).

Los estudios sugieren que la respuesta al litio en los pacientes con TB parece ser un rasgo heredable influenciado genéticamente y, que el grupo de pacientes bipolares respondedores al litio podrían constituir un subtipo diferente de la enfermedad (Alda, 2015), al parecer con un componente genético más homogéneo, que podría representar un fenotipo adecuado para estudios genéticos.

**Tabla 9. Marcadores Clínicos Predictores de Respuesta al Litio**

<b>Marcadores Clínicos Predictores de Respuesta al Litio</b>
<b>Marcadores Clínicos Asociados con Buena Respuesta al Litio</b>
Curso clínico remitente episódico previo al tratamiento Antecedentes familiares de trastorno bipolar (trastorno bipolar que responde al litio) Tasas bajas de comorbilidad (especialmente trastornos de ansiedad y abuso de sustancias) Presentación clínica típica Edad intermedia de inicio Patrón de manía-depresión en los episodios bifásicos Ausencia de ciclos rápidos espontáneos Alto estatus social Apoyo social Adherencia al tratamiento Estar casado
<b>Marcadores Clínicos Asociados con Pobre Respuesta al Litio</b>
Estrés Emociones altamente expresadas Personalidad neurótica Desempleo Eventos adversos de la vida

(Papiol et al., 2018; Calabrese et al., 1996; Garnham et al., 2007; Kleindienst et al., 2005a; Koukopoulos et al., 2013; Mario Maj et al., 1989; Passmore et al., 2003; Calabrese JR, Fatemi SH, 1996; P Grof et al., 1993; M. Maj, 1992; McCarthy et al., 2010; Rohayem et al., 2008; Kleindienst et al., 2005b)

## 2.4. Estudios de farmacogenética de respuesta al litio en TB:

Las bases genéticas de la respuesta a litio han sido importante objeto de estudio en los últimos años. Con el surgimiento de la farmacogenética, la posibilidad de identificar predictores moleculares a la respuesta farmacológica ha motivado el estudio de variantes genéticas asociadas con la respuesta al tratamiento con litio en TB. Sin embargo, los resultados han sido variados y difícil de replicar, principalmente debido a la alta complejidad fenotípica y a la arquitectura genética de la respuesta al litio y de la enfermedad.

Diferentes estudios de genes candidatos y ligamiento han identificado múltiples marcadores asociados a la respuesta al litio, incluyendo variantes en genes involucrados con el metabolismo del inositol, neurotransmisores, ritmos circadianos y modulación de la transcripción. Más recientemente, estudios de GWAS han encontrado variantes genéticas asociadas con la respuesta al litio sin embargo los resultados no han sido replicados consistentemente.

### Estudios de asociación de genes candidatos

**Neurotransmisores:** El gen transportador de serotonina, *SLC64A*, que contiene el polimorfismo *5HTTLPR* ha mostrado evidencia controversial con relación a la respuesta al litio. Serretti y cols encontraron que el genotipo heterocigoto l/s estaba asociado con buena respuesta al litio, mientras tanto, Rybakowski y cols encontraron que el genotipo s/s estaba asociado con pobre respuesta (Rybakowski et al., 2005; a Serretti et al., 2004). Sin embargo, en una muestra en Cerdeña, este mismo genotipo estaba asociado con buena respuesta al litio (Del Zompo M, Ardaù R, Bocchetta A, & Reina A, 1999). Por otra parte, Rybakowski y cols encontraron que los pacientes con el alelo s del polimorfismo *5HTTLPR* y el genotipo *BDNF Val/Val* estaba significativamente más frecuente en pobres respondedores que en excelentes o parcialmente respondedores, cuyos resultados no pudieron ser replicados en otros estudios (Rybakowski JK et al,

2012).

Estudios de asociación de genes que codifican para receptores de serotonina no han evidenciado un papel importante de la variación genética con la respuesta al litio en TB (Dmitrzak-Weglarz, M., Rybakowski, J., Suwalska, A., et al., 2005; Manchia M, Congiu D, et al., 2009; Serretti A, Lorenzi C, Lilli R, 2000). Previamente se reportó una asociación entre el genotipo A/A del polimorfismo rs1800532 del gen *TPH1* con pobre respuesta al litio. Por su parte, el alelo G del polimorfismo rs4532 del gen *DRD1* estuvo también con pobre respuesta al litio (Serretti A, Lilli R, Lorenzi C & E., 1999).

En cuanto a los estudios de genes que codifican para receptores de dopamina y enzimas metabolizadoras de dopamina, no se han reportado resultados significativos de asociación entre sus polimorfismos y la respuesta al litio. Turecki y cols evaluaron variaciones genéticas en el gen *MAO-A*, y Serreti y cols, evaluaron polimorfismos en *MAO-A* y *COMT*, sin encontrar asociación con la respuesta al litio en pacientes con TB (Alessandro Serretti et al., 2002; Turecki et al., 1999).

Por su parte, Sildelberg y cols, encontraron una asociación haplotípica del gen que codifica para la Stargazin con buena respuesta al tratamiento con litio en dos muestras independientes (Silberberg G, Levit A, 2008). Adicionalmente, Szczepankiewicz y cols evidenciaron una asociación entre el SNP rs3730353 del gen *FYN* y la respuesta al litio, encontrando en un estudio posterior que el genotipo T/T del polimorfismo rs6916861 del mismo gen, predecía una pobre respuesta al tratamiento con litio (Rybakowski JK, Czerski P et al., 2012; Szczepankiewicz A, Skibinska M & Hauser J, 2009).

**Neurotrofinas:** El gen que codifica para el BDNF ha sido ampliamente estudiado en los trastornos afectivos. Algunos estudios han encontrado que el alelo Val del polimorfismo funcional rs6265 (Val-66Met) podría predecir una pobre respuesta al litio (Dmitrzak-Weglarz M & Al., 2008; Rybakowski JK, Suwalska A & Al., 2005). En especial los genotipos Val/Met y Met/Met fueron significativamente más frecuentes en pacientes bipolares tipo I buenos respondedores a litio. Contrariamente, los mismos genotipos fueron asociados con pobre respuesta al litio en el grupo de pacientes bipolares tipo II

con pobre respuesta al litio (Severino, Giovanni ;Squassina Alessio;Costa, Marta; Pisanu, Claudia; Calza et al., 2013). No obstante, estos resultados no pudieron ser replicados en otras muestras de origen Asiático que incluía casos y controles sanos (Pae CU, Chiesa A, 2012).

El gen *NTRK2* que codifica para el receptor TrkB de BDNF se ha asociado con respuesta al litio, sin embargo, estos resultados no han sido replicados en estudios independientes (Bremer et al., 2007).

**Metabolismo del Inositol:** Teniendo en cuenta que la hipótesis de la depleción del inositol es la más aceptada actualmente como mecanismo de acción del litio, las variantes genéticas en los genes que codifican para elementos de la vía del inositol han sido foco de estudio por varios investigadores (Dmitrzak-Weglarz M & Al., 2008).

Estudios han mostrado una tendencia a la asociación entre 2 polimorfismos del gen *IMPA2* y la buena respuesta al litio en TB (Dimitrova et al., 2005). De igual manera, se encontró una asociación entre la variante sinónima C937A del gen *INNP1* y la respuesta al litio en un estudio que incluyó sujetos de población europea e israelí. No obstante, los resultados no pudieron ser replicados en otra muestra independiente. Otra variante en este mismo gen, el SNP rs2067421, se encontró asociado con respuesta al litio en pacientes bipolares con trastorno de estrés postraumático como comorbilidad. Sin embargo, este resultado no pudo ser replicado por otros investigadores (Steen et al., 1998).

En un estudio realizado en pacientes bipolares de ascendencia europea, las variantes rs9315885, rs1012053 y rs1170191 del gen *DGHK* no estuvieron asociadas con la respuesta al litio (Steen et al., 1998).

Estudios sobre el gen *PLCG1* que codifica para una proteína catalizadora de la formación de inositol, se ha encontrado también asociado con la respuesta al litio. Turecky y cols encontraron asociación entre un alelo de repetición dinucleótida y la buena respuesta al litio (C. P. et al. Turecki G, Grof P, 1998). Sin embargo, otros marcadores dentro de la

región codificante de este gen no evidenciaron un papel importante en carga genética de respuesta al litio (Ftouhi-Paquin N, Alda M, Grof P & N, Rouleau G, 2001).

**GSK-3B:** Los estudios de farmacogenética del litio también se han enfocado en las variantes del gen GSK-3B, especialmente aquellos que afectan la transcripción. Benedetti y cols, y, Adli y cols, encontraron asociación significativa entre el genotipo C/C del polimorfismo *GSK3B* -50T/C localizado en el promotor de este gen y la buena respuesta al litio (Benedetti F, Serretti A et al 2005). Adicionalmente, McCarthy y cols reportaron una tendencia a la asociación entre el SNP rs6438552 de este mismo gen y la buena respuesta al litio (S. T. McCarthy MJ, Nievergelt CM & Kripke DF, Welsh DK, 2011).

**Genes del reloj circadiano:** La creciente evidencia del compromiso de los ritmos biológicos en TB ha redirigido la atención al estudio de los genes del reloj circadiano y su asociación con la respuesta al tratamiento con litio.

Se ha demostrado que existe una asociación alélica (portadores del alelo T) del SNP rs2314339 del gen *Rev-Erb- $\alpha$*  con la pobre respuesta al litio, en una muestra de 170 pacientes con trastorno bipolar en población europea (Campos-de-Sousa S, Guindalini C & Al., 2010). No obstante, Manchia y cols no evidenciaron esta asociación en una muestra independiente en sujetos europeos (Manchia M, Squassina A, Congiu D, Chillotti C, Ardu R, Severino G, 2009).

Adicionalmente, polimorfismos rs2279287, rs1982350, rs2278749 en el gen *ARTNL*; rs1801260, rs3736544, rs34897046 en el gen *CLOCK* y los polimorfismos rs228729, rs228642, rs228666, rs228697, rs2859388, rs2640909 en el gen *PER3* no se encontraron asociados a la respuesta al litio en el estudio realizado por McCarthy y cols en una muestra caucásica de 282 pacientes con TB (K. J. McCarthy MJ, Nievergelt CM & DK., 2012).

Otros polimorfismos, rs2071427 del gen *NR1D1* y rs8192440 del gen *CRY1* presentaron asociación nominal con la respuesta al litio en una población caucásica que incluyó 282

pacientes bipolares (S. T. McCarthy MJ, Nievergelt CM & Kripke DF, Welsh DK, 2011).

**Otros:** Diversos estudios enfocaron su atención en la vía de la proteína quinasa C. Sin embargo, en general, los resultados de asociación con las variantes en los genes de esta vía fueron negativos (Dmitrzak-Weglarz M & Al., 2008; Squassina A, Congiu D, 2008). Por otra parte, se ha estudiado el efecto del litio en la regulación de la expresión génica y los factores de transcripción representan un target interesante a la hora de realizar estudios de farmacogenética de respuesta al litio. Se ha reportado y replicado una asociación entre el gen *XBP1* y la respuesta al litio, especialmente los portadores del genotipo G/G del SNP rs2269577 comparado con los genotipos C/G o C/C (Kakiuchi C, 2005; Masui T, Hashimoto R, 2006). Por otra parte, Mamdani y cols encontraron asociación entre los polimorfismo rs6740584 y rs2551710 del gen *CREB1* con buena respuesta al litio en pacientes bipolares (Mamdani F, Alda M, Grof P & Rouleau G, 2008).

### **Estudios de ligamiento del genoma**

Hasta la fecha solo unos pocos estudios de ligamiento se han llevado a cabo encontrando más de 40 regiones de susceptibilidad en TB (Cruceanu C, Alda M, 2009). Sin embargo, los meta-análisis no han demostrado fuerte evidencia para ninguno de estos loci (Badner JA, 2002).

Turecky y cols encontraron una región de ligamiento moderado 18q22.3 en familias de pacientes bipolares respondedores a litio. En un estudio de análisis de haplotipos compartidos en una muestra pequeña de 8 sujetos bipolares (C. P. et al. Turecki G, Grof P, 1999), Ewald y cols en este mismo cromosoma, encontraron mayor frecuencia del haplotipo compartido de su región distal (Ewald H, Wang AG, Vang M & Nyegaard M, 1999).

Adicionalmente, en un estudio de familias de pacientes excelente respondedores a litio, se encontraron otras que las regiones cromosómicas 15q14 y 7q11.2 estaban posiblemente asociadas con TB y respuesta al litio (G. E. et al. Turecki G, Grof P, 2001).

Otro estudio en familias de sujetos respondedores al tratamiento a largo plazo con litio,

en el cual se usaron microsatélites como marcadores y posteriormente mapeo fino y expresión génica en cerebros post mortem, encontraron 3 regiones prometedoras, 3p25, 3p14 y 14q11, de las cuales, el mapeo fino revelo fuerte soporte para la región 3p25 (Lopez de Lara C & Synapserelated, 2010).

### **Estudios de Asociación del Genoma Completo**

Hasta la fecha se han publicado 5 GWAS de respuesta al litio en pacientes bipolares. En el primero, Perlis y cols, genotipificaron 1.4 millones de SNPs en la cohorte del STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) en el cual 458 pacientes TB-I y TB-II fueron tratados con litio. La respuesta farmacológica se midió como el tiempo de recurrencia durante el tratamiento con este medicamento. Ningún SNP superó el umbral de significancia estadística ( $p=5 \times 10^{-8}$ ). Posteriormente, se encontraron señales de asociación en la cohorte STEP-BD, reclutados en una segunda muestra en la University College London, en donde se incluyeron 359 pacientes, encontrándose 5 SNPs significativamente asociados a la respuesta al litio en ambas muestras con un valor  $p < 0.05$ , uno de los cuales estaba localizado cerca del gen *GRIA2*. Los demás genes reportados en este estudio no habían sido previamente sugeridos como asociados con la respuesta al litio. (Perlis RH, Smoller JW, Ferreira MA, McQuillin A, Bass N, Lawrence J, 2009).

Posteriormente, Squassina y cols, llevaron a cabo otro GWAS en una población de Cerdeña que incluyó 204 pacientes bipolares. La medida de respuesta al litio se realizó aplicando la Escala de Criterios Retrospectivos de Respuesta a Tratamiento a Largo Plazo para Investigación en Sujetos con Trastorno Bipolar (también conocida como Escala Alda) la cual permite cuantificar el grado de mejoría de la enfermedad en el curso del tratamiento a través de la medida de cambios en frecuencia y severidad de los síntomas del ánimo (Criterio A). Estos criterios son comparados contra 5 factores que permiten determinar si la mejoría observada en los criterios A es el resultado del tratamiento más que de una mejoría espontánea o secundaria al efecto de la comedición (Criterios B). El puntaje final se obtiene al substraer el puntaje de los



criterios B del puntaje del Criterio A, dando lugar a un puntaje que puede estar entre 0 a 10. Se considera como punto de corte para fenotipo respondedor, pacientes cuyo puntaje final sea mayor o igual a 7, mientras que aquellos con un puntaje final menor o igual a 6 se consideran respondedores parciales o no respondedores. En este estudio se genotificaron 1 millón de SNPs en una sub-muestra de 52 pacientes, 26 respondedores y 26 no respondedores al litio. Ningún SNP superó el umbral de significancia estadística ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ). Sin embargo, 11 SNPs con valores  $p$  entre  $9 \times 10^{-5}$  y  $4 \times 10^{-6}$  fueron seleccionados para validación en una muestra extendida de pacientes bipolares, encontrándose que la señal genética más fuerte fue para el SNP rs11869731 localizado en el gen *ACCN1*, el cual está ubicado en el cromosoma 17q12, que previamente se había encontrado ligado a TB. Adicionalmente, se encontró asociación con el gen *SNC8A* que previamente se había involucrado en la patogénesis del TB (Squassina A, Manchia M, Borg J, Congiu D, Costa M, Georgitsi M, 2011).

Chen y cols en 2014 encontraron dos SNPs ubicados en el gen *GADL1* asociados a la respuesta al litio. Su estudio incluyó 294 pacientes TB-I de ascendencia asiática altamente adherentes al litio cuya medida de respuesta al litio se realizó aplicando la escala Alda. Los SNPs rs17026688 y rs17026651 presentaron una significancia estadística de  $p < 5.50 \times 10^{-37}$  y  $p < 2.52 \times 10^{-37}$  respectivamente y luego fueron replicados en una muestra de 100 pacientes ( $p < 9.19 \times 10^{-15}$  para cada uno), con una sensibilidad del 93% de predecir la respuesta al litio y diferenciar entre ambos grupos. Adicionalmente, en este mismo estudio, los autores realizaron secuenciación del gen *GADL1* (exómic, intrón-exón y parte de su promotor) encontrando una nueva variante IVS8+48delG ubicada en el exón 8, que presentaba completo desequilibrio de ligamiento con el SNP rs17026688 (Chen CH, Lee CS, Lee MT, Ouyang WC, Chen CC, Chong MY, 2014). Sin embargo, futuros estudios no han replicado los mismos hallazgos y al parecer estas variantes genéticas no se encuentran en poblaciones caucásicas (Consortium on Lithium G, Hou L, Heilbronner U, 2014; Ikeda M, Kondo K, 2014).

Adicionalmente, Song y cols en su estudio incluyeron 2698 pacientes bipolares con medida subjetiva de respuesta al litio y 1176 pacientes con medida objetiva de respuesta

al litio de una población Sueca y de Reino Unido. Adicionalmente, realizaron otro GWAS comparando el grupo de respondedores con un grupo control. Al realizar el meta-análisis de ambas poblaciones, no se encontraron asociaciones significativas con la respuesta al litio en TB. No obstante al comparar entre el grupo de respondedores y controles, encontraron dos marcadores de los cuales 1 fue validado con genotipificación confirmatoria, rs116323614 ( $p 2.74 \times 10^{-8}$ ), el cual está ubicado en región intrónica del gen *SEC14* del cromosoma 2q31.2 (J Song, SE Bergen et al., 2016).

Por su parte, el Consorcio Internacional de Genética de Litio -ConLiGen- realizó el GWAS de respuesta al litio más grande hasta la fecha, incluyendo 2.563 pacientes reclutados en 22 centros de todo el mundo. Se realizó un análisis de asociación de más de 6 millones de SNPs con la respuesta al litio (tanto para la clasificación categórica como continua, medido con la Escala Alda) encontrando 4 SNPs asociados a la medida cuantitativa de respuesta al litio en 2 RNAs largos no codificantes, AL157359.3 y AL157359, cuyos resultados fueron replicados en una muestra independiente pequeña de pacientes bipolares seguidos prospectivamente en este mismo estudio. Así, sugiriendo posiblemente un papel importante de la región no codificante del genoma en la modulación de respuesta al litio (Hou et al., 2016).

## **Derrotero Tesis Doctoral**

El Trastorno Bipolar es una enfermedad mental severa y crónica con un curso recurrente a lo largo de la vida de episodios de manía o hipomanía y depresión. Es una enfermedad psiquiátrica frecuente que afecta principalmente a la población joven en edad productiva y que tiene alta comorbilidad con otras patologías psiquiátricas y no psiquiátricas. Adicionalmente, el TB es una de las principales causas de discapacidad y de muertes por suicidio a nivel mundial, generando importantes costos para la sociedad y los sistemas de salud. El TB es una enfermedad de herencia compleja y multifactorial cuya patogénesis aún no está claramente comprendida y en la cual la disfunción de múltiples circuitos tanto a nivel cerebral como periféricos confluyen en alteraciones progresivas de la estructura y función cerebral. El tratamiento farmacológico es el pilar fundamental para lograr la estabilización del estado del ánimo, la disminución en la recurrencia de las crisis y la remisión de la enfermedad a largo plazo. Sin embargo, la selección del tratamiento farmacológico actualmente se basa en una estrategia de “ensayo-error”, aumentando el tiempo de enfermedad no tratada y aumentando la exposición del paciente a los efectos adversos de los medicamentos. En la actualidad, el litio se encuentra dentro de la primera línea del tratamiento farmacológico y sigue considerándose como el gold estándar en el manejo del trastorno bipolar debido principalmente a sus efectos profilácticos de los episodios de manía y depresión y, de la ideación suicida. Si bien se conocen múltiples vías y posibles rutas por las cuales el litio ejerce sus mecanismos de acción, la respuesta terapéutica sigue siendo altamente variable y sólo un 20-30% de los pacientes se consideran excelentes respondedores, dejando un alto porcentaje de pacientes no respondedores expuestos a los efectos adversos del medicamento y sin lograr mejoría clínica, aumentando así la duración de enfermedad no tratada, lo cual ha estado asociado con mayor intentos suicidas y peor pronóstico a largo plazo. A pesar de que múltiples estudios (desde estudios moleculares y genéticos hasta técnicas de imágenes y circuitos cerebrales) se han enfocado en identificar posibles marcadores predictores de respuesta al litio, los resultados hasta la fecha han sido heterogéneos y no han sido replicados de manera consistente. Los estudios de farmacogenética se han limitado a la

búsqueda de variantes genéticas asociadas con la respuesta al litio sin lograr ser concluyentes y el papel de la ancestría medido objetivamente no ha sido explorado hasta la fecha. Por su parte, los estudios de resonancia magnética estructural se han enfocado principalmente en investigar los efectos del litio a nivel de la anatomía cerebral y sólo pocos estudios han evaluado la asociación con la respuesta terapéutica. Consistentemente la definición de fenotipo de respuesta al litio ha sido diversa y heterogénea a lo largo de los diferentes estudios dificultando la reproducibilidad y validez externa de los resultados.

En este sentido, mi tesis se ha enfocado en identificar posibles marcadores clínicos y biológicos (a nivel genético y neuroanatómico) de respuesta al litio en el tratamiento del trastorno bipolar. Para esto, recolectamos un conjunto de variables clínicas, marcadores genéticos (Marcadores Informativos de Ancestría) y medidas de imágenes de resonancia magnética estructural (Volumetría y DTI) en una cohorte de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar usando una definición estandarizada del fenotipo de respuesta al litio a través de la aplicación de la Escala Alda. Inicialmente, aplicando técnicas de machine learning construimos un marco de predicción personalizada de respuesta al litio utilizando un conjunto de variables clínicas y genéticas. Adicionalmente, exploramos las diferencias en la estructura cerebral entre los grupos de pacientes respondedores, no respondedores y un grupo control, realizando análisis de volumetría y conectividad estructural.

En el **Capítulo 1**, presentamos una revisión actualizada de la literatura sobre el Trastorno Bipolar y sobre el papel del Litio en el tratamiento farmacológico de la enfermedad. Presentamos las rutas biológicas y mecanismos de acción del litio e introducimos el concepto de variabilidad en la respuesta farmacológica y los estudios de farmacogenética realizados hasta la fecha.

En el **Capítulo 2**, exploramos la hipótesis de que el componente genético ancestral juega un papel importante (como predictor mayor) en la respuesta al tratamiento con litio en

una cohorte de pacientes con trastorno bipolar. Para esto, usamos un conjunto de variables clínicas y genéticas (Marcadores Informativos de Ancestría) con el fin de identificar potenciales marcadores de respuesta al litio. Aplicando técnicas de machine learning, construimos un marco de predicción personalizada de respuesta al litio en el cual a través de un algoritmo o árbol de decisiones podemos establecer la probabilidad respuesta farmacológica.

En el **Capítulo 3**, investigamos los hallazgos neuroanatómicos, medidos por imágenes de resonancia magnética estructural, asociados con la respuesta al litio en una submuestra de pacientes con trastorno bipolar y un grupo control de sujetos sanos. Con el fin de estudiar la hipótesis de que existen diferencias en la anatomía cerebral entre los grupos de respuesta al litio, diseñamos un estudio exploratorio en el cual a través de análisis de volumetría y DTI, evaluamos si los volúmenes de estructuras cerebrales subcorticales y la integridad de la microestructura de la sustancia blanca podrían estar subyaciendo la respuesta al litio.

Finalmente, en el **Capítulo 4**, discutimos los resultados de los estudios realizados en la tesis. Así mismo, se discuten las posibles implicaciones clínicas de los resultados y se presentan perspectivas para futuras investigaciones.

## REFERENCIAS

- Alda, M. (2015). Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Molecular Psychiatry*, 20(6), 661–670.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2015.4>
- Altamura, A. C. et al. (2010). Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 260, 385–391.
- Ambrosi, E., Chiapponi, C., Sani, G., Manfredi, G., Piras, F., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2016). White matter microstructural characteristics in Bipolar I and Bipolar II Disorder: A diffusion tensor imaging study. *Journal of Affective Disorders*, 189, 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.035>
- Badner JA, G. E. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 7(4), 405–411.
- Baptista, T. J., Hernández, L., Burguera, J. L., Burguera, M., & Hoebel, B. G. (1990). Chronic lithium administration enhances serotonin release in the lateral hypothalamus but not in the hippocampus in rats. A microdialysis study. *Journal of Neural Transmission - General Section*, 82(1), 31–41.  
<https://doi.org/10.1007/BF01244832>
- Baykara, B., Inal-Emiroglu, N., Karabay, N., Çakmakçı, H., Cevher, N., Şentürk Pılan, B., & Alşen, S. (2012). Increased hippocampal volumes in lithium treated adolescents with bipolar disorders: A structural MRI study. *Journal of Affective Disorders*, 138(3), 433–439. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.047>
- Bearden, C. E., Thompson, P. M., Dalwani, M., Hayashi, K. M., Lee, A. D., Nicoletti, M., Trakhtenbroit, M., Glahn, D. C., Brambilla, P., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., & Soares, J. C. (2007). Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 62(1), 7–16.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.027>
- Benedetti F, Serretti A, P. A. et al. (2005). Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci. Lett.*, 376(1), 51–55.

- Benedetti, F., Absinta, M., Rocca, M. A., Radaelli, D., Poletti, S., Bernasconi, A., Dallaspezia, S., Pagani, E., Falini, A., Copetti, M., Colombo, C., Comi, G., Smeraldi, E., & Filippi, M. (2011). Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *13*(4), 414–424. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00938.x>
- Berk, M. et al. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, *35*, 804–817.
- Berridge, M. J. (1984). Inositol trisphosphate and diacylglycerol as second messengers. *The Biochemical Journal*, *220*, 345–360. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.56.070187.001111>
- Berridge, M. J. (1994). The biology and medicine of calcium signalling. In *Mol Cell Endocrinol* (Vol. 98, Issue 2, pp. 119–124). [https://doi.org/0303-7207\(94\)90129-5](https://doi.org/0303-7207(94)90129-5) [pii]
- Beyer, J. L., Young, R., Kuchibhatla, M., & Krishnan, K. R. R. (2009). Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. In *International Review of Psychiatry* (Vol. 21, Issue 4, pp. 394–409). <https://doi.org/10.1080/09540260902962198>
- Bian, Q., Shi, T., Chuang, D. M., & Qian, Y. (2007). Lithium reduces ischemia-induced hippocampal CA1 damage and behavioral deficits in gerbils. *Brain Research*, *1184*(1), 270–276. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.09.054>
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Voxelwise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, *67*(11), 1097–1105. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.020>
- Bremer, T., Diamond, C., McKinney, R., Shehktman, T., Barrett, T. B., Herold, C., & Kelsoe, J. R. (2007). The pharmacogenetics of lithium response depends upon clinical co-morbidity. In *Molecular diagnosis & therapy* (Vol. 11, Issue 3, pp. 161–170). <https://doi.org/10.1007/BF03256238>
- Calabrese, J. R., Fatemi, S. H., Kujawa, M., & Woysville, M. J. (1996). Predictors of response to mood stabilizers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *16*(2 Suppl

- 1), 24S-31S. <https://doi.org/10.1097/00004714-199604001-00004>
- Calabrese JR, Fatemi SH, K. M. et al. (1996). Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol*, 16, 24S–31S.
- Campos-de-Sousa S, Guindalini C, T. L., & Al., E. (2010). Nuclear receptor rev-erb- $\{\alpha\}$  circadian gene variants and lithium carbonate prophylaxis in bipolar affective disorder. *J. Biol. Rhythms.*, 25(2), 132–137 (2010).
- Can, A., Schulze, T. G., & Gould, T. D. (2014). Molecular actions and clinical pharmacogenetics of lithium therapy. In *Pharmacology Biochemistry and Behavior* (Vol. 123, pp. 3–16). <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.02.004>
- Carlos López-Jaramillo, Cristian Vargas, A. M. D.-Z., & Eduard Vieta, Juan David Palacio, Gabriel Castrillón, C. B. (2017). Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium-treated bipolar I disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects. *Bipolar Disorders*, 1–9. <https://doi.org/DOI: 10.1111/bdi.12467>
- Charrier, A., Olliac, B., Roubertoux, P., & Tordjman, S. (2017). Clock Genes and Altered Sleep-Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijms18050938>
- Chen CH, Lee CS, Lee MT, Ouyang WC, Chen CC, Chong MY, et al. (2014). Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *N Engl J Med*, 370, 119–128.
- Chen, Y., Hong, W., & Fang, Y. (2020). Role of biological rhythm dysfunction in the development and management of bipolar disorders: a review. *General Psychiatry*, 33(1), e100127. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100127>
- Chudal, R. et al. (2014). Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J. Affect. Disord.*, 155, 75–80.
- Cipriani A, Hawton K, Stockton S, G. J. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *. BJM*, 346, f3646.
- Claudia Pisanu, Carla Melis, and A. S. (2016). Lithium Pharmacogenetics: Where Do We Stand? *DRUG DEVELOPMENT RESEARCH*, 1–6.



<https://doi.org/10.1002/ddr.21341>

- Colombo, C., Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., & Smeraldi, E. (1999). Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Research*, *86*(3), 267–270. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(99\)00036-0](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(99)00036-0)
- Consortium on Lithium G, Hou L, Heilbronner U, et al. (2014). Variant GADL1 and response to lithium in bipolar I disorder. *The New England Journal of Medicine*, *370*((19)), 1857–1859.
- Cruceanu C, Alda M, T. G. (2009). Lithium: a key to the genetics of bipolar disorder. *Genome Med.*, *1*(8), 79.
- D’Mello, D. A., McNeil, J. A. & Msibi, B. (1995). Seasons and bipolar disorder. *Ann. Clin. Psychiatry*, *7*, 11–18.
- De Peri, L., Crescini, A., Deste, G., Fusar-Poli, P., Sacchetti, E., & Vita, A. (2012). Brain Structural Abnormalities at the Onset of Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Meta-analysis of Controlled Magnetic Resonance Imaging Studies. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(4), 486–494.  
<https://doi.org/10.2174/138161212799316253>
- Del Zompo M, Arda R, P. M., & Bocchetta A, Reina A, P. M. (1999). Lithium response: association study with two candidate genes. *Mol. Psychiatry* *4*, S66–S67.
- Dimitrova, a, Milanova, V., Krastev, S., Nikolov, I., Toncheva, D., Owen, M. J., & Kirov, G. (2005). Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment. *The Pharmacogenomics Journal*, *5*(1), 35–41.  
<https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500273>
- Dixon, J. F., & Hokin, L. E. (1998). Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(14), 8363–8368. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.8363>
- Dmitrzak-Weglarz. M., Rybakowski, J., Suwalska, A., et al. (2005). Association studies of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptor gene polymorphisms with prophylactic

- lithium response in bipolar patients. *Pharmacol. Rep.*, 57(6), 761–765.
- Dmitrzak-Weglarczyk M, R. J., & Al., S. A. et. (2008). Association studies of the BDNF and the NTRK2 gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Pharmacogenomics.*, 9(11), 1595–1603.
- DP Hibar, E. al for the E. B. D. W. G. (2018). Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry*, 23, 932–942.
- Drevets WC, Ongur D, P. J. (1998). Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: Implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry*, 3, 220–226.
- El-Mallakh, R. S. (2004). Ion homeostasis and the mechanism of action of lithium. In *Clinical Neuroscience Research* (Vol. 4, Issues 3-4 SPEC. ISS., pp. 227–231). <https://doi.org/10.1016/j.cnr.2004.09.014>
- Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2010). Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 117(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.022>
- Elvsåshagen, T., Westlye, L. T., Bøen, E., Hol, P. K., Andreassen, O. A., Boye, B., & Malt, U. F. (2013). Bipolar II disorder is associated with thinning of prefrontal and temporal cortices involved in affect regulation. *Bipolar Disorders*, 15(8), 855–864. <https://doi.org/10.1111/bdi.12117>
- Ewald H, Wang AG, Vang M, M. O., & Nyegaard M, K. T. (1999). A haplotype-based study of lithium responding patients with bipolar affective disorder on the Faroe Islands. *Psychiatr. Genet.*, 9(1), 23–34.
- Foland-Ross, L. C., Thompson, P. M., Sugar, C. A., Madsen, S. K., Shen, J. K., Penfold, C., Ahlf, K., Rasser, P. E., Fischer, J., Yang, Y., Townsend, J., Bookheimer, S. Y., & Altshuler, L. L. (2011). Investigation of cortical thickness abnormalities in lithium-free adults with bipolar I disorder using cortical pattern matching. *American Journal of Psychiatry*, 168(5), 530–539. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060896>
- Fornito, A., Malhi, G. S., Lagopoulos, J., Ivanovski, B., Wood, S. J., Saling, M. M.,

- Pantelis, C., & Yücel, M. (2008). Anatomical abnormalities of the anterior cingulate and paracingulate cortex in patients with bipolar I disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 162(2), 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.06.004>
- Fornito, A., Yücel, M., Wood, S. J., Bechdolf, A., Carter, S., Adamson, C., Velakoulis, D., Saling, M. M., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2009). Anterior cingulate cortex abnormalities associated with a first psychotic episode in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 194(5), 426–433. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.049205>
- Frans, E. M. et al. (2008). Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65, 1034–1040.
- Ftouhi-Paquin N, Alda M, Grof P, C., & N, Rouleau G, T. G. (2001). Identification of three polymorphisms in the translated region of PLC-gamma1 and their investigation in lithium responsive bipolar disorder. *Am.J. Med. Genet.*, 105(3), 301–305.
- Garnham, J., Munro, A., Slaney, C., Macdougall, M., Passmore, M., Duffy, A., O'Donovan, C., Teehan, A., & Alda, M. (2007). Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *Journal of Affective Disorders*, 104(1–3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
- Geddes, J. R., Burgess, S., Hawton, K., Jamison, K., & Goodwin, G. M. (2004). Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Psychiatry*, 161(2), 217–222. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.217>
- Goodwin, F. & Jamison, K. (2017). Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. In *Oxford Univ. Press*.
- Gould, T. D. (2006). Targeting glycogen synthase kinase-3 as an approach to develop novel mood-stabilising medications. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 10(3), 377–392. <https://doi.org/10.1517/14728222.10.3.377>
- Grande, I., Fries, G. R., Kunz, M. & Kapczinski, F. (2010). The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig.*, 7, 243–250.
- Grande, I. et al. (2014). Val66Met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic

- factor in bipolar disorder: an open-label trial. *Acta Psychiatr. Scand.*, 129, 393–400.
- Grande, Iria, Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2015). Bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 387(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Grandjean E, A. J. (2009). Lithium: Updated Human Knowledge Using an Evidence-Based Approach Part II: Clinical Pharmacology and Therapeutic Monitoring. *CNS Drugs.*, 23(4), 331–349.
- Grof, P, Alda, M., Grof, E., Fox, D., & al, et. (1993). The challenge of predicting response to stabilising lithium treatment: The importance of patient selection. *The British Journal of Psychiatry*, 163(Suppl 21), 16–19.
- Grof, Paul, Duffy, A., Cavazzoni, P., Grof, E., Garnham, J., MacDougall, M., O'Donovan, C., & Alda, M. (2002). Is response to prophylactic lithium a familial trait? *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), 942–947. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1013>
- Grof, Paul, & Grof, E. (1990). Varieties of lithium benefit. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 14(5), 689–696. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(90\)90039-J](https://doi.org/10.1016/0278-5846(90)90039-J)
- Gurvich, N., & Klein, P. S. (2002). Lithium and valproic acid: Parallels and contrasts in diverse signaling contexts. *Pharmacology and Therapeutics*, 96(1), 45–66. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00299-1](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00299-1)
- Haarman, B. C. M. “Benno,” Riemersma-Van der Lek, R. F., Burger, H., de Groot, J. C., Drexhage, H. A., Nolen, W. A., & Cerliani, L. (2016). Diffusion tensor imaging in euthymic bipolar disorder - A tract-based spatial statistics study. *Journal of Affective Disorders*, 203, 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.040>
- Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Hoschl C, Blagdon R, et al. (2012). Hippocampal volumes in bipolar disorders: opposing effects of illness burden and lithium treatment. *Bipolar Disord*, 14, 261–270.
- Hallahan, B., Newell, J., Soares, J. C., Brambilla, P., Strakowski, S. M., Fleck, D. E., Kiesepf, T., Altshuler, L. L., Fornito, A., Malhi, G. S., McIntosh, A. M., Yurgelun-Todd, D. A., Labar, K. S., Sharma, V., MacQueen, G. M., Murray, R. M., &

- McDonald, C. (2011). Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: An international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biological Psychiatry*, *69*(4), 326–335.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.029>
- Hartberg, C. B., Jørgensen, K. N., Haukvik, U. K., Westlye, L. T., Melle, I., Andreassen, O. A., & Agartz, I. (2015). Lithium treatment and hippocampal subfields and amygdala volumes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *17*(5), 496–506.  
<https://doi.org/10.1111/bdi.12295>
- Hashimoto, R., Hough, C., Nakazawa, T., Yamamoto, T., & Chuang, D. M. (2002). Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: Involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *Journal of Neurochemistry*, *80*(4), 589–597.  
<https://doi.org/10.1046/j.0022-3042.2001.00728.x>
- Hegarty, C. E., Foland-Ross, L. C., Narr, K. L., Sugar, C. A., McGough, J. J., Thompson, P. M., & Altshuler, L. L. (2012). ADHD comorbidity can matter when assessing cortical thickness abnormalities in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *14*(8), 843–855. <https://doi.org/10.1007/s11103-011-9767-z>. Plastid
- Hilgemann, D. W., Feng, S., & Nasuhoglu, C. (2001). The complex and intriguing lives of PIP2 with ion channels and transporters. *Science's STKE: Signal Transduction Knowledge Environment*, *2001*(111), re19.  
<https://doi.org/10.1126/stke.2001.111.re19>
- Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N., Arda, R., Arias, B., Backlund, L., Banzato, C. E. M., Benabarre, A., Bengesser, S., Bhattacharjee, A. K., Biernacka, J. M., Birner, A., Brichant-Petitjean, C., Bui, E. T., Cervantes, P., Chen, G. B., ... Schulze, T. G. (2016). Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: A genome-wide association study. *The Lancet*, *387*(10023), 1085–1093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00143-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00143-4)
- Houenou, J., Frommberger, J., Carde, S., Glasbrenner, M., Diener, C., Leboyer, M., & Wessa, M. (2011). Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: Evidence from

- two meta-analyses. *Journal of Affective Disorders*, 132(3), 344–355.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.016>
- Ikeda M, Kondo K, I. N. (2014). Variant GADL1 and response to lithium in bipolar I disorder. *N Engl J Med*, 370, 1856–1857.
- In Kyoon Lyoo, Stephen R Dager, J. E. K., Yoon, S. J., Friedman, S. D., Dunner, D. L., & Renshaw, and P. F. (2010). Lithium-Induced Gray Matter Volume Increase As a Neural Correlate of Treatment Response in Bipolar Disorder: A Longitudinal Brain Imaging Study. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1743–1750.
- J Song, SE Bergen, A. D. F., Karlsson, R., Charney, A., Ruderfer, D., Stahl, E., Bipolar, T. I. C. C. for, Disorder (ICCBD), K. C., Moran<sup>2</sup>, J., Gordon-Smith<sup>5</sup>, K., Forty<sup>3</sup>, L., Green, E., Jones, I., Jones, L., Scolnick<sup>2</sup>, E., Sklar, P., Smoller, J., Lichtenstein, P., Hultman, C., & Landén, N. C. and M. (2016). Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 21, 1290–1297.
- Kakiuchi C, K. T. (2005). Lithium response and -116C/G polymorphism of XBP1 in Japanese patients with bipolar disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 8(4), 631–632.
- Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C. R., & Grasby, P. M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(9), 1017–1032.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1017>
- Kim, J. S., Chang, M. Y., Yu, I. T., Kim, J. H., Lee, S. H., Lee, Y. S., & Son, H. (2004). Lithium selectively increases neuronal differentiation of hippocampal neural progenitor cells both in vitro and in vivo. *Journal of Neurochemistry*, 89(2), 324–336. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2004.02329.x>
- Kim, Y. R., van Meer, M. P. a, Tejima, E., Murata, Y., Mandeville, J. B., Dai, G., Chuang, D.-M., Rosen, B. R., & Lo, E. H. (2008). Functional MRI of delayed chronic lithium treatment in rat focal cerebral ischemia. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 39(2), 439–447. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.492215>
- Kleindienst, N., Engel, R., & Greil, W. (2005a). Which clinical factors predict response to

- prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 7(5), 404–417. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00244.x>
- Kleindienst, N., Engel, R. R., & Greil, W. (2005b). Psychosocial and demographic factors associated with response to prophylactic lithium: a systematic review for bipolar disorders. *Psychological Medicine*, 35(12), 1685–1694. <https://doi.org/10.1017/S0033291705004484>
- Konopaske, G. T., Lange, N., Coyle, J. T. & Benes, F. M. (2014). Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, 71, 1323–1331.
- Koukopoulos, A., Reginaldi, D., Tondo, L., Visioli, C., & Baldessarini, R. J. (2013). Course sequences in bipolar disorder: depressions preceding or following manias or hypomanias. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.059>
- Li, H., Li, Q., Du, X., Sun, Y., Wang, X., Kroemer, G., Blomgren, K., & Zhu, C. (2011). Lithium-mediated long-term neuroprotection in neonatal rat hypoxia-ischemia is associated with antiinflammatory effects and enhanced proliferation and survival of neural stem/progenitor cells. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31(10), 2106–2115. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.75>
- Lopez de Lara C, J.-G. I., & Synapserelevant, C. C. et al. (2010). Implication of Linkage, genes in bipolar disorder by Int., and gene expression analyses. *J. Neuropsychopharmacol.*, 13(10), 1397–1410.
- Lyoo, I. K., Sung, Y. H., Dager, S. R., Friedman, S. D., Lee, J. Y., Kim, S. J., Kim, N., Dunner, D. L., & Renshaw, P. F. (2006). Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 8(1), 65–74. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00284.x>
- Macritchie, K. A. N., Lloyd, A. J., Bastin, M. E., Vasudev, K., Gallagher, P., Eyre, R., Marshall, I., Wardlaw, J. M., Ferrier, I. N., Moore, P. B., & Young, A. H. (2010). White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 196(1), 52–58. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.058586>

- Maj, M. (1992). Clinical prediction of response to lithium prophylaxis in bipolar patients: A critical update. *Lithium*, 3, 15–21.
- Maj, Mario, Pirozzi, R., & Starace, F. (1989). Previous pattern of course of the illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 17(3), 237–241. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(89\)90005-0](https://doi.org/10.1016/0165-0327(89)90005-0)
- Mamdani F, Alda M, Grof P, Y. L., & Rouleau G, T. G. (2008). Lithium response and genetic variation in the CREB family of genes. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr., Genet.* 147(4), 500–504.
- Manchia M, Congiu D, S. A. et al. (2009). No association between lithium full responders and the DRD1, DRD2, DRD3, DAT1, 5-HTTLPR and HTR2A genes in a Sardinian sample. *Psychiatry Res.*, 169(2), 164–166.
- Manchia M, Squassina A, Congiu D, Chillotti C, Ardu R, Severino G, et al. (2009). Interacting genes in lithium prophylaxis: preliminary results of an exploratory analysis on the role of DGKH and NR1D1 gene polymorphisms in 199 Sardinian bipolar patients. *Neurosci Lett*, 467, 67–71.
- Manji, H. K., & Lenox, R. H. (2000). Signaling: Cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. In *Biological Psychiatry* (Vol. 48, Issue 6, pp. 518–530). [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00929-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00929-X)
- Masui T, Hashimoto R, K. I. et al. (2006). A possible association between the -116C/G single nucleotide polymorphism of the XBP1 gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 9(1), 83–88.
- McCarthy, M. J., Leckband, S. G., & Kelsoe, J. R. (2010). Pharmacogenetics of lithium response in bipolar disorder. *Pharmacogenomics*, 11(10), 1439–1465. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.127>
- McCarthy MJ, Nievergelt CM, K. J., & DK., W. (2012). A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. *PLoS ONE*, 7(2), e32091.
- McCarthy MJ, Nievergelt CM, S. T., & Kripke DF, Welsh DK, K. J. (2011). Functional genetic variation in the Rev-Erbalpha pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Genes Brain Behav.*, 10(8), 852–861.



- McDonald, C., Zanelli, J., Rabe-Hesketh, S., Ellison-Wright, I., Sham, P., Kalidindi, S., Murray, R. M., & Kennedy, N. (2004). Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *56*(6), 411–417. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.021>
- Meffre, D., Grenier, J., Bernard, S., Courtin, F., Dudev, T., Shackelford, G., Jafarian-Tehrani, M., & Massaad, C. (2014). Wnt and lithium: A common destiny in the therapy of nervous system pathologies? In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 71, Issue 7, pp. 1123–1148). <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1378-1>
- Mendlewicz J, Fieve RR, S. F. (1973). Relationship between the effectiveness of lithium therapy and family history. *Am J Psychiatry*, *130*(1), 011–3.
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M. A., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *64*(5), 543–552. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>
- Minadeo, N., Layden, B., Amari, L. V., Thomas, V., Radloff, K., Srinivasan, C., Hamm, H. E., & de Freitas, D. M. (2001). Effect of Li<sup>+</sup> upon the Mg<sup>2+</sup>-dependent activation of recombinant G $\alpha$ 1. *Arch Biochem Biophys*, *388*(1), 7–12. <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2282>
- Moore, G J, Bebchuk, J. M., Wilds, I. B., Chen, G., Manji, H. K., Menji, H. K., Zeng, W., Jiang, L., Yuan, P., Zhao, J., Manji, H., Adams, J., Cory, S., Drevets, W., Price, J., Simpson, J., al., et, Moore, G., Bebchuk, J., ... al., et. (2000). Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet (London, England)*, *356*(9237), 1241–1242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02793-8)
- Moore, Gregory J., Cortese, B. M., Glitz, D. A., Zajac-Benitez, C., Quiroz, J. A., Uhde, T. W., Drevets, W. C., & Manji, H. K. (2009). A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(5), 699–705. <https://doi.org/10.4088/JCP.07m03745>
- Mørk, A., & Geisler, A. (1989). The effects of lithium in vitro and ex vivo on adenylate

- cyclase in brain are exerted by distinct mechanisms. *Neuropharmacology*, 28(3), 307–311. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(89\)90108-1](https://doi.org/10.1016/0028-3908(89)90108-1)
- Mørk, Arne. (1998). Effects of lithium treatment on extracellular serotonin levels in the dorsal hippocampus and wet-dog shakes in the rat. *European Neuropsychopharmacology*, 8(4), 267–272. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(97\)00085-0](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(97)00085-0)
- Mørk, Arne, & Geisler, A. (1989). Effects of GTP on hormone-stimulated adenylate cyclase activity in cerebral cortex, striatum, and hippocampus from rats treated chronically with lithium. *Biological Psychiatry*, 26(3), 279–288. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(89\)90040-1](https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90040-1)
- Mota de Freitas D, Castro MMCA, G. C. (2006). Is competition between Li<sup>+</sup> and Mg<sup>2+</sup> the underlying theme in the proposed mechanisms for the pharmacological action of lithium salts in bipolar disorder? *Acc Chem Res*, 39, 283–91.
- Nivoli, A. M. A. et al. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J. Affect. Disord.*, 133, 443–449.
- Nortje, G., Stein, D. J., Radua, J., Mataix-Cols, D., & Horn, N. (2013). Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 150, Issue 2, pp. 192–200). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.034>
- Omata N, M. T., & Takamatsu S, Maruoka N, Mitsuya H, Yonekura Y, et al. (2008). Neuroprotective effect of chronic lithium treatment against hypoxia in specific brain regions with upregulation of cAMP response element binding protein and brain-derived neurotrophic factor but not nerve growth factor: comparison with acute lithium treat. *Bipolar Disorders*, 10, 360–8.
- Ongur, D., Drevets, W. C., & Price, J. L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(22), 13290–13295. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.13290>
- Pae CU, Chiesa A, P. S. et al. (2012). Influence of BDNF variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 65(1), 1–11.

- Papiol, S., Schulze, T., & Alda, M. (2018). Genetics of Lithium Response in Bipolar Disorder. *Pharmacopsychiatry*, 51. <https://doi.org/10.1055/a-0590-4992>
- Parboosing, R., Bao, Y., Shen, L., Schaefer, C. A., & Brown, A. S. (2013). Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry*, 70, 677–685.
- Passmore, M. J., Garnham, J., Duffy, A., MacDougall, M., Munro, A., Slaney, C., Teehan, A., & Alda, M. (2003). Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disorders*, 5(2), 110–114. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00026.x>
- Perlis RH, Smoller JW, Ferreira MA, McQuillin A, Bass N, Lawrence J, et al. (2009). A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 166, 718–725.
- Price LH, H. G. (1994). Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med*, 331, 591–598.
- R., J. (1979). Effects of lithium treatment in vitro and in vivo on acetylcholine metabolism in rat brain. *J Neurochem*, 33, 487–495.
- Reddy, P. L., Khanna, S., Subhash, M. N., Channabasavanna, S. M., & Rao, B. S. (1992). Erythrocyte membrane sodium-potassium adenosine triphosphatase activity in affective disorders. *J Neural Transm Gen Sect*, 89(3), 209–218.
- Rimol, L. M., Hartberg, C. B., Nesvåg, R., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Pung, C. J., Jennings, R. G., Haukvik, U. K., Lange, E., Nakstad, P. H., Melle, I., Andreassen, O. A., Dale, A. M., & Agartz, I. (2010). Cortical Thickness and Subcortical Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 68(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.036>
- Rohayem, J., Baylé, J.-F., & Richa, S. (2008). [Predictors of prophylactic response to lithium]. *L'Encephale*, 34(4), 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.05.002>
- Roybal, K., Theobald, D., Graham, A., DiNieri, J. A., Russo, S. J., Krishnan, V., Chakravarty, S., Peevey, J., Oehrlein, N., Birnbaum, S., Vitaterna, M. H., Orsulak, P., Takahashi, J. S., Nestler, E. J., Carlezon, W. A., & McClung, C. A. (2007). Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(15), 6406–6411.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0609625104>

- Rybakowski, J. K. (2014). Response to lithium in bipolar disorder: Clinical and genetic findings. In *ACS Chemical Neuroscience* (Vol. 5, Issue 6, pp. 413–421).  
<https://doi.org/10.1021/cn5000277>
- Rybakowski, J. K., Suwalska, A., Czerski, P. M., Dmitrzak-Weglarz, M., Leszczynska-Rodziewicz, A., & Hauser, J. (2005). Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacological Reports : PR*, 57, 124–127.
- Rybakowski JK, Czerski P, D., & Al., M. et. (2012). Clinical and pathogenic aspects of candidate genes for lithium prophylactic efficacy. *J. Psychopharmacol.*, 26(3), 368–373.
- Rybakowski JK, Suwalska A, S. M., & Al., E. (2005). Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry*, 38(4), 166–170.
- Salagre, E., Vieta, E. & Grande, I. (2017). The visceral brain: bipolar disorder and microbiota. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.*, 10, 67–69.
- Sassi, R. B., Brambilla, P., Hatch, J. P., Nicoletti, M. A., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., Keshavan, M. S., & Soares, J. C. (2004). Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biological Psychiatry*, 56(7), 467–475. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.005>
- Schubert, T., & Müller, W. E. (1990). Lithium but not cholinergic ligands influence guanylate cyclase activity in intact human lymphocytes. *Biochemical Pharmacology*, 39(3), 439–444. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(90\)90048-P](https://doi.org/10.1016/0006-2952(90)90048-P)
- Schubert, T., Stoll, L., & Müller, W. E. (1991). Therapeutic concentrations of lithium and carbamazepine inhibit cGMP accumulation in human lymphocytes - A clinical model for a possible common mechanism of action? *Psychopharmacology*, 104(1), 45–50. <https://doi.org/10.1007/BF02244552>
- Selvaraj, S., Arnone, D., Job, D., Stanfield, A., Farrow, T. F. D., Nugent, A. C., Scherk, H., Gruber, O., Chen, X., Sachdev, P. S., Dickstein, D. P., Malhi, G. S., Ha, T. H., Ha, K., Phillips, M. L., & McIntosh, A. M. (2012). Grey matter differences in bipolar

- disorder: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. In *Bipolar Disorders* (Vol. 14, Issue 2, pp. 135–145). <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x>
- Senatorov, V. V, Ren, M., Kanai, H., Wei, H., & Chuang, D. M. (2004). Short-term lithium treatment promotes neuronal survival and proliferation in rat striatum infused with quinolinic acid, an excitotoxic model of Huntington's disease. *Mol Psychiatry*, 9(4), 371–385. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001463>
- Serretti, a, Malitas, P. N., Mandelli, L., Lorenzi, C., Ploia, C., Alevizos, B., Nikolaou, C., Boufidou, F., Christodoulou, G. N., & Smeraldi, E. (2004). Further evidence for a possible association between serotonin transporter gene and lithium prophylaxis in mood disorders. *The Pharmacogenomics Journal*, 4(4), 267–273. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500252>
- Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, G. M., & E., S. (1999). Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J. Psychiatr. Res.*, 33(5), 371–377.
- Serretti A, Lorenzi C, Lilli R, S. E. (2000). Serotonin receptor 2A, 2C, 1A genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J. Psychiatr. Res.*, 34(2), 89–98.
- Serretti, A, Malitas, P. N., Mandelli, L., Lorenzi, C., Ploia, C., Alevizos, B., Nikolaou, C., Boufidou, F., Christodoulou, G. N., & Smeraldi, E. (2004). Further evidence for a possible association between serotonin transporter gene and lithium prophylaxis in mood disorders. *The Pharmacogenomics Journal*, 4(4), 267–273. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500252>
- Serretti, Alessandro, Lorenzi, C., Lilli, R., Mandelli, L., Pirovano, A., & Smeraldi, E. (2002). Pharmacogenetics of lithium prophylaxis in mood disorders: Analysis of COMT, MAO-A, and G??3 variants. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 114(4), 370–379. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10357>
- Severino, Giovanni ;Squassina Alessio;Costa, Marta; Pisanu, Claudia; Calza, S. ;, Alda, M., Zompo, M. Del, & Manchia, M. (2013). Pharmacogenomics of bipolar disorder. *Pharmacogenomics*, 14(6), 655–674.
- Shim, S. S., Hammonds, M. D., & Mervis, R. F. (2013). Four weeks lithium treatment

- alters neuronal dendrites in the rat hippocampus. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 16(6), 1373–1382.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145712001423>
- Silberberg G, Levit A, C. D. et al. (2008). Stargazin involvement with bipolar disorder and response to lithium treatment. *Pharmacogenet. Genomics*, 18(5), 403–412.
- Sklar, P., Smoller, J. W., Fan, J., Ferreira, M. A. R., Perlis, R. H., Chambert, K., Nimgaonkar, V. L., McQueen, M. B., Faraone, S. V., Kirby, A., de Bakker, P. I. W., Ogdie, M. N., Thase, M. E., Sachs, G. S., Todd-Brown, K., Gabriel, S. B., Sougnez, C., Gates, C., Blumenstiel, B., ... Purcell, S. M. (2008). Whole-genome association study of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(6), 558–569.  
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002151>
- Slyepchenko, A. et al. (2016). Gut microbiota, bacterial translocation, and interactions with diet: pathophysiological links between major depressive disorder and non-communicable medical comorbidities. *Psychother. Psychosom.*, 86, 31–46.
- Squassina A, Congiu D, M. F. et al. (2008). The PDLIM5 gene and lithium prophylaxis: an association and gene expression analysis in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacol. Res.*, 57(5), 369–373.
- Squassina A, Manchia M, Borg J, Congiu D, Costa M, Georgitsi M, et al. (2011). Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacogenomics*, 12, 1559–1569.
- Srinivasan, C., Toon, J., Amari, L., Abukhdeir, A. M., Hamm, H., Geraldles, C. F. G. C., Ho, Y. K., & Mota De Freitas, D. (2004). Competition between lithium and magnesium ions for the G-protein transducin in the guanosine 5- diphosphate bound conformation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98(5), 691–701.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2003.12.023>
- Steen, V. M., Lovlie, R., Osher, Y., Belmaker, R. H., Berle, J. O., & Gulbrandsen, A. K. (1998). The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium-responsive manic-depressive

- illness. *Pharmacogenetics*, 8(3), 259–268. <https://doi.org/10.1097/00008571-199806000-00008>
- Strober, M., Morrell, W., Burroughs, J., Lampert, C., Danforth, H., & Freeman, R. (1988). A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *Journal of Affective Disorders*, 15(3), 255–268. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(88\)90023-7](https://doi.org/10.1016/0165-0327(88)90023-7)
- Szczepankiewicz A, Skibinska M, S. A., & Hauser J, R. J. (2009). The association study of three FYN polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Hum. Psychopharmacol.*, 24(4), 287–291.
- Talati, A. et al. (2013). Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring. *Am. J. Psychiatry*, 170, 1178–1185.
- Turecki G, Grof P, C. P. et al. (1998). Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry*, 3(6), 534–538.
- Turecki G, Grof P, C. P. et al. (1999). Lithium responsive bipolar disorder, unilinearity, and chromosome 18: a linkage study. *Am. J. Med. Genet.*, 88(4), 411–415.
- Turecki G, Grof P, G. E. et al. (2001). Mapping susceptibility genes for bipolar disorder: a pharmacogenetic approach based on excellent response to lithium. *Mol. Psychiatry*, 6(5), 570–578 (2001).
- Turecki, G., Grof, P., Cavazzoni, P., Duffy, A., Grof, E., Ahrens, B., Berghofer, A., Muller-Oerlinghausen, B., Dvorakova, M., Libigerova, E., Vojtechovsky, M., Zvolsky, P., Joober, R., Nilsson, A., Prochazka, H., Licht, R. W., Rasmussen, N. A., Schou, M., Vestergaard, P., ... Alda, M. (1999). MAOA: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 9(1), 13–16.
- van Erp, T. G. M., Thompson, P. M., Kieseppä, T., Bearden, C. E., Marino, A. C., Hoftman, G. D., Haukka, J., Partonen, T., Huttunen, M., Kaprio, J., Lönqvist, J., Poutanen, V. P., Toga, A. W., & Cannon, T. D. (2012). Hippocampal morphology in lithium and non-lithium-treated bipolar I disorder patients, non-bipolar co-twins, and control twins. *Human Brain Mapping*, 33(3), 501–510. <https://doi.org/10.1002/hbm.21239>
- Vederine, F.-E., Wessa, M., Leboyer, M., & Houenou, J. (2011). A meta-analysis of

- whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35, 1820–1826.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.05.009>
- Versace, A., Almeida, J. R. C., Hassel, S., Walsh, N. D., Novelli, M., Klein, C. R., Kupfer, D. J., & Phillips, M. L. (2008). Elevated left and reduced right orbitomedial prefrontal fractional anisotropy in adults with bipolar disorder revealed by tract-based spatial statistics. *Archives of General Psychiatry*, 65(9), 1041–1052.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1041>
- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. G., Carvalho, A. F., Suppes, T., Calabrese, J. R., Gao, K., Miskowiak, K. W., & Grande, I. (2018). Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
- Vigo, D., Thornicroft, G. & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*, 3, 171–178.
- Vita, A., De Peri, L., & Sacchetti, E. (2009). Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. In *Bipolar Disorders* (Vol. 11, Issue 8, pp. 807–814).  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00759.x>
- Ward M, Musa M, B. L. (1994). Clinical Pharmacokinetics of Lithium. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 34(4), 280–285.
- Wu, J. C., Kelsoe, J. R., Schachat, C., Bunney, B. G., DeModena, A., Golshan, S., Gillin, J. C., Potkin, S. G., & Bunney, W. E. (2009). Rapid and Sustained Antidepressant Response with Sleep Deprivation and Chronotherapy in Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 66(3), 298–301.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.018>
- Yu, F., Wang, Z., Tanaka, M., Chiu, C.-T., Leeds, P., Zhang, Y., & Chuang, D.-M. (2013). Posttrauma cotreatment with lithium and valproate: reduction of lesion volume, attenuation of blood-brain barrier disruption, and improvement in motor coordination in mice with traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 119(3), 766–773. <https://doi.org/10.3171/2013.6.JNS13135>
- Yucel, K., McKinnon, M. C., Taylor, V. H., Macdonald, K., Alda, M., Young, L. T., &



- MacQueen, G. M. (2007). Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: A longitudinal MRI study. *Psychopharmacology*, *195*(3), 357–367. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0906-9>
- Yucel, K., Taylor, V. H., McKinnon, M. C., MacDonald, K., Alda, M., Young, L. T., & MacQueen, G. M. (2008). Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology*, *33*(2), 361–367. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301405>
- Zhang F, Phiel CJ, Spece L, Gurvich N, K. P. (2003). Inhibitory phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in response to lithium. Evidence for autoregulation of GSK-3. *J Biol Chem*, *278*, 33067–77.

## Capítulo 2

# Ancestry Component as a Major Predictor of Lithium Response in the Treatment of Bipolar Disorder

## **Ancestry Component as a Major Predictor of Lithium Response in the Treatment of Bipolar Disorder**

Ana M. Díaz-Zuluaga<sup>1</sup>, Mauricio Cuartas<sup>2</sup>, Cristian D. Vargas<sup>1</sup>, Jorge I. Vélez<sup>3</sup>, Julián A. Pineda-Zapata<sup>1</sup>, Juan David Palacio<sup>1</sup>, Mauricio Arcos-Burgos<sup>1</sup>, Carlos López-Jaramillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.*

<sup>2</sup> *Grupo de Investigación Estudios en Psicología, Departamento de Psicología, Escuela de Humanidades, Universidad EAFIT, Medellín, Antioquia, Colombia.*

<sup>3</sup> *Universidad el Norte, Barranquilla, Colombia.*

*Submitted to Bipolar Disorders*

## ABSTRACT

**Background:** Bipolar Disorder (BD) represents the seventh major cause of disability life-years-adjusted, and lithium remains its first-line treatment. Clinical improvement with lithium occurs only in 30% of treated patients. Studies suggest that genetics plays a major role in shaping the individual response of BD patients to lithium. We used machine-learning techniques (Advance Recursive Partitioned Analysis, ARPA) to build a personalized prediction framework of BD lithium response using biological (race endorsement with genetic markers), clinical, and demographical data. **Methods:** A total of 172 BD I-II patients (accomplishing DSM-IV-TR diagnosis criteria), under lithium treatment for at least 6 months, were included in this study. Using the Retrospective Criteria of Long-Term Treatment Response in Research Subjects with Bipolar Disorder (Alda scale) we classified participants as responders or non-responders to lithium treatment. ARPA methods, including Classification Regression Trees, Random Forest, and Tree Net Analysis were used to build individual prediction frameworks and to define variable importance. Two predictive models were evaluated: 1) demographic and clinical data, and 2) demographic, clinical and ancestry data. Model performance was assessed using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. **Results:** The predictive model including ancestry yield the best performance (sensitivity=93.8%, specificity=84.5% and AUC=92.4%) compared to the model without ancestry (sensitivity=94.5%, Specificity=50.2.5%, and AUC=72.4%). This ancestry component (low Amerindian, high European, and low African) best predicted lithium individual response. Clinical variables such as disease duration, the number of depressive episodes, the total number of affective episodes, and the number of manic episodes were also important predictors. **Discussion:** Ancestry component is a major predictor and improves significantly the definition of individual Lithium response in BD patients. We provide classification trees with potential bench application in the clinical setting. While this prediction framework might be applied in specific populations, the used methodology might be of general use in precision and translational medicine.

## INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a severe mental illness characterized by recurrent alternating episodes of mania/hypomania and depression, interspaced with euthymic periods, variably affected by residual symptoms and dysfunction. (1, 2) BD is one of the most common psychiatric illnesses and a major public health problem with a worldwide lifetime prevalence of ~3%.(3) The World Health Organization places BD as the seventh major cause of disability life-years-adjusted.

Lithium remains the first-line treatment of BD, especially due to its effects on suicidal and manic behaviours.(4, 5) However, individual response to lithium treatment is variable, with only 30% of patients considered as full responders.(6, 7) Few variables are described as moderate predictors of response to lithium, i.e., low rates of comorbidity, typical clinical presentation, mania-depression-interval pattern, absence of rapid cycling, family history of BD, and response to lithium treatment of another relative affected by BD. Although multiple pharmacogenetic studies have suggested that lithium response has an important genetic component, the results has not been replicated in other populations mostly due to the heterogeneity of the included samples and the phenotype definition. (8-10)

The ancestry component was explored as a predictor of the BD lithium by the Lithium Treatment Moderate Dose Use Study (LiTMUS) data in Hispanics, African Americans, and non-Hispanic Whites. (11) This study established that African Americans had a greater improvement in depression and life functioning when compared to non-Hispanic Whites during the first six months of treatment with lithium.(11) In the case of Hispanics, satisfaction with life did not improve, contrasting to the global significant improvement of satisfaction that occurred in Whites and African Americans.(11) However, this study has a crucial limitation: ethnicity (ancestry component) was not defined with standard genetic markers, thus the role of ancestry component of an individual remains unknown as a predictor.

In the present study, we aimed to test the hypothesis that the ancestry component plays a major role in the prediction of lithium response in the treatment of BD. To address this hypothesis, we ascertained BD patients from a population originated from a founder effect in South America and genotyped standard markers for ancestry dissection. Using machine learning algorithms (i.e., Advanced Recursive Partitioning Analysis; ARPA), we identified a complex set of potential predictors of lithium response together with the probability of ancestry component (European, Amerindian, and African). In general, we found that ancestry component is a major predictor of lithium response in BD patients and together with clinical variables of disease trajectory, onset and severity, allows the construction of a decision tree with potential translation to the clinical practice.

## **METHODS**

**Study Design and Subjects:** This was a cross-sectional study that included a total of 172 patients older than 18 years with BD I or II diagnosis based on DSM-IV-TR criteria who have been under lithium treatment for at least 6 months continuously. Patients with a personal history of any neurological disease, intellectual disability and/or any other disease that may confuse the symptoms of bipolar disorder were excluded. Patients were recruited during outpatients' visits in 2 University Hospitals. Informed consent was obtained from all participants and the Ethics Committee of the Universidad de Antioquia approved this study.

**Clinical evaluation:** All subjects were ascertained by a psychiatrist who applied the Diagnosis Interview for Genetic Studies (DIGS), a semi-structured interview that allows recording detailed information about the phenomenology and trajectory of psychiatric disorders.(3) This scale is based on the diagnosis criteria of the DSM-IV-TR and has been translated into Spanish and validated for the Colombian population by the Research Group in Psychiatry (GIPSI) of the Universidad de Antioquia. (12-14) All the clinical variables included in our study were extracted from the DIGS of each patient. These variables include: Age of onset, disease duration, number of depressive episodes,

number of manic episodes, total number of affective episodes, number of psychiatric hospitalizations, Type of Diagnosis (BP-I or BP-II), history of psychosis, history of suicidal behavior (defined as the history of suicide attempt), presence of psychiatric comorbidity (defined as meeting diagnostic criteria for other psychiatric diagnoses), presence of substance use (defined as meeting diagnostic criteria for substance dependence or abuse), presence of alcohol dependence/abuse (defined as meeting diagnostic criteria for alcohol abuse or dependence) and rapid cycling. The predominant polarity was assessed as described by Toro et al. in a previous study in this same population in Colombia.(15)

**Response to Lithium:** To define the phenotype of lithium response, we use the Retrospective Criteria of Long-Term Treatment Response in Research Subjects with BD (also referred to as the Alda scale). (16, 17) The Alda scale provides a Total Score (TS) for lithium response derived from two sub-scales scores: the A scale score (assessing changes in illness activity under the treatment with lithium) minus the B scale score (assessing factors undermining the likelihood that any improvement is associated with lithium treatment). The definition of response was based on the total score. A value greater than or equal to 7 was considered a respondent phenotype. A total score less than 7 was considered as a non-respondent phenotype. (16-20)

**DNA extraction and Ancestry Informative Markers genotyping:** DNA was extracted from 10 ml of whole blood using the standard salting-out method.

**Ancestry Component:** Ten, genetically unlinked autosomal ancestry informative markers (AIMs) (insertions, deletions, and single nucleotide polymorphisms) were genotyped using PCR-RFLP and PCR-FLP in all individuals, using a previously described protocol.(21, 22). Individual ancestry proportions were obtained using the software Structure Version 2.2 (<https://web.stanford.edu/group/pritchardlab/structure.html>).(23) We used an admixture model with  $K = 3$  to 5 parental populations, correlated allelic frequencies, and unsupervised runs with burn-in of size 50,000 followed by 50,000

iterations. The optimal value of  $K$  was selected based on the Bayesian Information Criterion (BIC). The major proportion of  $K_1$  in Colombian Native Americans and  $K_2$  in Afro-American (Chocó) were used to infer the parental putative Native American and African populations, respectively. The European ancestral population was deduced as  $K_3$ .

**Statistical Analysis:** Mean values, ranges and standard deviations (SDs) were estimated for continuous and discrete variables. When required, normality was assessed using the Shapiro-Wilks test. For categorical variables frequencies and proportions were calculated. Potential associations between lithium response and categorical variables, were assessed using Generalized Linear Models, after correcting for potential confounder effects (Age and gender).

To elucidate the complexity underlying clinical and ancestry-related variables responsible for the long-term outcome with lithium treatment, we used machine learning techniques based on Advanced Recursive Partitioning Approaches (ARPAs), i.e., Classification and Regression Trees (CART), Random Forest (RF), and TreeNet analyses as implemented in the caret(24) package for R.(25) To derive honest assessments of the fitted models and have a better view of their performance on future unseen data, a cross-validation strategy was applied using 10-fold cross-validation. Training and test data sets were created by randomly selecting 70% and 30% the data, respectively. This strategy allowed us to review the stability of results across multiple replications.(26)

ARPAs are methods widely used in predictive analyses because (1) account for non-linear interaction effects, (2) offer simple and fast solutions of hidden complex substructures, and (3) provide truly non-biased statistically significant analyses of high-dimension, seemingly unrelated data.(27) Furthermore, ARPA methods perform considerably better than other methods as they account for the effect of hidden interactions, are independent of the type of data and its distribution, and results derived from them are easy to interpret visually and logically.(26-28)



A more detailed description of ARPAs methodology as used here is provided elsewhere.(29-32) CART is a non-parametric approach whereby a series of recursive subdivisions separate the data by dichotomization, whose aim is to identify the best predictive variable and its best corresponding splitting value at each partitioning step while optimizing a splitting statistical criterion so that the dataset can be successfully split into increasingly homogeneous subgroups.(26) We also applied the RF methodology using a bagging strategy to identify the most important set of variables predicting Lithium response.(28) In contrast to CART, RF uses a limited number of variables to derive each node while creating hundreds to thousands of trees and is immune to over fitting. (28) The TreeNet strategy, also known as Extreme Gradient Boosting (XGBoost)(33), was used as a complementary approach because it reaches a level of accuracy that is usually not attainable by neither CART nor RF. (33)

The final predictive tree-based model of response to lithium in this cohort of patients with BD was chosen based on a battery of performance measures including sensitivity ( $S_e$ ), specificity ( $S_p$ ), correct classification rate (CCR), the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve (AUC), the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). Models with an  $AUC > 0.7$  were considered to have good performance to discriminate responders from non-responder individuals. These methods have been modified from previously published manuscripts where similar approaches have been used. (29-32)

## RESULTS

### Demographic and Clinical Features

The global rate of lithium response in our cohort of patients was 15.11% (26/172; 95%CI =10.3-21.6). Univariate comparison between lithium responders and non-responders revealed no statistical significance for either demographic or all the clinical variables except for the number of depressive episodes (**Table1**).

**Table 1. Demographic, clinical, and ancestral features of the sample**

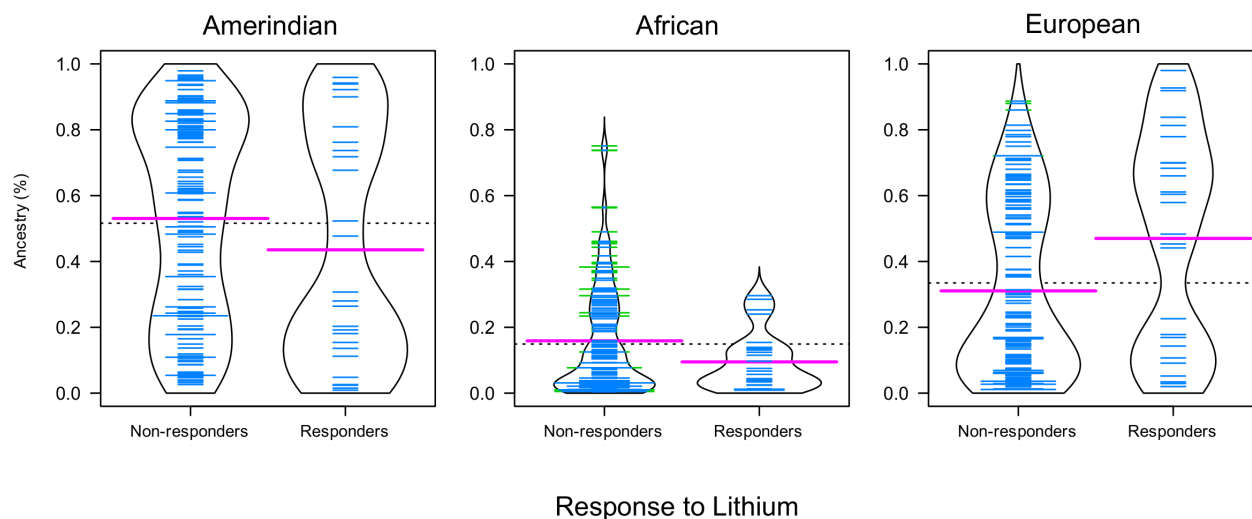
Variable	Response to Lithium		Statistic	Effect size <sup>a</sup>	P
	No (n = 146)	Yes (n = 26)			
	<b>Mean (SD)</b>		<b>t (df)</b>		
Age (years)	44 (10.4)	47.6 (14.5)	-1.22 (29.79)	-0.326	0.232
Age of Onset (years)	22.1 (8.9)	23.8 (10.7)	-0.77 (31.42)	-0.187	0.447
Disease Duration (years)	21.7 (10.9)	23.8 (12.7)	-0.77 (32)	-0.182	0.446
Number of Depressive Episodes	3.9 (5.6)	2 (2.1)	3.11 (97.52)	0.372	<b>0.002</b>
Number of Manic Episodes	7.2 (9.5)	6.5 (9.8)	0.35 (33.76)	0.076	0.730
Total Number of Affective Episodes	10.8 (10.9)	8.4 (10.5)	1.08 (35.29)	0.224	0.287
Predominant Polarity	1.4 (0.8)	1.6 (0.7)	-1.37 (38.97)	-0.259	0.176
Psychiatric Hospitalizations	5.3 (7.8)	5.8 (10)	-0.26 (30.57)	-0.067	0.794
<i>Ancestry</i>					
Amerindian	0.5 (0.3)	0.4 (0.4)	1.3 (32.19)	0.303	0.204
African	0.2 (0.2)	0.1 (0.1)	2.9 (61.42)	0.410	<b>0.005</b>
European	0.3 (0.3)	0.5 (0.3)	-2.36 (31.05)	-0.586	<b>0.024</b>
	<b>Frequency (%)</b>		<b>χ<sup>2</sup></b>		
<i>Gender</i>					
Male/Female	49/97 (33.6/66.4)	10/16 (38.5/61.5)	0.068	-	0.794
<i>Type of Diagnosis</i>					
I/II	136/10 (93.2/6.8)	26/0 (100/0)	0.847	-	0.358
History of Psychosis	107 (73.3)	20 (76.9)	0.021	-	0.884
History of Suicidal Behavior	52 (35.6)	6 (23.1)	1.042	-	0.307
Presence of Psychiatric Comorbidity	23 (15.8)	5 (19.2)	0.088	-	0.767
Substances Abuse/Dependence	14 (9.6)	2 (7.7)	3.6x10 <sup>-29</sup>	-	1.000
Alcohol Abuse/Dependence	12 (8.2)	1 (3.8)	0.087	-	0.768
Rapid Cycling	3 (2)	0 (0)	4.06x10 <sup>-28</sup>	-	1.000

<sup>a</sup> Negative effect size indicates that in that particular variable, on average, Lithium Responders report greater values than Non-responders.

df = Degrees of freedom. For the  $\chi^2$  statistic, df = 1. Statistically significant differences between groups are shown in **bold**. No correction for multiple comparisons was applied as this is an exploratory analyses.

Statistically significant differences were found for the proportion of African and European ancestry, and number of depressive episodes. According to the univariate analysis, those patients responsive to lithium had less African ancestry (0.2±0.2 vs. 0.1±0.1,  $P=0.005$ ),

more European ancestry ( $0.3 \pm 0.3$  vs.  $0.5 \pm 0.3$ ,  $P=0.024$ ) (**Figure 1**) and fewer depressive episodes ( $3.9 \pm 5.6$  vs.  $2 \pm 2.1$ ,  $P=0.002$ ) than non-responders.

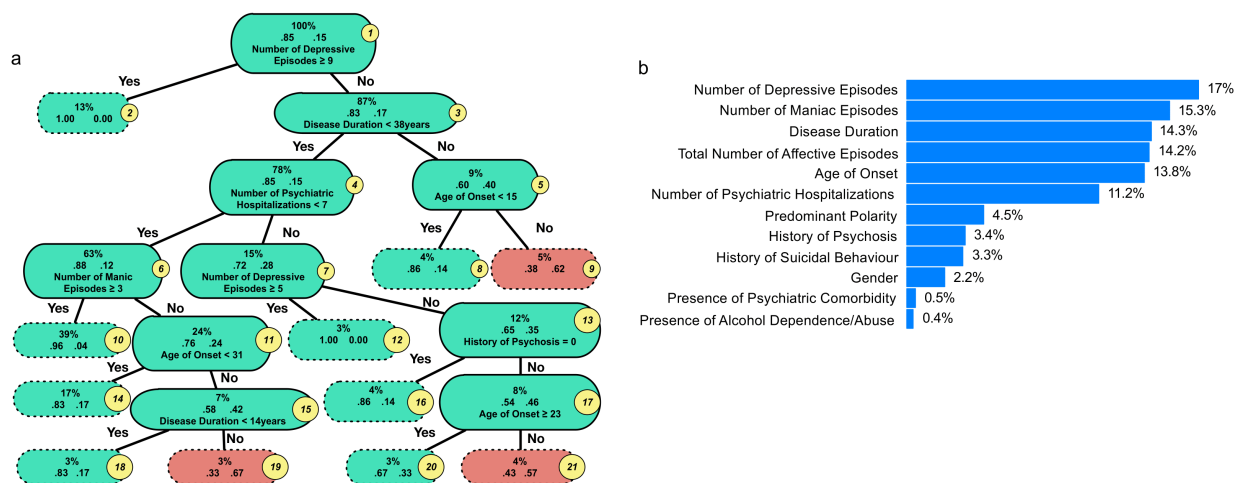


**Figure 1.** Ancestry distribution by Lithium response in 172 individuals with BD. Pink, blue and dotted horizontal lines correspond, respectively, to the average ancestry by response category (Non-responder vs. Responder), the individuals' ancestry and the global average ancestry in our cohort.

### Ancestry Component as a major predictor in Lithium Response

Using ARPA, a 7-level classification tree for predicting response to Lithium was derived. This model includes demographic and clinical variables as predictors (**Figure 2a**). The tree is constituted by dichotomy transition nodes (those outlined by continuous black lines), and by terminal nodes (those outlined by dotted black lines). The number of each node is inside a small yellow circle on the right corner. Each transition dichotomy node contains information referring to 1) the percentage of individuals apportioned to it, 2) the probability of once transiting by this node each individual has to be either a Non-Responder (left side) or a responder (right side), and 3) the variable that defines the dichotomy at this point. Dichotomy's direction is defined by yes or no, meaning either the accomplishment or not with the dichotomy condition defined by the variable in the node. Nodes in green were those containing more than half of the individuals in this node with

a higher probability of being Non-Responders. Otherwise, nodes are red, i.e., those nodes containing individuals with a higher probability of being Responders.



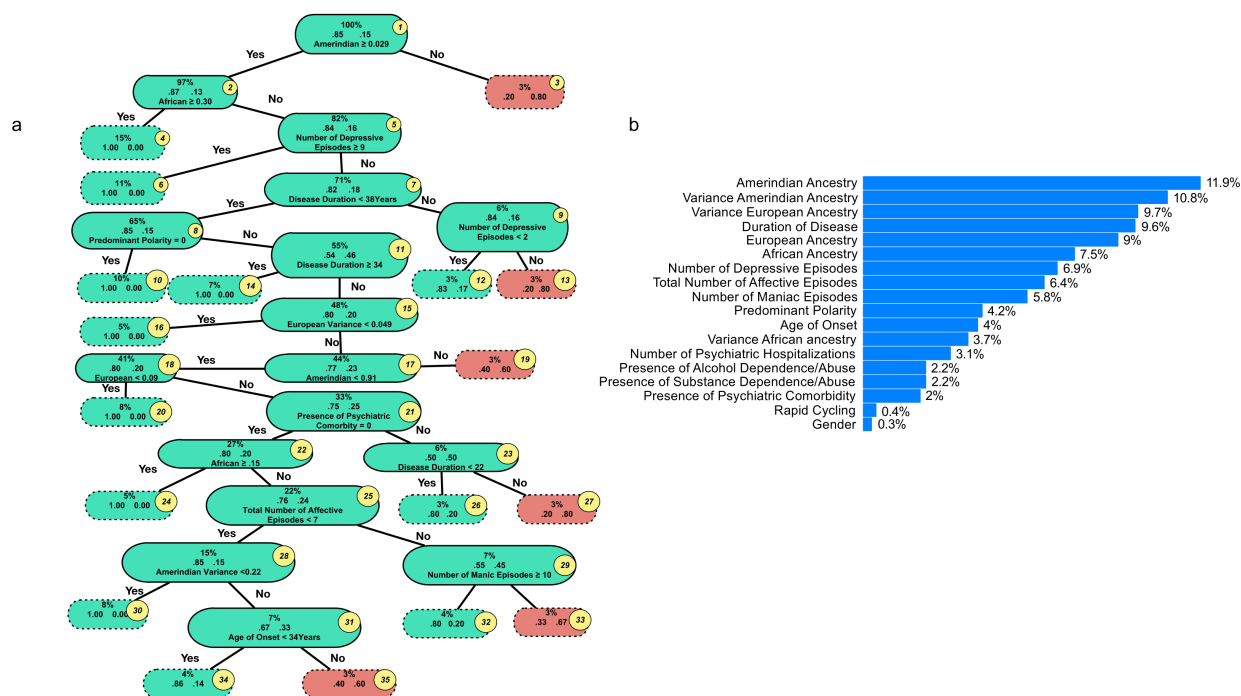
**Figure 2.** Results of the ARPA-based predictive CART model for Lithium response in 172 individuals with BD using demographic and clinical variables alone without ancestry components. **(a)** Classification tree derived using CART. The tree is constituted by dichotomy transition nodes (those outlined by continuous black lines), and by terminal nodes (those outlined by dotted black lines). Number nodes are inside a small yellow circle on the right corner. Each transition dichotomy node contains information referring to 1) the percentage of individuals apportioned to it, 2) the probability of once transiting by this node each individual has to be either a Non-Responder (left side) or a responder (right side), and 3) the variable that defines the dichotomy at this point. Dichotomy's direction is defined by yes or no, meaning either the accomplishment or not of the dichotomy condition defined by the variable in the node. If the variable has a binary output, then presence = 1 (yes) and 0 otherwise (no). Nodes in green are those containing more than half of the individuals with a higher probability of being Non-Responders. Red nodes contain individuals with a higher probability of being Responders. **(b)** Variable importance plot for the ARPA-based predictive model using CART based on clinical information. ARPA: Advanced recursive partitioning approach; BD: Bipolar disorder; CART: Classification and Regression Tree.

In order to guide the lecture of the classification tree, let's suppose an individual with BD from our cohort of patients who is going to travel down this decision tree to define his/her probability of lithium response. If the individual has had 9 or more depressive episodes he/she goes to the terminal node (node #2) with total probability (1.0) of being non-

responder (this node will contain 13% of our sample). If the number of depressive episodes is less than 9, he/she goes to the transition dichotomy node containing the remaining 87% of the sample, with an 83% probability of being non-responder (node #3). That next dichotomy variable condition is the disease duration, which is set to 38 years. If the duration of his/her disease is less than 38 years he/she goes to node #4, otherwise to node #5, and so on. Following this model, individuals with BD whose age of onset was after 15 years of age (node #5), have suffered the disease for 38 years or more, and have less than 9 depressive episodes have a 62% probability of responding to lithium treatment (node #9; 5% of our sample) (**Figure 2a**).

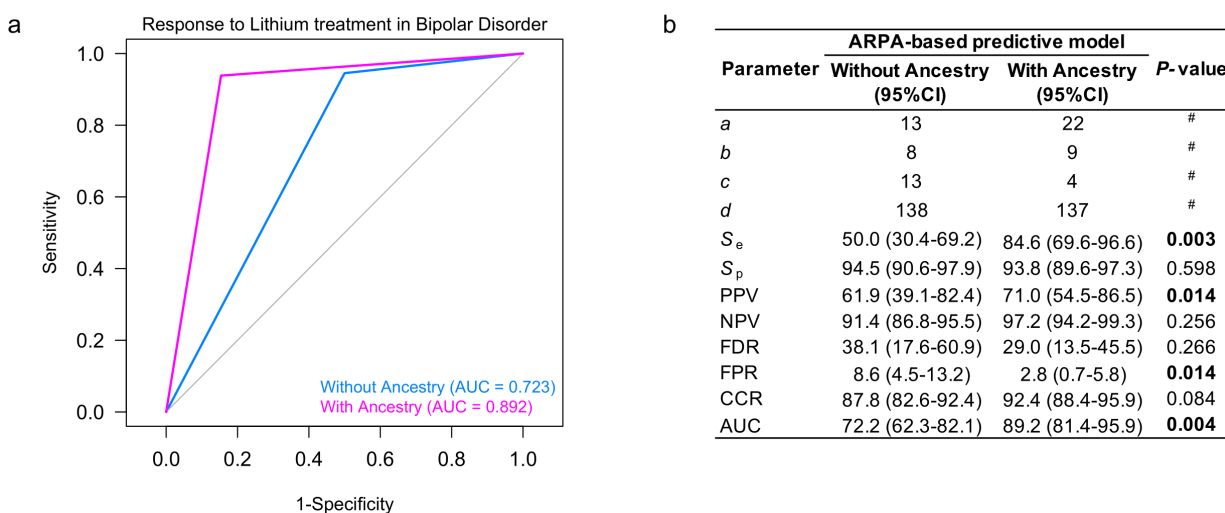
Variable importance analyses suggested that the Number of Depressive Episodes, the Number of Manic Episodes, Disease Duration, Total Number of Affective Episodes, Age of Onset and Number of Psychiatric Hospitalizations were the main predictors of lithium response when considering clinical and demographic variables only (**Figure 2b**), yielding  $S_e = 94.5$ ,  $S_p = 50\%$ ,  $CCR = 87.8\%$  and  $AUC = 72.3\%$  (**Figure 4a-b**). Predominant polarity, history of psychosis, history of suicidal behaviour, gender, presence of psychiatric comorbidity and alcohol abuse/dependence were also significant predictors of Lithium response, but to a lesser degree (**Figure 2b**).

When genetic ancestry is included as a predictor of lithium response, a 35-node classification tree was derived (**Figure 3a**). The initial nodes of splitting are fundamentally done by the genetic variables of ancestry component. Variable importance analysis shows that the most important predictor is the probability of Amerindian ancestry component, followed by the Amerindian and European ancestral components individual variances, and then by the African and European ancestry components (**Figure 3b**).



**Figure 3.** Results of the ARPA-based predictive model using CART for Lithium response in 172 individuals with BD using demographic and clinical variables **with ancestral components**. **(a)** The classification tree derived using CART analysis. **(b)** Variable importance plot for the ARPA-based predictive model using CART based on clinical and ancestry component information. Conventions as in **Figure 2**.

As expected, clinical variables such as Disease Duration, Number of Depressive Episodes, Total Number of Affective Episodes, Number of Manic Episodes were also found to be important predictors of response to Lithium (**Figure 3b**). This ARPA-based predictive model yields remarkable good performance ( $S_e=84.6\%$ ,  $S_p=93.8\%$ ,  $CCR=92.4\%$  and  $AUC=89.2\%$ ) (**Figure 4b**). A comparison of the ROC curves (**Figure 4a**) and performance measures (**Figure 4b**) shows a substantial improvement of this predictive framework when ancestral component is included as a predictor of lithium response in our cohort of bipolar patients.



**Figure 4. (a)** ROC curves for predicting Lithium response using ARPA-based predictive models including clinical and demographic information only (**blue**) and clinical, demographic and genetic ancestral components (**pink**). **(b)** Performance measures for the ARPA-based predictive models. Here, *a* is the number of responders correctly classified, *b* is the number of no responders erroneously classified, *c* corresponds to the number of no responders classified as responders, and *d* to the number of no responders classified as such. ROC: Receiver operating characteristic;  $S_e$  = sensitivity;  $S_p$  = specificity; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; FDR = false discovery rate; FPR = false positives rate; CCR = correct classification rate; AUC = area under the ROC curve. Note that predicting lithium response using both clinical, demographic, and ancestral information outperforms the predictive model including clinical and demographic information only.

## DISCUSSION

As the best of our knowledge, this is the first study using standard genetic markers of ancestry to objectively explore the role of ethnicity to evaluate if ancestral individual composition is a major predictor of the biological predisposition to lithium response in the treatment of BD.

Although this phenomenon has been suggested by other studies, the assignation of ethnical background was based on arbitrary and heterogeneous criteria, either self-assignation to one of the major ethnicities (highly biased by the cultural background) or

according to the definitions anchored by political entities (estates or governments) without considering the genetic and biological evidence of the ancestry endorsement. We found that the combination of demographic, clinical, and genetic data provides a reliable framework to predict lithium response in BD patients with remarkable results (**Figure 4a-b**).

In order to have a better understanding of the potential utility in real clinical settings, one way to evaluate the results found with our ARPA-based predictive models is to determine the changes in sensitivity and specificity when the ancestry variables are added to the initial model including only clinical and demographic variables. In **Figure 4b**, when the model includes only clinical and demographic data, the sensitivity and specificity are around 94% and 50%, respectively. However, when ancestral components are included in the model, the sensitivity and specificity are 93% and 84%, respectively. Both models have a sensitivity that stands comparable but with a remarkable increase in the specificity when adding genetic ancestry information. This model defines a strategic framework for potential clinical use given the reduction of false positives, thus providing utility as a screening and classification of tentative lithium responsiveness in the treatment of BD.

The set of clinical variables included in both predictive models have been hypothesized to play an important role in the lithium response. These variables are related to the onset of clinical manifestations (Age of Onset), disease trajectory – natural history (Disease Duration, the Total Number of Affective Episodes, Number of Manic/Depressive Episodes, Predominant Polarity) and severity (Psychiatric Comorbidities, History of Psychosis, Rapid Cycling, Presence of Substance Use Disorder, Number of Psychiatric Hospitalizations, and the History of Suicidal Behavior). Other variables such as the Family History of BD and Familial Lithium Response could also be of relevance when predicting individual lithium response. However, patient's relatives with BD were not systematically phenotyped and those variables were not included in our study.



Our finding that those variables related to disease trajectory play a major role in defining lithium response, suggests that the longitudinal course of the disorder rather than the severity is more associated with lithium treatment outcomes. Predominant polarity and other variables related with severity, although frequently postulated as an important predictors, were not found to be of relevance when predicting lithium response in sample.

Interestingly, in contrast to the literature, we found that only 15% of our sample shown to be good responders to lithium. We hypothesize that this could be related to the less efficient functioning of the red blood cell (RBC) lithium-sodium counter transport pathway that has been found in subjects with African ancestry compared to those of European ancestry.(34, 35) This led to a significantly higher RBC/plasma lithium ratio (LR) in African American subjects making them more likely to present side effects associated with lithium treatment under mean doses of 1131mg/day (11) and thus negatively influencing lithium's efficacy.

Although this is the first study exploring the effect of ancestry component in the prediction of lithium response in bipolar patients, our findings should be interpreted in the context of several limitations. First, our study design is cross-sectional. Thus, the longitudinal follow up as well as the disease trajectory could be biased. Second, although the Alda scale accounts for poly-medication in the B subscale, the effect of other psychotropic drugs should also be considered. Lithium response should be ideally evaluated in patients under lithium monotherapy. However, in the clinical practice, this could be difficult to assess since patients are very likely to be under treatment with different psychotropics.

In conclusion, the present study shows how integrating clinical, demographic, and biological variables could provide a translational framework with practical use in the clinical setting. In this scenario, our findings could represent a possible prediction tool for the clinician in the guidance of treatment selection based on a more personalized approach. Currently, the clinical decisions are mainly based on algorithms provided by international guidelines without focusing in the specific individual/population. Including

these predictive tools in the clinical practice could decreased the length of untreated affective symptoms and the probability of exposure to side effects in the context of a non-treatment response. Altogether, this could represent a step forward in achieving a precision medicine approach in psychiatry for better outcomes in the patient's disease trajectory, treatment and prognosis.

## References

1. Association AP. statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC2013.
2. Aggarwal NK, Desilva R, Nicasio AV, Boiler M, Lewis-Fernandez R. Does the Cultural Formulation Interview for the fifth revision of the diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) affect medical communication? A qualitative exploratory study from the New York site. *Ethn Health*. 2015;20(1):1-28.
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. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
4. Oya K, Sakuma K, Esumi S, Hashimoto Y, Hatano M, Matsuda Y, et al. Efficacy and safety of lithium and lamotrigine for the maintenance treatment of clinically stable patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials with an enrichment design. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2019.
5. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):217-22.
6. Buoli M, Serati M, Altamura AC. Biological aspects and candidate biomarkers for rapid-cycling in bipolar disorder: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2017;258:565-75.
7. Fornaro M, De Berardis D, Koshy AS, Perna G, Valchera A, Vancampfort D, et al. Prevalence and clinical features associated with bipolar disorder polypharmacy: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:719-35.
8. Tighe SK, Mahon PB, Potash JB. Predictors of lithium response in bipolar disorder. *Ther Adv Chronic Dis*. 2011;2(3):209-26.
9. Serretti A. Lithium long-term treatment in mood disorders: clinical and genetic predictors. *Pharmacogenomics*. 2002;3(1):117-29.
10. Kusalic M, Engelsmann F. Predictors of lithium treatment responsiveness in bipolar patients. A two-year prospective study. *Neuropsychobiology*. 1998;37(3):146-9.

11. Gonzalez Arnold J, Salcedo S, Ketter TA, Calabrese JR, Rabideau DJ, Nierenberg AA, et al. An exploratory study of responses to low-dose lithium in African Americans and Hispanics. *J Affect Disord*. 2015;178:224-8.
12. Palacio-Ortiz JD, Pena-Quintero CE, Gomez-Valero MA, Bustamante-Gomez PA, Arroyave-Sierra PH, Vargas-Upegui CD, et al. [Lifetime Psychiatric Disorders: a Comparison Study Between Offspring of Parents With Bipolar Disorder Type-I Versus the Offspring of Community Controls Parents]. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46(3):129-39.
13. Palacio-Ortiz JD, Uribe-Villa E, Duque-Rios P, Gutierrez-Briceno P, Zapata-Henao V, Pena-Quintero CE, et al. [Description of Clinical and Neurocognitive Profiles in Offspring of Bipolar-Type-I Parents From a Multimodal Intervention Program: Prisma]. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2015;44(3):150-8.
14. Roca M, Martin-Santos R, Saiz J, Obiols J, Serrano MJ, Torrens M, et al. Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability and validity in a Spanish population. *Eur Psychiatry*. 2007;22(1):44-8.
15. Toro AC, Agudelo-Garcia AM, Gallo-Rodriguez MA, Restrepo-Palacio TF, Soto-Ontoso M, Tamayo A, et al. Polaridad predominante en pacientes bipolares tipo I. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2012;41(4):842-52.
16. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):942-7.
17. Grof P. Mood disorders--new definitions, treatment directions, and understanding. *Can J Psychiatry*. 2002;47(2):123-4.
18. Alda M, McKinnon M, Blagdon R, Garnham J, MacLellan S, O'Donovan C, et al. Methylene blue treatment for residual symptoms of bipolar disorder: randomised crossover study. *Br J Psychiatry*. 2017;210(1):54-60.
19. Garnham J, Munro A, Slaney C, Macdougall M, Passmore M, Duffy A, et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *J Affect Disord*. 2007;104(1-3):185-90.

20. Manchia M, Adli M, Akula N, Arda R, Aubry JM, Backlund L, et al. Assessment of Response to Lithium Maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report. *PLoS One*. 2013;8(6):e65636.
21. Parra EJ, Marcini A, Akey J, Martinson J, Batzer MA, Cooper R, et al. Estimating African American admixture proportions by use of population-specific alleles. *Am J Hum Genet*. 1998;63(6):1839-51.
22. Shriver MD, Parra EJ, Dios S, Bonilla C, Norton H, Jovel C, et al. Skin pigmentation, biogeographical ancestry and admixture mapping. *Hum Genet*. 2003;112(4):387-99.
23. Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P. Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics*. 2000;155(2):945-59.
24. Kunh M. caret: Classification and Regression Training. . R package version 6.0-86 ed2020.
25. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <http://www.R-project.org>. 2019.
26. Ryzin JV, Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. *J Am Stat Assoc*. 1986;81.
27. Rao DC. CAT scans, PET scans, and genomic scans. *Genetic epidemiology*. 1998;15(1):1-18.
28. Breiman L. Random Forests. In: Schapire RE, editor. *Machine Learning*. 45. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2001.
29. Arcos-Burgos M, Velez JI, Martinez AF, Ribases M, Ramos-Quiroga JA, Sanchez-Mora C, et al. ADGRL3 (LPHN3) variants predict substance use disorder. *Translational psychiatry*. 2019;9(1):42.
30. Velez JI, Lopera F, Sepulveda-Falla D, Patel HR, Johar AS, Chuah A, et al. APOE\*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2016;21(7):916-24.

31. Velez JI, Lopera F, Patel HR, Johar AS, Cai Y, Rivera D, et al. Mutations modifying sporadic Alzheimer's disease age of onset. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016;171(8):1116-30.
32. Londono AC, Castellanos FX, Arbelaez A, Ruiz A, Aguirre-Acevedo DC, Richardson AM, et al. An 1H-MRS framework predicts the onset of Alzheimer's disease symptoms in PSEN1 mutation carriers. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association.* 2014;10(5):552-61.
33. Friedman JH. *Greedy Function Approximation: a Gradient Boosting Machine.* Stanford, CA: University of Stanford; 1999.
34. Bunker CH, Mallinger AG, Adams LL, Kuller LH. Red blood cell sodium-lithium countertransport and cardiovascular risk factors in black and white college students. *Journal of hypertension.* 1987;5(1):7-15.
35. Trevisan M, Ostrow D, Cooper RS, Sempos C, Stamler J. Sex and race differences in sodium-lithium countertransport and red cell sodium concentration. *American journal of epidemiology.* 1984;120(4):537-41.

## Capítulo 3

Brain Structural Changes Associated to  
Lithium Response in Bipolar I Disorder:  
An Exploratory Magnetic Resonance  
Imaging Study

**Brain Structural Changes Associated to Lithium Response in Bipolar I Disorder:  
An Exploratory Magnetic Resonance Imaging Study**

Ana M. Díaz-Zuluaga<sup>1</sup>, Julián A. Pineda-Zapata<sup>2</sup>, Danny Styvens Cardona Pineda<sup>2,3</sup>,  
Cristian Vargas<sup>1</sup>, Juan David Palacio<sup>1</sup>, Mauricio Cuartas<sup>1</sup>, Mauricio Arcos-Burgos<sup>1</sup>,  
Carlos López-Jaramillo<sup>1,4</sup>

1. Research Group in Psychiatry GIPSI, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine,  
Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.
2. Research Group, Instituto de Alta Tecnología Médica, Medellín, Antioquia, Colombia.
3. Health Services, San Vicente Fundación, Medellín, Antioquia, Colombia
4. Mood Disorders Program, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín,  
Antioquia, Colombia

*Submitted to Psychiatry Research: Neuroimaging*



**Abstract:**

Magnetic Resonance Imaging (MRI) studies in Bipolar Disorder (BD) suggest neurotrophic and neuroprotective effects of lithium. However, few studies have analyzed brain differences associated to lithium response. This study aimed to identify neuroanatomical differences among lithium response groups in BD and healthy subjects, including 18 euthymic BD1 patients (age range 18-60 y/o), under lithium treatment for over one year and a control group (CG) of 9 healthy individuals. Subjects were phenotyped with clinical batteries and ALDA scale, which classified the patients as lithium responders (Li-R n=7) and non-responders (Li-NR n=11). 3T MRI were acquired and volumetric and structural connectivity analysis were performed. Li-NR group had greater volume of the left thalamus, left hippocampus and bilateral amygdala compared to CG. Li-R group presented greater volumes in left hippocampus and right amygdala compared to CG. No statistically significant differences were found between the Li-R and Li-NR groups. Axial diffusivity was decreased in left cingulate gyrus and fractional diffusivity was decreased in right corticospinal tract (CST-R) in Li-R group compared to CG. Increased radial diffusivity was found in CST-R in the Li-R group compared to Li-NR group and CG. Significant differences were found in structural connectivity and volumetry between BD patients and the control group in regions and tracts that have been related with BD. Volumetric changes could be explained by lithium's effects at the brain structure and the differences in the structural connectivity could suggest a possible therapeutic effect of lithium in those patients with greater alterations in the white matter microstructure.

**Keywords:** bipolar disorder, DTI, lithium response, magnetic resonance image, volumetric analysis

## Introduction

Bipolar disorder (BD) is a severe mental illness affecting approximately 2% of the world population, characterized by recurrent episodes of mania, hypomania and depression [1,2]. It is associated with a high suicide rate (up to 20%) and due to its high incidence amongst the young population, BD generates high social and financial consequences to the health systems and society in general [1].

Since the 1960s, lithium has been considered the first-line medication in the treatment of BD, especially for its anti-manic effects and effectiveness in suicide prevention [1]. Although its mechanism of action is not yet clearly understood, Magnetic Resonance Imaging (MRI) studies in patients with BD treated with lithium, have reported to attenuate the anatomical abnormalities associated with the neuro-progression of the disease, thus suggesting possible neurotrophic and neuroprotective effects of lithium [3–6]. Indeed, lithium treatment is associated with an increase in brain volume of some subcortical structures, such as the hippocampus, thalamus and amygdala, a phenomenon observed neither when using other mood stabilizers nor in non-medicated and healthy subjects [4,7-8]. Additionally, better measures of structural connectivity have also been reported in lithium treated BD patients, suggesting a positive effect of lithium on white matter in BD patients driven by a promoting effect of neural tracts myelination that could potentially explain lithium's therapeutic mechanism [9–12]. However, these studies have included clinically heterogeneous cohorts (inclusion of BD-I and BD-II patients) in different current affective episodes. Also, until now only few studies have studied the association of these findings with the clinical response during lithium treatment [13, 14].

Lithium response is highly variable and only around a 30% of BD patients are considered as good responders [15]. One of lithium's mechanisms of action and brain effects are its neurotrophic and neuroprotective properties. Thus, we hypothesized that neuroanatomical changes might be underpinning lithium response in the treatment of BD. In order to test our hypothesis we designed an exploratory study to identify if the volume

of subcortical brain structures and the integrity of the white matter microstructure, as obtained by MRI in BD-I cases (Lithium responders and non-responders) and a control group of healthy subjects, could be different between the groups of comparison and explain some relationship with lithium response.

## **Methods**

### **1. Participants**

We conducted an exploratory cross-sectional study including a total of 18 patients with a diagnosis of BD-I (according to the diagnostic criteria of the DSM-IV-TR) between the ages of 18 and 60 years old, euthymic (defined by a total score  $<6$  on the Young Mania Rating Scale (YMRS) and a total score  $<7$  on the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)), under lithium treatment for more than 1 year at the time of MRI acquisition. A control group of healthy subjects ( $n=9$ ), matched by age and sex, without personal or family history of severe mental illness, consumption of psychotropics drugs, or consumption of psychoactive substances and / or smoking. Participants with a personal history of neurological disease, Traumatic Brain Injury, and/or intellectual disability were excluded, as well as those with any contraindication for an MRI acquisition (claustrophobia, pacemakers, metal elements in the body, pregnancy, among others). For the control group, those subjects who fulfilled diagnostic criteria for any psychiatric disorder were excluded.

All subjects agreed to participate in the study and the informed consent forms were signed after a detailed explanation of the study. The project was approved by the Ethics Committees of the Faculty of Medicine of the Universidad de Antioquia and the Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

### **2. Clinical evaluation**

In order to accurately classify the participants, a medical and psychiatric evaluation was performed using the following instruments:

- **Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS):** Developed by members of the NIMH (National Institute of Mental Health) of the USA, this scale allows to record exact and detailed information of severe mental disorders in the present and throughout life, allowing to purify the phenotype, ensure the comparability of the data, and provide details of the phenomenology of these disorders [16]. It was translated and validated for Colombia by the Research Group in Psychiatry (GIPSI) of the University of Antioquia. The diagnostic criteria are based on the DSM-VI-TR [17].

- **Young Mania Scale:** Translated from Spanish and validated by Apiquian, [18] this scale is made up of 11 items that evaluate mania symptoms. In each parameter the value of 0 refers to the absence of symptoms, and the highest value refers to the presence of extreme severity. It is generally accepted that a score of: 0 - 6 is compatible with euthymia, between 7 - 20 is compatible with a mixed episode and greater than 20 is compatible with a manic episode. Thus, the higher the score, the greater the severity of the manic episode.

- **Hamilton Depression Scale:** Validated in Spanish by Ramos-Brieva and collaborators [19], this scale is made up of a questionnaire in which each item has questions with 3 to 5 possible answers which increase in severity. The interpretation scale of points proposed in the validation in Spanish is: 0-7 means absence of depression, 8-12 is compatible with minor depression, 13-17 means less than major depression, 18-29 means major depression and > 30 means more than major depression.

- **Retrospective Assessment of the Lithium response phenotype scale (ALDA scale):** Created and validated by the Lithium Genetics Consortium –ConLiGen- [20] and translated into Spanish by the Latin American ConLiGen Group, allows quantifying the improvement of the symptoms of the disease in the course of lithium treatment (Criteria A), which is weighted against 5 criteria that evaluate possible confusing factors (Criteria

B) (adherence, concomitant medications, among others). The total score is obtained by subtracting the Criteria B score from the Criteria A score. A value greater than or equal to 7 is considered a respondent phenotype. Thus, patients were classified into 2 groups, Lithium Responders (Li-R) or Non-Lithium Responders (Li-NR), if the total score was greater than or equal to 7 or less than 7 respectively.

- **The Global Assessment of Functioning scale (GAF):** This scale is used to rate the severity of the mental illness. It is used to assess the level of individual functioning at the social, occupational and psychological levels throughout a continuous health-illness in the last 12 months. It consists of a unique score between 1 (severe disability) and 100 (extremely high functioning) [21].

### 3. Magnetic Resonance Imaging

The images were obtained in Philips Ingenia 3T resonance equipments, brain coils and acquisition parameters were the same. T1 volumetric axial acquisitions of the entire brain were made with isotropic pixel size of 1 cubic mm. Additionally, axial DWI acquisitions sensitive to water diffusivity were made with a pixel size of 1.75 x 1.75 mm, thickness of 2 mm, factor b of 0 and 1000 s / mm<sup>2</sup> with 16 directions and 70 cuts. Before processing each of the sequences (T1 and DWI) a visual inspection or qualitative quality analysis was performed. Images with artifacts or poor quality were excluded from the study.

- **Volumetric Image Processing:** The volumes of the subcortical structures were calculated for the two hemispheres in each of the subjects according to the ENIGMA-DTI protocols, using automatic algorithms of the Freesurfer neuroimaging analysis suite, whose documentation can be found online at: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>. Freesurfer's workflow consists of several steps: first a related record is made with the anatomical space of Talairach, then a volumetric initial labeling or segmentation is made followed by a correction of the variations in image intensity due to inhomogeneities of the field magnetic (bias field correction), in the next step a skull extraction algorithm is applied,

a non-linear alignment is made for the Talairach space and a final volumetric segmentation is assigned for each structure, including the segmentation of the white matter (WM) and the gray matter (GM); subsequently the volume measurements were normalized according to the intracranial volume of each subject.

**- Diffusion Tensor Image Processing:** The methodology used for image processing and for the extraction of the values of fractional anisotropy (FA), medium diffusivity (MD), radial diffusivity (RD), and axial diffusivity (AD) of the entire brain, is described by the protocols of ENIGMA-DTI. These protocols are available online at [http://www.nitrc.org/projects/enigma\\_dti](http://www.nitrc.org/projects/enigma_dti). First, the FDT tool (FMRIB's Diffusion Toolbox) from the FSL neuro image-processing library was used, available at: [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl), for motion correction and image distortion. The diffusion tensors were then calculated to result in the FA, MD, RD and AD maps for each subject. Subsequently, the FSL TBSS (tract - based spatial statistics) tool, available at <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS>, was used to generate the FA maps of the main cerebral axonal tracts of each subject and register them in a standard template by means of nonlinear image registration methods. Then the Johns Hopkins University (JHU) atlas that defines regions of interest (ROIs) in the brain white matter was used to extract the FA, MD, RD, AD values of each voxel belonging to each tract defined by the ROI of the atlas. A total of 63 axonal tracts were explored, details and ROIs abbreviation can be found in Table 1 (**Table 1**).

**Table 1. Names of the tracts and ROIs explored in the study**

<b>Abbreviation</b>	<b>Full tract name</b>	<b>Abbreviation</b>	<b>Full tract name</b>
<b>Average FA</b>	Full skeleton average FA	<b>IC (L+R)</b>	Internal capsule
<b>ACR (L+R)</b>	Anterior corona radiata	<b>IFO (L+R)</b>	Inferior fronto-occipital fasciculus
<b>ALIC (L+R)</b>	Anterior limb of internal capsule	<b>PCR (L+R)</b>	Posterior corona radiata

<b>BCC</b>	Body of corpus callosum	<b>PLIC (L+R)</b>	Posterior limb of internal capsule
<b>CGC (L+R)</b>	Cingulum (cingulate gyrus)	<b>PTR (L+R)</b>	Posterior thalamic radiation
<b>CGH (L+R)</b>	Cingulum (hippocampal portion)	<b>RLIC (L+R)</b>	Retro-lenticular part of internal capsule
<b>CR (L+R)</b>	Corona radiata	<b>SCC</b>	Splenium of corpus callosum
<b>CST (L+R)</b>	Corticospinal tract	<b>SCR (L+R)</b>	Superior corona radiata
<b>EC (L+R)</b>	External capsule	<b>SFO (L+R)</b>	Superior fronto-occipital fasciculus
<b>FX</b>	Fornix	<b>SLF (L+R)</b>	Superior longitudinal fasciculus
<b>FXST (L+R)</b>	Fornix (cres) / Stria terminalis	<b>SS (L+R)</b>	Sagittal stratum
<b>GCC</b>	Genu of corpus callosum	<b>UNC (L+R)</b>	Uncinate fasciculus

#### 4. Statistical analysis

In the descriptive analysis, summary indicators such as the mean, median, standard deviation and interquartile range were used. To assess the structural differences in each of the 14 subcortical regions in the three groups, a covariance analysis (ANCOVA) with age as a covariant was performed. When the ANCOVA assumptions were not met, a mixed effects model was adjusted considering the age as a covariate with random effect. To evaluate the variables FA, AD, MD and RD in each of the 63 regions of interest in the three groups, an analysis of variance (Kruskal-Wallis) was initially performed and then a covariance analysis (ANCOVA) adjusting for age. When the ANCOVA assumptions were not met, a mixed effects model was adjusted considering the age as a covariate with random effect. For both the volumetric analysis and the structural connectivity analysis, a correction of p-values was made by multiple comparisons (Bonferroni, adjusted p-

value=0.008). The data processing and analysis was performed using the statistical package R version 3.3.1.

## Results

In total, 18 individuals with BD-I were included, 7 were classified for the lithium responder group (Li-R) and 11 for the non responder group (Li-NR). A control group including 9 healthy subjects were also included. No statistical significance was found in sociodemographic variables such as age and gender between the groups of study. When analyzing the clinical variables, there were no statistically significant differences between the Li-R and Li-NR group, except for the ALDA scale, which as expected, the medium for each group was 8.14 and 4.27 points respectively ( $p=0.000003101$ ) (Table 2).

**Table 2. Clinical and sociodemographic features of the subjects included in the study**

Variables	Li-R Group (n=7)	Li-NR Group (n=11)	Control Group (n=9)	p value
<b>Socio Demographic</b>				
Age (years)	33.42 ± 8.56	33.55 ± 8.38	28.89 ± 4.59	0.509
Sex (F/M)	6/1	6/5	6/3	0.454
<b>Clinical</b>				
Age of Onset (years)	20.42 ± 6.97	18.90 ± 4.06	NA	0.5646
Illness Duration (years)	13.00 ± 6.13	14.64 ± 6.80	NA	0.613
# Hospitalizations	3.71 ± 2.62	11.72 ± 29.13	NA	0.3855



Lithium Dosage (mgs)*	1264.28 ± 242.75	927 ± 313.33	NA	0.3115
Length of Treatment (weeks)	332 ± 276.21	383 ± 207.68	NA	0.6566
GAF Scale Score	81.71 ± 10.65	77.81 ± 10.92	NA	0.4674
ALDA Scale Score	8.14 ± 1.069	4.27 ± 1.190	NA	0.000003101

Values expressed as mean ± standard deviation. \*Lithium levels in therapeutic range for both groups

- **Volumetric Analysis:** A total of 14 bilateral regions of interest were explored, including the thalamus, caudate, putamen, globus pallidus, hippocampus, amygdala and nucleus accumbens. After controlling by age and correcting by multiple comparisons, statistically significant differences ( $p < 0.008$ ) were observed in the volumes of the left thalamus, left hippocampus and right and left amygdala between the different groups, where the control group always presented a lower volumes. Higher volumes were found in the Li-NR group when compared to the control group in the left thalamus ( $p = 0.007$ ), left hippocampus ( $p = 0.003$ ) and bilateral amygdala (L:  $p = 0.006$  / R:  $p = 0.001$ ). The Li-R group had higher volumes in the left hippocampus ( $p = 0.007$ ) and right amygdala ( $p = 0.002$ ) compared to the control group. No statistically significant differences were found between the Li-R and Li-NR groups (**Table 3, Figure 1**).

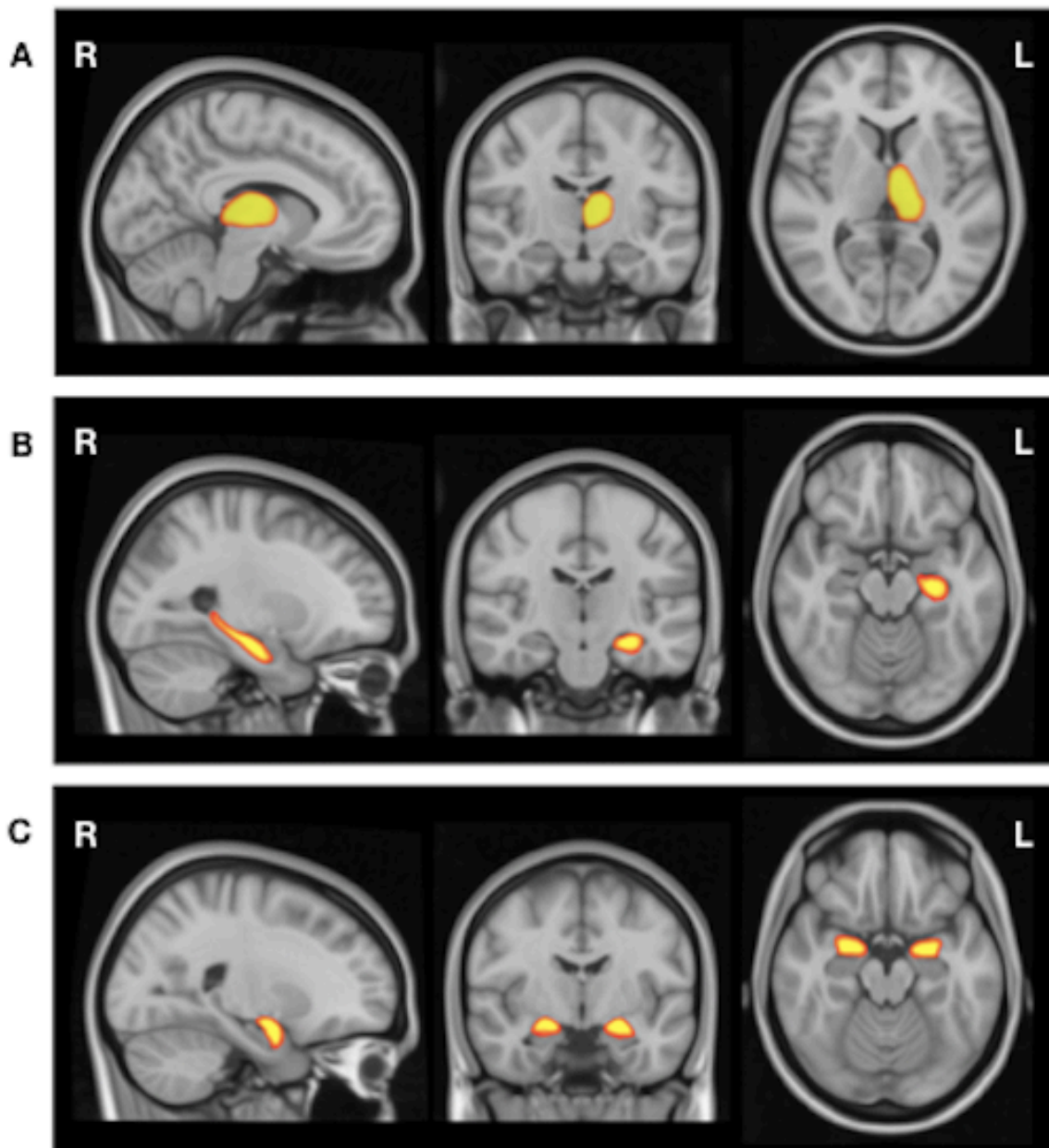
**Table 3. Volumetric analysis between study groups**

Structure	Groups of Comparison	Median	p value †
Left thalamus*	Li-NR vs Li-R	65.56 vs 57.88	0.051
	Control vs Li-R	54.9 vs 57.88	0.745
	<b>Control vs Li-NR</b>	<b>54.9 vs 65.56</b>	<b>0.007</b>

<b>Right Thalamus</b>	Li-NR vs Li-R	54.4 vs 51.58	0.246
	Control vs Li-R	47.6 vs 51.58	0.97
	Control vs Li-NR	47.6 vs 54.4	0.335
<b>Left Caudate</b>	Li-NR vs Li-R	24.33 vs 24.03	0.948
	Control vs Li-R	25.5 vs 24.03	0.964
	Control vs Li-NR	25.5 vs 24.33	0.817
<b>Right Caudate</b>	Li-NR vs Li-R	25.56 vs 22.94	0.924
	Control vs Li-R	24.29 vs 22.94	0.972
	Control vs Li-NR	24.29 vs 25.56	0.989
<b>Left Putamen</b>	Li-NR vs Li-R	43.72 vs 42.4	0.995
	Control vs Li-R	41.22 vs 42.4	0.982
	Control vs Li-NR	41.22 vs 43.72	0.951
<b>Right Putamen</b>	Li-NR vs Li-R	41.62 vs 38.16	0.899
	Control vs Li-R	40.73 vs 38.16	0.966
	Control vs Li-NR	40.73 vs 41.62	0.983
<b>Left Pallidus</b>	Li-NR vs Li-R	8.99 Vs 8.7	0.77
	Control vs Li-R	10.1 vs 8.7	0.102
	Control vs Li-NR	10.1 vs 8.99	0.236
<b>Right Pallidus</b>	Li-NR vs Li-R	9.35 vs 8.45	0.393
	Control vs Li-R	10.25 vs 8.45	0.265
	Control vs Li-NR	10.25 vs 9.35	0.914
<b>Left Hippocampus*</b>	Li-NR vs Li-R	31.69 vs 32.65	0.995

	<b>Control vs Li-R</b>	<b>29.57 vs 32.65</b>	<b>0.007</b>
	<b>Control vs Li-NR</b>	<b>29.57 vs 31.69</b>	<b>0.003</b>
<b>Right Hippocampus</b>	Li-NR vs Li-R	33.31 vs 33.75	0.999
	Control vs Li-R	29.57 vs 33.75	0.017
	Control vs Li-NR	29.57 vs 33.31	0.009
<b>Left Amygdala*</b>	Li-NR vs Li-R	12.78 vs 12.49	0.975
	Control vs Li-R	9.57 vs 12.49	0.022
	<b>Control vs Li-NR</b>	<b>9.57 vs 12.78</b>	<b>0.006</b>
<b>Right Amygdala**</b>	Li-NR vs Li-R	13.09 vs 14.51	0.982
	<b>Control vs Li-R</b>	<b>10.39 vs 14.51</b>	<b>0.002</b>
	<b>Control vs Li-NR</b>	<b>10.39 vs 13.09</b>	<b>0.001</b>
<b>Left Accumbens</b>	Li-NR vs Li-R	4.69 vs 4.62	0.811
	Control vs Li-R	4.96 vs 4.62	0.979
	Control vs Li-NR	4.96 vs 4.69	0.672
<b>Right Accumbens</b>	Li-NR vs Li-R	4.13 vs 4.33	0.942
	Control vs Li-R	4.51 vs 4.33	0.936
	Control vs Li-NR	4.51 vs 4.13	0.999

\*ANCOVA analysis \*\* Analysis using a mixed effects model, † p values adjusted according to age and corrected by multiple comparison (Reference p-value = 0.008)



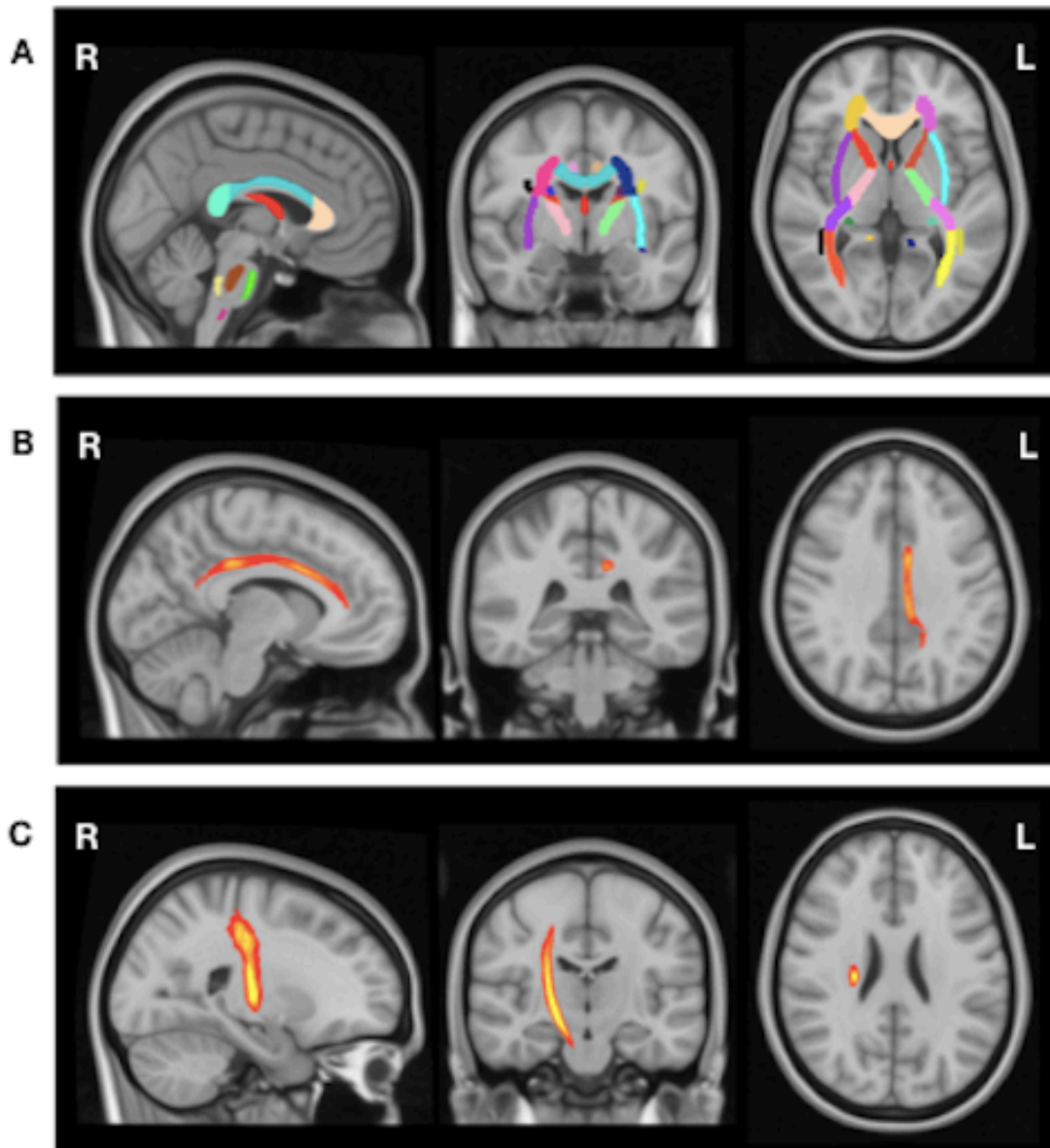
**Fig 1** Standard space location of the subcortical brain structures with statistical significance in response to lithium in BD (A) Left thalamus shows higher volume in Li-NR vs Control Group ( $p=0.007$ ) (B) Left hippocampus was greater in Li-R vs Control Group ( $p=0.007$ ) and greater in Li-NR vs Control Group ( $p=0.003$ ) (C) Bilateral volumes of amygdala were greater in Li-NR vs Control Group (R:  $p=0.001$  / L:  $p=0.006$ ). Right amygdala was greater in volume in Li-R vs Control Group ( $p=0.002$ ). FSLeves software was used to create the figure.

- **Structural connectivity analysis:** When performing the covariance analysis, controlling for age as covariate and correcting for multiple comparison, a decreased axial diffusivity (AD) was found in the left cingulate gyrus ( $p = 0.0015$ ) and a decreased fractional anisotropy (FA) was found in the right cortical-spinal tract ( $p = 0.0018$ ) in the Li-R group compared to the control group. Additionally, an increased radial diffusivity was found in the right cortical-spinal tract in the Li-R group when compared with the Li-NR group ( $p = 0.0004$ ) and with the control group ( $p = 0.0002$ ) (Table 4, Figure 2).

**Table 4. Structural connectivity analysis between study groups**

<b>Metric</b>	<b>Tract</b>	<b>Comparison groups</b>	<b>Median</b>	<b>p-value **</b>
<b>AD</b>	<b>CGC-L</b>	Control vs Li-R	0.000959 vs 0.000834	0.0015*
<b>FA</b>	<b>CST-R</b>	Control vs Li-R	0.896 vs 0.834	0.0018*
<b>RD</b>	<b>CST-R</b>	Li-NR vs Li-R	0.000108 vs 0.000144	0.0004*
<b>RD</b>	<b>CST-R</b>	Control vs Li-R	0.000105 vs 0.000144	0.0002*

\*ANCOVA analysis \*\*p values adjusted by to age and corrected by multiple comparison (Bonferroni, Reference value = 0.008). CGC-L: Cingulum (Cingulate gyrus) left; CST-R: Corticospinal tract right; AD: Axial Diffusivity; FA: Fractional Anisotropy; RD: Radial Diffusivity



**Fig 2** Standard space location of structural connectivity changes with statistical significance in response to lithium in BD. (A) Explored axonal tracts (B) Left cingulate gyrus show decreased axial diffusivity in Li-R vs control group ( $p=0.0015$ ) (C) Right cortical-spinal tract shows diminished fractional anisotropy in Li-R vs control group ( $p=0.0018$ ). Right cortical-spinal tract shows higher radial diffusivity in Li-R vs Li-NR ( $p=0.0004$ ) and Control Group ( $p=0.0002$ ). FSLeyes software was used to create the figure.

## Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study exploring neuroanatomic differences (including both volumetric analysis of subcortical structures and the integrity of white matter microstructure) among lithium responders and non-responders in BD using a standardized response definition.

Although we did not find statistically significant differences in the clinical features between the two groups of BD-I patients, it is interesting that the group of non-responders had an earlier age of onset and a higher number of hospitalizations than the group of responders. This is important since both variables have been clinically associated with poor response to lithium [15]. Although the number of hospitalizations could be explained by the poor lithium response, it is also possible that the course of the illness of this group of patients is different and more severe than the subtype of responding patients, thus explaining the no response phenotype. Other interesting finding in our study is the difference (although not statistically significant) of the lithium dosage, where the group of responders presented a higher dosage than the group of non-responders despite both groups having lithium levels in therapeutic ranges. In this sense, it is possible that there are genetic polymorphisms that may affect the pharmacokinetics of the drug, and given the special features of lithium's metabolism, the explanation could lie specifically in the process of excretion and elimination of this drug. Regarding the duration of treatment, there were similar findings in both groups, which allows controlling the time of exposure to lithium that has been previously associated with different changes at the structure level of the brain [4,13]. In relation to the GAF score, although it was expected to be remarkably lower in the group of non-responders, the values only slightly differed from the responders group, suggesting the presence in both groups of mild or transient symptoms with a mildly altered functioning. This could be related to the ALDA Scale, in which, for the group of non-responders, an average of 4.27 points was found, which despite being categorized as poor responder according to the scale, could actually constitute a group of partial

responders that might explain the relative good functionality of the subjects and the continuity of the treatment with lithium during this long period of time.

In the volumetric analysis between the groups, no statistically significance was found between the group of responders and the group of non-responders. Differences were found between the patient groups and the control group in key brain structures and circuits for mood regulation that have been widely involved in the pathophysiology of BD [8,16,22-24]. The volumes of the left thalamus, left hippocampus, and bilateral amygdala were always lower in the control group than in the patients' groups. The higher volumes found in subcortical structures in the patient groups, both responders and non-responders, compared to the control group, could be explained by the exposure and treatment with lithium and its neurotrophic and neuroprotective effect, such as previously reported in the literature [6,7,21–25]. Interestingly, the volumes in the group of non-responders were consistently greater (although not statistically significant) or similar to the volumes of the group of responders, which in relation to the findings on the GAF scale and ALDA scale, could suggest that the group of non-responders may actually correspond to a group of partial response to lithium given the similarities in the clinical and volumetric variables found.

In the analysis of structural connectivity, statistically significant differences were found in the left cingulate and in the right corticospinal tract, where the decreased AD and AF, and the increased RD could indicate greater axonal alterations in the group of responding patients compared with the control group and with the group of non-responders. These tracts, by participating in cognitive processes such as emotional and motor regulation, respectively, have also been implicated in the pathophysiology of the disease and different studies have reported alterations in the organization of the white matter microstructure in these tracts in BD [26–30]. It is interesting to find that in the right corticospinal tract, the value of AF, although it was lower for the group of responders, is close to the value of the control group, which could suggest a possible myelinating effect of lithium in the neural tracts as it has been previously reported in the literature [9]. On



the other hand, the values of RD in this tract are close both for the control group and for the group of non-responders and with a greater value for the group of responders, thus suggesting a possible therapeutic effect of lithium specifically in those patients with greater alteration in the organization of the microstructure of the white matter and supporting the hypothesis of the group of non-responders as a possible partial response group.

Our results should be interpreted in the context of an exploratory study and taking into account few limitations, such as the small sample size, for what we tried using conservative statistical analysis. Also, the cross-sectional design only allows the evaluation of the neuroanatomic effect or differences of the response groups at a specific time during the course of both the disease and lithium treatment since it is possible that these changes may occur in initial periods of treatment. Furthermore, the absence of a group of patients without exposure to lithium which would allow identifying which findings could be explained by the neuro-progression of the disorder rather than by the effect of lithium. Finally, the brain changes explored in this study are focused on the anatomy/structural level and might be excluding the effects of lithium response at the brain functioning level.

## **Conclusion**

Differences were found in both volumetry and structural connectivity in patients' groups compared to the control group in structures and tracts that have been related to the pathophysiology of BD. The volumetric changes could be explained by the neurotrophic and neuroprotective effects of lithium and the findings in structural connectivity could suggest a possible therapeutic effect of lithium in those patients with major alterations in the microstructure of the white matter. It is possible that the mechanisms and pathways by which lithium induces a favorable clinical response are not limited solely to changes in brain structure and, therefore other factors, such as genetic and molecular, may have a key role in the therapeutic effect. Longitudinal studies evaluating the effect of lithium on

brain structure and function in larger samples and including other anatomical areas should be carried out in order to identify both neuroanatomic and neurofunctional changes associated with the clinical response to lithium in the treatment of bipolar disorder.

## References

1. Vieta E, Berk M, Schulze T, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese J, et al (2018) Bipolar disorders. *Nature* 4(18008):16
2. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al (2007) Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 64:543-552
3. McDonald C (2015) Brain Structural Effects of Psychopharmacological Treatment in Bipolar Disorder. *Current Neuropharmacology* 13:445-457
4. Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Höschl C, Blagdon R, et al (2012) Hippocampal volumes in bipolar disorders: Opposing effects of illness burden and lithium treatment. *Bipolar Disord* 14(3):261–270
5. Hajek T, Kopecek M, Höschl C, Alda M (2012) Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium: A meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 37(5):333–343
6. Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, et al (2011) Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: An international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry* 69(4):326–35
7. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, et al (2000) Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: In vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects?. *Biol Psychiatry* 48(1):1-8
8. Lopez Jaramillo C, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, Palacio JD, Castrillon G, Beardend C, et al (2016) Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium-treated Bipolar I Disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects. *Bipolar Disord* 18:55
9. Haarman BCM “Benno,” Riemersma-Van der Lek RF, Burger H, de Groot JC, Drexhage HA, Nolen WA, et al (2016) Diffusion tensor imaging in euthymic bipolar disorder - A tract-based spatial statistics study. *J Affect Disord* 203:281–91
10. Benedetti F, Bollettini I, Barberi I, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, et al (2013)

- Lithium and GSK3-beta promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 38(2):313-27
11. Benedetti F, Absinta M, Rocca MA, Radaelli D, Poletti S, Bernasconi A, et al (2011) Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 13(4):414–24
  12. Gildengers AG, Butters MA, Aizenstein HJ, Marron MM, Emanuel J, Anderson SJ, et al (2015) Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 17(3):248-56
  13. Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, Yoon SJ, Friedman SD, Dunner DL, et al (2010) Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: A longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology* 35(8):1743-50
  14. Hajek T, Bauer M, Simhandl C, Rybakowski J, O'Donovan C, Pfennig A, et al (2014) Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychol Med* 44(3):507-17
  15. Rybakowski JK (2014) Response to lithium in bipolar disorder: Clinical and genetic findings. *ACS Chemical Neuroscience* 5(6): 413–421
  16. Nurnberger JI Jr, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, Severe JB, Malaspina DRT (1994) Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. *NIMH Genet Initiat Arch Gen Psychiatry* 51:849–59
  17. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, et al (2004) Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. *Biomedica* 24(1):56-62
  18. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banús SM (2002) Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *S Med Clin* 28:366–71
  19. Ramos-Brieva J CV la A (1986) Validación de la versión castellana de la escala Hamilton para la depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 14:324–

34

20. Schulze TG, Alda M, Adli M, Akula N, Ardaur R, Bui ET, et al (2010) The international consortium on lithium genetics (ConLiGen): An initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology* 62(1):72-8
21. Simonetti A, Sani G, Dacquino C, Piras F, De Rossi P, Caltagirone C, Coryell W, Spalletta G (2016) Hippocampal subfield volumes in short- and long-term lithium-treated patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disorders* 18(4):352-362
22. McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, et al (2004) Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56(6):411–7
23. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM (2008) Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65(9):1017–32.
24. Sun YR, Herrmann N, Scott CJM, Black SE, Khan MM, Lanctôt KL (2018) Global grey matter volume in adult bipolar patients with and without lithium treatment: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 225:599-606
25. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al (2018) Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 23(4):932-942
26. Selvaraj S, Arnone D, Job D, Stanfield A, Farrow TFD, Nugent AC, et al (2012) Grey matter differences in bipolar disorder: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disorders* 14(2):135-45
27. Maller JJ, Thaveenthiran P, Thomson RH, McQueen S, Fitzgerald PB (2014) Volumetric, cortical thickness and white matter integrity alterations in bipolar disorder type I and II. *J Affect Disord* 169:118-27
28. Canales-Rodríguez EJ, Pomarol-Clotet E, Radua J, Sarró S, Alonso-Lana S, Del Mar Bonnín C, et al (2014) Structural abnormalities in bipolar euthymia: A multicontrast molecular diffusion imaging study. *Biol Psychiatry* 76(3):239-48

29. Torgerson CM, Irimia A, Leow AD, Bartzokis G, Moody TD, Jennings RG, et al (2013) DTI tractography and white matter fiber tract characteristics in euthymic bipolar I patients and healthy control subjects. *Brain Imaging Behav* 7(2):129-39.
30. Mahon K, Wu J, Malhotra AK, Burdick KE, Derosse P, Ardekani BA, et al (2009) A voxel-based diffusion tensor imaging study of white matter in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 34(6):1590-600

## Capítulo 4

# Discusión General, Perspectivas Futuras y Conclusiones

## Discusión General

El tratamiento a largo plazo con estabilizadores del ánimo son un factor clave en el manejo farmacológico del TB ya que al prevenir las recurrencias y así lograr mantener períodos de remisión de la enfermedad, se aumentan las probabilidades de conseguir una estabilización del estado del ánimo más prolongada en el tiempo y una mejor recuperación funcional del paciente.

En la actualidad, el tratamiento farmacológico es guiado por una estrategia de “ensayo-error” en la cual frecuentemente los pacientes reciben múltiples ensayos con diferentes medicamentos durante varios meses hasta que alguno pueda considerarse que ha sido realmente efectivo. Aunque no ha sido universalmente aceptado, se ha propuesto que períodos prolongados de enfermedad pobremente controlada conlleva a un mayor compromiso estructural y funcional del cerebro y a menores probabilidades de recuperación a largo plazo (Drancourt et al., 2013; Joyce et al., 2016; Kessing et al., 2011, 2014; MacQueen et al., 2000; Solomon et al., 1995). Así mismo, la exposición a múltiples tratamientos ya sea en monoterapia o en combinación, incrementa la incidencia de efectos adversos y con ellos, desenlaces menos favorables y otras comorbilidades médicas en los pacientes.

Dentro del grupo de medicamentos estabilizadores del ánimo, el litio continúa siendo el fármaco de primera línea para el manejo a largo plazo del TB debido a su eficacia para mantener los períodos de remisión y para reducir el riesgo de recaída y recurrencia (Baldessarini & Tondo, 2000; Garnham et al., 2007; Hayes et al., 2016; Peselow et al., 2016; Post et al., 2010; Rybakowski et al., 2001) y el riesgo de suicidio (Jie Song et al., 2017). Sin embargo, la respuesta individual y la ocurrencia de efectos adversos es altamente variable y hasta el momento no ha sido fácil de predecir. Así, la decisión de tratar con litio a un paciente representa un dilema en la práctica clínica, en el cual sus beneficios vienen acompañados del riesgo de presentar efectos adversos importantes (falla renal, hipotiroidismo, problemas gastrointestinales, poliuria, temblor,



hiperparatiroidismo, problemas cutáneos, entre otros) y de presentar interacciones farmacológicas con otras clases de medicamentos.

Diferentes estudios se han enfocado en identificar marcadores que puedan predecir la respuesta al tratamiento con litio en pacientes bipolares. Sin embargo, hasta la fecha no existe un consenso sobre la definición de respuesta al litio a largo plazo por lo cual la definición de respuesta ha sido bastante heterogénea entre los estudios. El tiempo hasta la recurrencia o la reducción en la frecuencia y severidad de los episodios han sido usados previamente para evaluar la respuesta al litio (Kleindienst et al., 2005). La Escala de Funcionamiento Global (GAF, por sus siglas en inglés Global Assessment of Functioning scale) y la Escala de Impresiones Globales Clínicas para Trastorno Bipolar (CGI-BP, por sus siglas en inglés Clinical Global Impressions scale for use in bipolar illness) también han sido empleadas para evaluar la eficacia a largo plazo (Post et al., 2010). Sin embargo, estas escalas sólo permiten una evaluación del paciente en un determinado punto del tiempo. Una escala diseñada específicamente para la evaluación retrospectiva de la respuesta profiláctica al litio es la Escala Alda. Esta escala fue diseñada para evaluar la respuesta a largo plazo teniendo en cuenta factores de confusión como el curso de la enfermedad, la adherencia al tratamiento y los medicamentos coadyuvantes (Paul Grof et al., 2002).

A pesar de la heterogeneidad en la definición del fenotipo de respuesta a largo plazo, un aspecto importante de los estabilizadores del ánimo y en especial del litio es la alta variabilidad inter sujeto en la respuesta clínica. En el mantenimiento a largo plazo, solamente alrededor de un 20-30% de los individuos pueden ser considerados como excelentes respondedores, con una gran mejoría de los síntomas clínicos y sin presencia de episodios afectivos incluso a lo largo de una década (Rybakowski et al., 2001). No obstante, alrededor de un 30% de los pacientes son parcialmente respondedores y más de un 40% no presentan ninguna mejoría clínica durante el tratamiento con litio (Baldessarini & Tondo, 2000; Garnham et al., 2007; Sportiche et al., 2017).

Dentro de los predictores de respuesta al litio, el perfil clínico del paciente continúa siendo el más útil. Entre estos, el antecedente familiar de TB (especialmente TB respondedor a litio), bajas tasas de comorbilidad (especialmente ansiedad y abuso de sustancias) y una presentación clínica típica con un curso episódico remitente son los predictores más fuertes hasta la fecha (Calabrese et al., 1996; P Grof et al., 1993; M. Maj, 1992; McCarthy et al., 2010; Rohayem et al., 2008). Otros marcadores clínicos como edad de inicio intermedia, patrón bifásico de la enfermedad (manía-depresión) y ausencia de ciclaje rápido también se han asociado con la buena respuesta al litio (Calabrese et al., 1996; Garnham et al., 2007; Kleindienst et al., 2005; Koukopoulos et al., 2013; Mario Maj et al., 1989; Passmore et al., 2003) (Tabla 9. Marcadores Clínicos Predictores de Respuesta al Litio, Capítulo 1). No obstante, algunos de estas características es difícil medirlas o evaluarlas en la práctica clínica. Por ejemplo, en la actualidad las guías clínicas recomiendan la instauración temprana del tratamiento de mantenimiento a largo plazo en TB, por lo cual determinar el curso clínico previo al tratamiento se hace difícil en pacientes con sólo 1 o 2 episodios y, otros marcadores clínicos como los episodios bifásicos y los antecedentes familiares no se presentan con tanta frecuencia.

Por su parte, los marcadores biológicos han sido los más estudiados en cuánto a la asociación con el fenotipo de respuesta al litio en trastorno bipolar. Alteraciones en diferentes moléculas asociadas con la movilización de calcio y los fosfolípidos de membrana, expresión de mRNAs y alteraciones en electroencefalograma y espectroscopía han sido reportados (Ikeda & Kato, 2003; Rohayem et al., 2008). Sin embargo, la mayoría de estos resultados aún necesitan ser replicados de manera consistente en otros estudios. Así mismo, múltiples estudios de imagen de resonancia magnética estructural han demostrado de manera consistente los efectos del litio a nivel cerebral, tanto en estudios de volumetría como de DTI (Ambrosi et al., 2016; Baykara et al., 2012; Bearden et al., 2007; López-Jaramillo, et al., 2017; Haarman et al., 2016; Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Hoschl C, Blagdon R, 2012; Hallahan et al., 2011; Hartberg et al., 2015; In Kyoon Lyoo, Stephen R Dager et al., 2010; Kempton et al., 2008; Macritchie et al., 2010; G J Moore et al., 2000; Gregory J. Moore et al., 2009; Sassi et al.,

2004; Serretti et al., 2004; van Erp et al., 2012; Versace et al., 2008; Yucel et al., 2007, 2008). Sin embargo, sólo pocos estudios han correlacionado estos hallazgos estructurales con la mejoría clínica en los pacientes expuestos al tratamiento con litio y la definición de respuesta clínica ha sido bastante heterogénea (Hajek et al., 2014; Lyoo et al., 2010; Gregory J. Moore et al., 2009; Selek et al., 2013).

La evidencia actual sugiere que los análisis de genómica podrían ser prometedores en la identificación de factores genéticos relevantes que eventualmente podrían sentar las bases para el desarrollo de modelos predictivos con utilidad clínica en relación con la respuesta al litio en manejo del trastorno bipolar. Inicialmente diferentes estudios de ligamiento y genes candidatos fueron llevados a cabo con el fin de identificar variantes genéticas asociadas con la respuesta al litio, sugiriendo la participación de varios sistemas de neurotransmisores, sistemas del ritmo circadiano, mecanismos neurotróficos, vías de señalización del inositol, entre otros en la regulación de respuesta al litio. No obstante, la limitación del tamaño de la muestra en dichos estudios podría sesgar la interpretación de los resultados al tratarse probablemente de falsos positivos. Además, hasta la fecha los estudios de ligamiento (similar para muchos otros rasgos complejos) no han tenido la capacidad de identificar claramente los loci que se cosegreguen con la respuesta al litio. Más recientemente, algunos GWAS han sido llevado a cabo con el intento de identificar factores genéticos asociados con la respuesta al litio usando un enfoque libre de hipótesis (Chen et al., 2014; Hou et al., 2016; Perlis et al., 2009; J Song et al., 2016; Squassina et al., 2011). Sin embargo, las variantes con resultados estadísticamente significativos han sido muy pocas y algunas no han sido replicados en muestras independientes lo cual ha generado dudas en cuanto a su validez. Por otra parte, las poblaciones incluidas han sido en su mayoría ancestralmente europeas o asiáticas lo cual ha limitado la reproducibilidad y extrapolación de los resultados. Hasta la fecha, el componente étnico o ancestral sólo ha sido evaluado como un potencial predictor de respuesta al tratamiento con litio en el estudio LiTMUS (Gonzalez Arnold et al., 2015). En general, encontraron que los sujetos Afro Americanos presentaron mayor mejoría con litio comparado con los Blancos no Hispánicos y los

Hispánicos presentaron una mejoría consistente dentro del grupo tratado con litio pero no hubo diferencias al compararse con los otros grupos étnicos tratados con litio. Si bien estos resultados constituyen el primer acercamiento hacia la inclusión del papel de la ancestría en la predicción de respuesta clínica al litio en trastorno bipolar, los datos deben ser interpretados teniendo en cuenta las limitaciones del estudio. En este caso, la definición del fenotipo de respuesta se basó en la mejoría de escalas clínicas, la definición de etnia fue basada en auto-reporte realizado por el paciente y el tratamiento con litio fue a dosis bajas (alrededor de 600mg/día) (Gonzalez Arnold et al., 2015).

Por estas razones, en nuestro estudio nos propusimos investigar posibles marcadores de respuesta al litio usando dos enfoques diferentes; 1) Explorando el papel del componente genético ancestral medido objetivamente usando marcadores informativos de ancestría en conjunto con un set de variables clínicas y aplicando técnicas de machine learning y; 2) Explorando las diferencias en la anatomía cerebral en un subgrupo de pacientes respondedores y no respondedores y un grupo control de sujetos sanos usando medidas de imágenes de resonancia magnética estructural. En ambos estudios usamos la Escala Alda para la definición de respuesta al litio con el fin de tener una definición del fenotipo estandarizada, homogénea y potencialmente reproducible en otros contextos.

Interesantemente, al explorar el efecto de las variables clínicas en la respuesta al litio usando nuestro modelo predictivo, encontramos que aquellas variables relacionadas con la trayectoria e inicio de la enfermedad (número de episodios depresivos, duración de la enfermedad y edad de inicio) tuvieron un papel más importante en la predicción de la respuesta al litio en nuestra cohorte de pacientes. Esto sugiere que la trayectoria de la enfermedad, más que la severidad de la misma, podría tener mayor relación con la respuesta a largo plazo en el tratamiento con litio. Contrario a lo descrito en la literatura, las variables relacionadas con la severidad de la enfermedad (Presencia de comorbilidad psiquiátrica, presencia de abuso o dependencia de alcohol y/o sustancias psicoactivas, antecedente de conducta suicida y presencia de ciclaje rápido) no demostraron tener un

papel tan importante en la predicción de la respuesta al litio en nuestra cohorte de pacientes. Si bien no presentaron significancia estadística entre ambos grupos, estas fueron reportadas con mayor frecuencia en el grupo de no respondedores.

Al adicionar las variables genéticas al conjunto de variables clínicas en nuestro modelo predictivo, encontramos que el componente genético ancestral tuvo un papel de mayor importancia en la predicción de la respuesta al litio. Así, tener menor componente amerindio y africano y, mayor componente europeo, estuvo asociado con mayor probabilidad de responder al tratamiento con litio. Así mismo, en el análisis univariado encontramos que el grupo de respondedores presentaron menor componente ancestral africano y mayor componente ancestral europeo. Esto podría estar relacionado con el porcentaje de respuesta que encontramos en nuestra cohorte de pacientes, en donde sólo un 15% fueron clasificados como buenos respondedores. Previamente se ha descrito que una disfunción en el mecanismo de contratransporte sodio-litio en glóbulos rojos en sujetos con ancestría afro-americana comparado con aquellos sujetos con ancestría europea, conduce a un aumento significativo de la tasa de litio plasma/glóbulos rojos, haciéndolos más propensos a presentar efectos adversos al litio cuando usan dosis promedio de 1131 mg/día y favoreciendo así la pobre respuesta al tratamiento. (Gonzalez Arnold et al., 2015).

En nuestro estudio encontramos que la inclusión tanto de datos clínicos como de datos genéticos en el modelo predictivo proporciona un marco confiable para evaluar el escenario personalizado más probable en relación con la respuesta al tratamiento con litio. Al incluir solamente los datos clínicos, la sensibilidad y especificidad del modelo es cercana al 94% y 50%, respectivamente. No obstante, al adicionar los datos genéticos en conjunto con los datos clínicos, la sensibilidad y especificidad del modelo son alrededor del 93% y 84%, respectivamente. Si bien ambos modelos presentan una sensibilidad similar, el aumento de la especificidad en el modelo que incluye el componente clínico y genético, representa una ventaja comparado al modelo que incluye solamente los datos clínicos ya que, al disminuir la probabilidad de falsos positivos este

modelo podría ser potencialmente útil tanto para tamizar al paciente previo al inicio del tratamiento (Conocer si será respondedor o no) como para determinar la probabilidad de respuesta al mismo (Conocer el porcentaje de probabilidad de respuesta o no respuesta). Al tener una menor posibilidad de catalogar erróneamente individuos como respondedores sin realmente serlo, el porcentaje de pacientes no respondedores que se estarían exponiendo a los efectos adversos del medicamento sería mucho menor.

Si bien nuestro estudio es el primer estudio explorando el efecto del componente genético ancestral en la predicción de respuesta al litio usando 1) Una definición estandarizada del fenotipo (Escala Alda) 2) Una medición objetiva de la ancestría usando marcadores genéticos informativos de ancestría que previamente han sido estudiados en esta población, 3) El uso de técnicas de machine learning para construir un modelo de predicción con buen desempeño y, 4) Una caracterización clínica detallada de la enfermedad al usar un instrumento estandarizado y validado (DIGS) para esta población, los resultados deben ser interpretados en el contexto de diferentes limitaciones, entre estas, al tratarse de un estudio de corte transversal es posible que la exactitud de los datos clínicos de la trayectoria de la enfermedad pueda verse limitada. Por otro lado, si bien la escala Alda tiene en cuenta la poli-medicación, el efecto de otros medicamentos psicotrópicos debe ser considerado. Sería ideal evaluar la respuesta al litio en el contexto de monoterapia. No obstante, estas condiciones serían difícil de reproducirse en la práctica clínica donde la monoterapia es poco común.

Por otra parte, al explorar la anatomía cerebral en relación con la respuesta al litio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis de volumetría de estructuras subcorticales entre el grupo de pacientes respondedores y no respondedores específicamente. No obstante, encontramos diferencias significativas entre los grupos de pacientes y el grupo control de sujetos sanos en algunas estructuras (tálamo, hipocampo y amígdala) que participan en la regulación afectiva y que previamente han sido implicadas en la fisiopatología del trastorno bipolar. Los volúmenes en tálamo izquierdo, hipocampo izquierdo y amígdala derecha e izquierda, siempre fueron menores para el

grupo control comparado con los grupos de pacientes. Este aumento significativo en el volumen de dichas estructuras en los grupos de pacientes podría estar explicado por la exposición al litio de manera crónica y, a su posible efecto neurotrófico y neuroprotector, lo cual está relacionado con lo reportado previamente en la literatura sobre el efecto del litio en análisis de volumetría en pacientes con trastorno bipolar. (Hallahan et al., 2011; Kempton et al., 2008; McDonald et al., 2004; Gregory J. Moore et al., 2000; Schulze et al., 2010; Simonetti et al., 2016; Sun et al., 2018). Cuando exploramos la microestructura de la sustancia blanca a través del análisis de conectividad estructural, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el cíngulo izquierdo y en el tracto cortico espinal derecho, en donde los valores de disminuidos de AD y FA y aumentados de RD podrían estar indicando un mayor compromiso axonal en el grupo de pacientes respondedores comparado con el grupo control y con el grupo de no respondedores. Estos tractos, al participar en procesos cognitivos como regulación emocional y regulación motora, respectivamente, también han sido implicados en la fisiopatología de la enfermedad (Canales-Rodríguez et al., 2014; Hibar et al., 2018; Maller et al., 2014; Selvaraj et al., 2012; Torgerson et al., 2013). Es interesante encontrar que en el tracto cortico-espinal derecho, el valor de FA si bien fue menor para el grupo de respondedores, es cercano al valor del grupo control, lo cual soporta la hipótesis que ha sido previamente postulada en la literatura sobre un posible efecto promielínico del litio en los tractos neurales (Haarman et al., 2016). Los valores de RD en este tracto son cercanos tanto para el grupo control como para el grupo de no respondedores y con un mayor valor para el grupo de respondedores, sugiriendo así la hipótesis de un posible efecto terapéutico del litio precisamente en aquellos pacientes con mayor alteración en la organización de la microestructura de la sustancia blanca. Es posible que, en esta submuestra de pacientes, el grupo de no respondedores pueda corresponder realmente a un grupo de respuesta parcial ya que a pesar de puntuar como no respondedores en la escala Alda, los pacientes no presentaron valores muy alejados en la escala de funcionalidad global comparado con los pacientes respondedores y, las variables clínicas y volumétricas no fueron diferentes entre ambos grupos.

Los resultados de nuestro estudio de neuroimágenes deben ser interpretados en el contexto de un estudio exploratorio, en el cual más que medir causalidad se pretende identificar hallazgos que sugieran posibles y nuevas hipótesis de estudio. En este sentido, quisimos explorar por primera vez si existían diferencias neuroanatómicas en los pacientes respondedores y no respondedores que pudieran sugerir alguna hipótesis de asociación con el fenotipo de respuesta al litio. Así mismo, otras limitaciones deben ser consideradas a la hora de interpretar los resultados como el pequeño tamaño de la muestra, el diseño de corte transversal de nuestro estudio y la ausencia de un grupo de pacientes sin exposición al litio. Por otra parte, nuestros hallazgos se limitan a aquellas estructuras y tractos incluidos en nuestro estudio y es posible que otras regiones cerebrales, puedan tener un papel importante en la respuesta al litio, tanto en su estructura como en su función.

## **Perspectivas Futuras**

Con todo esto, es importante considerar la respuesta al litio como un rasgo complejo en el cual múltiples factores confluyen en la definición del fenotipo. Posiblemente los factores que subyacen la respuesta terapéutica al litio en el tratamiento del trastorno bipolar incluyan desde mecanismos genéticos y moleculares hasta estructuras, redes y circuitos cerebrales. La integración de los datos de todas las ciencias ómicas y la construcción de modelos predictivos a través del uso de técnicas de machine learning pueden constituir la dirección hacia un enfoque de la medicina personalizada en la psiquiatría. Así mismo, el estudio de marcadores predictores de respuesta al litio a través de la integración de diferentes áreas proporciona nuevos conocimientos sobre los mecanismos de acción del litio y por ende, un acercamiento a los mecanismos biológicos que subyacen la enfermedad.

Si bien actualmente contamos con una herramienta estandarizada globalmente para la definición del fenotipo de respondedor o no respondedor, es importante considerar la definición de un subgrupo de respondedores parciales e incluirlos en futuros estudios.



Por otra parte, realizar un seguimiento longitudinal a largo plazo que permita medir de manera más exacta la trayectoria de la enfermedad y los desenlaces terapéuticos, constituyen el contexto ideal para desarrollar estudios de respuesta farmacológica. Actualmente, el uso de las historias clínicas electrónicas representa una gran herramienta para estudiar las trayectorias de las enfermedades mentales a lo largo del tiempo permitiendo una caracterización altamente detallada al incluir no sólo información a nivel sintomático sino también farmacológico, paraclínico, sociodemográfico, psicológico, entre otros. Así, usar la información contenida en las historias clínicas electrónicas para aplicar modelos predictivos podría constituir otra perspectiva para el estudio de la respuesta al litio en pacientes con trastorno bipolar.

El desarrollo de modelos de predicción y su aplicación incluyendo variables de diferentes áreas de investigación, constituye el primer paso hacia la identificación de marcadores predictores en desenlaces de relevancia clínica, abriendo el panorama hacia una posible translación de dichos modelos como herramientas para uso en la práctica clínica que puedan guiar la decisión del clínico. Así, la construcción de una plataforma multidimensional para la predicción de respuesta terapéutica en el manejo a largo plazo del trastorno bipolar, representa un avance de una medicina de “ensayo-error” hacia una medicina personalizada en donde las decisiones se basen en las características individuales del paciente logrando predecir con mejor precisión los desenlaces y que se vean reflejadas en la mejoría en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes y sus familias, lo cual es el fin último de nuestra investigación.

## **Conclusiones Generales**

- El componente genético ancestral es un predictor mayor y mejora significativamente la definición individual de respuesta al litio en el manejo farmacológico de pacientes con trastorno bipolar.

- Las variables clínicas de mayor relevancia en la predicción de la respuesta al litio fueron aquellas relacionadas con la trayectoria de la enfermedad más que aquellas relacionadas con la severidad.
- Construimos un árbol de clasificación aplicando técnicas de machine learning para la predicción de respuesta al litio en trastorno bipolar con potencial translación en el contexto clínica en esta población de pacientes.
- La integración de datos clínicos y biológicos pueden generar un marco de predicción con un buen desempeño que podría tener aplicación en la práctica clínica para orientar la toma de decisiones terapéuticas.
- Replicamos previos hallazgos sobre el efecto del litio en la sustancia gris y el volumen de algunas estructuras subcorticales que participan en la modulación afectiva.
- Los hallazgos en la conectividad estructural podrían sugerir un posible efecto terapéutico del litio en aquellos pacientes con mayores alteraciones en la microestructura de la sustancia blanca.
- La respuesta al litio es un rasgo complejo que requiere la integración de datos de diferentes áreas con el fin de predecir de manera más precisa su definición con el fin de crear plataformas multidimensionales con posible traslación a la práctica clínica.

## Referencias

- Ambrosi, E., Chiapponi, C., Sani, G., Manfredi, G., Piras, F., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2016). White matter microstructural characteristics in Bipolar I and Bipolar II Disorder: A diffusion tensor imaging study. *Journal of Affective Disorders, 189*, 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.035>
- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2000). Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades. *Archives of General Psychiatry, 57*(2), 187–190. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.187>
- Baykara, B., Inal-Emiroglu, N., Karabay, N., Çakmakçı, H., Cevher, N., Şentürk Pılan, B., & Alşen, S. (2012). Increased hippocampal volumes in lithium treated adolescents with bipolar disorders: A structural MRI study. *Journal of Affective Disorders, 138*(3), 433–439. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.047>
- Bearden, C. E., Thompson, P. M., Dalwani, M., Hayashi, K. M., Lee, A. D., Nicoletti, M., Trakhtenbroit, M., Glahn, D. C., Brambilla, P., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., & Soares, J. C. (2007). Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry, 62*(1), 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.027>
- Calabrese, J. R., Fatemi, S. H., Kujawa, M., & Woyshtville, M. J. (1996). Predictors of response to mood stabilizers. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 16*(2 Suppl 1), 24S-31S. <https://doi.org/10.1097/00004714-199604001-00004>
- Canales-Rodríguez, E. J., Pomarol-Clotet, E., Radua, J., Sarró, S., Alonso-Lana, S., Del Mar Bonnín, C., Goikolea, J. M., Maristany, T., García-Álvarez, R., Vieta, E., McKenna, P., & Salvador, R. (2014). Structural abnormalities in bipolar euthymia: A multicontrast molecular diffusion imaging study. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.027>
- Carlos López-Jaramillo, Cristian Vargas, A. M. D.-Z., & Eduard Vieta, Juan David Palacio, Gabriel Castrillón, C. B. (2017). Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium-treated bipolar I disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects. *Bipolar Disorders, 1*–9. <https://doi.org/DOI: 10.1111/bdi.12467>
- Chen, C.-H., Lee, C.-S., Lee, M.-T. M., Ouyang, W.-C., Chen, C.-C., Chong, M.-Y., Wu, J.-Y., Tan, H. K.-L., Lee, Y.-C., Chuo, L.-J., Chiu, N.-Y., Tsang, H.-Y., Chang, T.-J., Lung, F.-W., Chiu, C.-H., Chang, C.-H., Chen, Y.-S., Hou, Y.-M., Chen, C.-C., ... Cheng, A. T.-A. (2014). Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *The New England Journal of Medicine, 370*(2), 119–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212444>
- Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., Henry, C., Raust, A., Cochet, B., Mathieu, F., Gard, S., Mbailara, K., Zanouy, L., Kahn, J. P., Cohen, R. F., Wajsbrot-Elgrabli, O.,

- Leboyer, M., Scott, J., & Bellivier, F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*(2), 136–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>
- Garnham, J., Munro, A., Slaney, C., Macdougall, M., Passmore, M., Duffy, A., O'Donovan, C., Teehan, A., & Alda, M. (2007). Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *Journal of Affective Disorders*, *104*(1–3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
- Gonzalez Arnold, J., Salcedo, S., Ketter, T. A., Calabrese, J. R., Rabideau, D. J., Nierenberg, A. A., Bazan, M., Leon, A. C., Friedman, E. S., Iosifescu, D., Sylvia, L. G., Ostacher, M., Thase, M., Reilly-Harrington, N. A., & Bowden, C. L. (2015). An exploratory study of responses to low-dose lithium in African Americans and Hispanics. *Journal of Affective Disorders*, *178*, 224–228. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.035>
- Grof, P., Alda, M., Grof, E., Fox, D., & al, et. (1993). The challenge of predicting response to stabilising lithium treatment: The importance of patient selection. *The British Journal of Psychiatry*, *163*(Suppl 21), 16–19.
- Grof, Paul, Duffy, A., Cavazzoni, P., Grof, E., Garnham, J., MacDougall, M., O'Donovan, C., & Alda, M. (2002). Is response to prophylactic lithium a familial trait? *Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(10), 942–947. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1013>
- Haarman, B. C. M. “Benno,” Riemersma-Van der Lek, R. F., Burger, H., de Groot, J. C., Drexhage, H. A., Nolen, W. A., & Cerliani, L. (2016). Diffusion tensor imaging in euthymic bipolar disorder - A tract-based spatial statistics study. *Journal of Affective Disorders*, *203*, 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.040>
- Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Hoschl C, Blagdon R, et al. (2012). Hippocampal volumes in bipolar disorders: opposing effects of illness burden and lithium treatment. *Bipolar Disord*, *14*, 261–270.
- Hajek, T., Bauer, M., Simhandl, C., Rybakowski, J., O'Donovan, C., Pfennig, A., König, B., Suwalska, A., Yucel, K., Uher, R., Young, L. T., MacQueen, G., & Alda, M. (2014). Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychological Medicine*, *44*(3), 507–517. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001165>
- Hallahan, B., Newell, J., Soares, J. C., Brambilla, P., Strakowski, S. M., Fleck, D. E., Kiesepf, T., Altshuler, L. L., Fornito, A., Malhi, G. S., McIntosh, A. M., Yurgelun-Todd, D. A., Labar, K. S., Sharma, V., MacQueen, G. M., Murray, R. M., & McDonald, C. (2011). Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: An international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biological Psychiatry*, *69*(4), 326–335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.029>
- Hartberg, C. B., Jørgensen, K. N., Haukvik, U. K., Westlye, L. T., Melle, I., Andreassen,

- O. A., & Agartz, I. (2015). Lithium treatment and hippocampal subfields and amygdala volumes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *17*(5), 496–506. <https://doi.org/10.1111/bdi.12295>
- Hayes, J. F., Marston, L., Walters, K., Geddes, J. R., King, M., & Osborn, D. P. J. (2016). Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *15*(1), 53–58. <https://doi.org/10.1002/wps.20298>
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C. R. K., Versace, A., Bilderbeck, A. C., Uhlmann, A., Mwangi, B., Krämer, B., Overs, B., Hartberg, C. B., Abe, C., Dima, D., Grotegerd, D., Sprooten, E., Ben, E., Jimenez, E., ... Andreassen, O. A. (2018). Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>
- Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N., Ardu, R., Arias, B., Backlund, L., Banzato, C. E. M., Benabarre, A., Bengesser, S., Bhattacharjee, A. K., Biernacka, J. M., Birner, A., Brichant-Petitjean, C., Bui, E. T., Cervantes, P., Chen, G. B., ... Schulze, T. G. (2016). Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: A genome-wide association study. *The Lancet*, *387*(10023), 1085–1093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00143-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00143-4)
- Ikeda, A., & Kato, T. (2003). Biological predictors of lithium response in bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *57*(3), 243–250. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2003.01112.x>
- In Kyoon Lyoo, Stephen R Dager, J. E. K., Yoon, S. J., Friedman, S. D., Dunner, D. L., & Renshaw, and P. F. (2010). Lithium-Induced Gray Matter Volume Increase As a Neural Correlate of Treatment Response in Bipolar Disorder: A Longitudinal Brain Imaging Study. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 1743–1750.
- Joyce, K., Thompson, A., & Marwaha, S. (2016). Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *International Journal of Bipolar Disorders*, *4*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0060-6>
- Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C. R., & Grasby, P. M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, *65*(9), 1017–1032. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1017>
- Kessing, L. V., Hellmund, G., & Andersen, P. K. (2011). Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. *International Clinical Psychopharmacology*, *26*(6), 323–328. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834a5cd0>
- Kessing, L. V., Vradi, E., & Andersen, P. K. (2014). Starting lithium prophylaxis early v.

- late in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 205(3), 214–220. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.142802>
- Kleindienst, N., Engel, R., & Greil, W. (2005). Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 7(5), 404–417. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00244.x>
- Koukopoulos, A., Reginaldi, D., Tondo, L., Visioli, C., & Baldessarini, R. J. (2013). Course sequences in bipolar disorder: depressions preceding or following manias or hypomanias. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.059>
- Lyoo, I. K., Dager, S. R., Kim, J. E., Yoon, S. J., Friedman, S. D., Dunner, D. L., & Renshaw, P. F. (2010). Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1743–1750. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.41>
- MacQueen, G. M., Young, L. T., Robb, J. C., Marriott, M., Cooke, R. G., & Joffe, R. T. (2000). Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(5), 374–381. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101005374.x>
- Macritchie, K. A. N., Lloyd, A. J., Bastin, M. E., Vasudev, K., Gallagher, P., Eyre, R., Marshall, I., Wardlaw, J. M., Ferrier, I. N., Moore, P. B., & Young, A. H. (2010). White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 196(1), 52–58. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.058586>
- Maj, M. (1992). Clinical prediction of response to lithium prophylaxis in bipolar patients: A critical update. *Lithium*, 3, 15–21.
- Maj, Mario, Pirozzi, R., & Starace, F. (1989). Previous pattern of course of the illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 17(3), 237–241. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(89\)90005-0](https://doi.org/10.1016/0165-0327(89)90005-0)
- Maller, J. J., Thaveenthiran, P., Thomson, R. H., McQueen, S., & Fitzgerald, P. B. (2014). Volumetric, cortical thickness and white matter integrity alterations in bipolar disorder type I and II. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.016>
- McCarthy, M. J., Leckband, S. G., & Kelsoe, J. R. (2010). Pharmacogenetics of lithium response in bipolar disorder. *Pharmacogenomics*, 11(10), 1439–1465. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.127>
- McDonald, C., Zanelli, J., Rabe-Hesketh, S., Ellison-Wright, I., Sham, P., Kalidindi, S., Murray, R. M., & Kennedy, N. (2004). Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 56(6), 411–417. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.021>
- Moore, G. J., Bebchuk, J. M., Wilds, I. B., Chen, G., Manji, H. K., Menji, H. K., Zeng, W.,

- Jiang, L., Yuan, P., Zhao, J., Manji, H., Adams, J., Cory, S., Drevets, W., Price, J., Simpson, J., al., et, Moore, G., Bechuk, J., ... al., et. (2000). Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet (London, England)*, 356(9237), 1241–1242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02793-8)
- Moore, Gregory J., Bechuk, J. M., Hasanat, K., Chen, G., Seraji-Bozorgzad, N., Wilds, I. B., Faulk, M. W., Koch, S., Glitz, D. A., Jolkovsky, L., & Manji, H. K. (2000). Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: In vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biological Psychiatry*, 48(1), 1–8. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00252-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00252-3)
- Moore, Gregory J., Cortese, B. M., Glitz, D. A., Zajac-Benitez, C., Quiroz, J. A., Uhde, T. W., Drevets, W. C., & Manji, H. K. (2009). A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(5), 699–705. <https://doi.org/10.4088/JCP.07m03745>
- Passmore, M. J., Garnham, J., Duffy, A., MacDougall, M., Munro, A., Slaney, C., Teehan, A., & Alda, M. (2003). Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disorders*, 5(2), 110–114. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00026.x>
- Perlis, R. H., Smoller, J. W., Ferreira, M. A. R., McQuillin, A., Bass, N., Lawrence, J., Sachs, G. S., Nimgaonkar, V., Scolnick, E. M., Gurling, H., Sklar, P., & Purcell, S. (2009). A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 166(6), 718–725. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08111633>
- Peselow, E. D., Clevenger, S., & IsHak, W. W. (2016). Prophylactic efficacy of lithium, valproic acid, and carbamazepine in the maintenance phase of bipolar disorder: a naturalistic study. *International Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 218–223. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000097>
- Post, R. M., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T., Keck, P. E. J., McElroy, S. L., Leverich, G. S., Luckenbaugh, D. A., Rowe, M., Pizzarello, S., Kupka, R. W., Grunze, H., & Nolen, W. A. (2010). Complexity of pharmacologic treatment required for sustained improvement in outpatients with bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(9), 1173–1176. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04811yel>
- Rohayem, J., Baylé, J.-F., & Richa, S. (2008). [Predictors of prophylactic response to lithium]. *L'Encephale*, 34(4), 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.05.002>
- Rybakowski, J. K., Chlopocka-Wozniak, M., & Suwalska, A. (2001). The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disorders*, 3(2), 63–67. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.030203.x>
- Sassi, R. B., Brambilla, P., Hatch, J. P., Nicoletti, M. A., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., Keshavan, M. S., & Soares, J. C. (2004). Reduced left anterior

- cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biological Psychiatry*, 56(7), 467–475. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.005>
- Schulze, T. G., Alda, M., Adli, M., Akula, N., Arda, R., Bui, E. T., Chillotti, C., Cichon, S., Czerski, P., Del Zompo, M., Detera-Wadleigh, S. D., Grof, P., Gruber, O., Hashimoto, R., Hauser, J., Hoban, R., Iwata, N., Kassem, L., Kato, T., ... McMahon, F. J. (2010). The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): an initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology*, 62(1), 72–78. <https://doi.org/10.1159/000314708>
- Selek, S., Nicoletti, M., Zunta-Soares, G. B., Hatch, J. P., Nery, F. G., Matsuo, K., Sanches, M., & Soares, J. C. (2013). A longitudinal study of fronto-limbic brain structures in patients with bipolar I disorder during lithium treatment. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 629–633. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.020>
- Selvaraj, S., Arnone, D., Job, D., Stanfield, A., Farrow, T. F. D., Nugent, A. C., Scherk, H., Gruber, O., Chen, X., Sachdev, P. S., Dickstein, D. P., Malhi, G. S., Ha, T. H., Ha, K., Phillips, M. L., & McIntosh, A. M. (2012). Grey matter differences in bipolar disorder: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. In *Bipolar Disorders* (Vol. 14, Issue 2, pp. 135–145). <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x>
- Serretti, A., Malitas, P. N., Mandelli, L., Lorenzi, C., Ploia, C., Alevizos, B., Nikolaou, C., Boufidou, F., Christodoulou, G. N., & Smeraldi, E. (2004). Further evidence for a possible association between serotonin transporter gene and lithium prophylaxis in mood disorders. *The Pharmacogenomics Journal*, 4(4), 267–273. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500252>
- Simonetti, A., Sani, G., Dacquino, C., Piras, F., De Rossi, P., Caltagirone, C., Coryell, W., & Spalletta, G. (2016). Hippocampal subfield volumes in short- and long-term lithium-treated patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*, 18(4), 352–362. <https://doi.org/10.1111/bdi.12394>
- Solomon, D. A., Keitner, G. I., Miller, I. W., Shea, M. T., & Keller, M. B. (1995). Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56(1), 5–13.
- Song, J., Bergen, S. E., Di Florio, A., Karlsson, R., Charney, A., Ruderfer, D. M., Stahl, E. A., Chambert, K. D., Moran, J. L., Gordon-Smith, K., Forty, L., Green, E. K., Jones, I., Jones, L., Scolnick, E. M., Sklar, P., Smoller, J. W., Lichtenstein, P., Hultman, C., ... Belliveau, R. A. (2016). Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 21(9), 1290–1297. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.165>
- Song, Jie, Sjölander, A., Joas, E., Bergen, S. E., Runeson, B., Larsson, H., Landén, M., & Lichtenstein, P. (2017). Suicidal Behavior During Lithium and Valproate



- Treatment: A Within-Individual 8-Year Prospective Study of 50,000 Patients With Bipolar Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 174(8), 795–802. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16050542>
- Sportiche, S., Geoffroy, P. A., Brichant-Petitjean, C., Gard, S., Khan, J.-P., Azorin, J.-M., Henry, C., Leboyer, M., Etain, B., Scott, J., & Bellivier, F. (2017). Clinical factors associated with lithium response in bipolar disorders. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(5), 524–530. <https://doi.org/10.1177/0004867416664794>
- Squassina, A., Manchia, M., Borg, J., Congiu, D., Costa, M., Georgitsi, M., Chillotti, C., Ardu, R., Mitropoulos, K., Severino, G., Del Zompo, M., & Patrinos, G. P. (2011). Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacogenomics*, 12(11), 1559–1569. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.102>
- Sun, Y. R., Herrmann, N., Scott, C. J. M., Black, S. E., Khan, M. M., & Lanctôt, K. L. (2018). Global grey matter volume in adult bipolar patients with and without lithium treatment: A meta-analysis. In *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.078>
- Torgerson, C. M., Irimia, A., Leow, A. D., Bartzokis, G., Moody, T. D., Jennings, R. G., Alger, J. R., van Horn, J. D., & Altshuler, L. L. (2013). DTI tractography and white matter fiber tract characteristics in euthymic bipolar I patients and healthy control subjects. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9202-3>
- van Erp, T. G. M., Thompson, P. M., Kieseppä, T., Bearden, C. E., Marino, A. C., Hoftman, G. D., Haukka, J., Partonen, T., Huttunen, M., Kaprio, J., Lönqvist, J., Poutanen, V. P., Toga, A. W., & Cannon, T. D. (2012). Hippocampal morphology in lithium and non-lithium-treated bipolar I disorder patients, non-bipolar co-twins, and control twins. *Human Brain Mapping*, 33(3), 501–510. <https://doi.org/10.1002/hbm.21239>
- Versace, A., Almeida, J. R. C., Hassel, S., Walsh, N. D., Novelli, M., Klein, C. R., Kupfer, D. J., & Phillips, M. L. (2008). Elevated left and reduced right orbitomedial prefrontal fractional anisotropy in adults with bipolar disorder revealed by tract-based spatial statistics. *Archives of General Psychiatry*, 65(9), 1041–1052. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1041>
- Yucel, K., McKinnon, M. C., Taylor, V. H., Macdonald, K., Alda, M., Young, L. T., & MacQueen, G. M. (2007). Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: A longitudinal MRI study. *Psychopharmacology*, 195(3), 357–367. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0906-9>
- Yucel, K., Taylor, V. H., McKinnon, M. C., MacDonald, K., Alda, M., Young, L. T., & MacQueen, G. M. (2008). Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology*, 33(2), 361–367. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301405>

## Anexos

Este apartado corresponde a la selección de algunos productos (artículos, presentaciones en congresos internacionales y capítulos de libros) realizados durante el período en el cual desarrollé mi doctorado. Estos productos son derivados de mi participación en proyectos de investigación en enfermedad mental severa. Para efectos de organización, se presentan los artículos en forma de listado con su respectivo DOI.

### Artículos Originales:

Nicolas Crossley, Andre Zugman, Francisco Reyes-Madriral, ..., **Ana M. Díaz-Zuluaga**, ..., Clarissa S. Gama, Camilo de la Fuente-Sandoval, Rodrigo A. Bressan. Structural brain abnormalities in schizophrenia in adverse environments: examining the effect of poverty, violence, and urban density in six Latin American cities. *British Journal of Psychiatry*, July 2020.

Joaquim Radua, Eduard Vieta, Russell Shinohara, ..., **Ana M. Díaz-Zuluaga**, ..., Neda Jahanshad, Paul Thompson, Jessica Turner, Theo van Erp. Increased power by harmonizing structural MRI site differences with the ComBat batch adjustment method in ENIGMA. Accepted for publication. *NeuroImage*. 2020

Susan K. Service , Marfred Munoz Umanes , ..., **Ana M. Díaz-Zuluaga** , ... , Carlos Lopez Jaramillo, Ruben Gur, Carrie E. Bearden, Nelson B. Freimer. Distinct and shared contributions of diagnosis and symptom domains to cognitive performance in severe mental illness. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 411–19. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30098-5.

Juan Palacio-Ortiz, Johana Valencia-Echeverri, Juan Erazo-Osorio, Cristian vargas, **Ana Diaz-Zuluaga**, Jorge Velez, Mauricio Arcos-Burgos, Carlos López-Jaramillo. Do a bipolar

offspring of an affected mother have a higher risk for developing affective and substance use disorders?. Submitted to Journal of Affective Disorders, Dec 2019.

Unn K Haukvik, Tiril P Gurholt, Stener Nerland, Torbjørn Elvsåshagen, ..., **Ana M. Díaz-Zuluaga**, ..., Paul M Thompson, Christopher RK Ching, Ole A Andreassen, Ingrid Agartz, for the ENIGMA Bipolar Disorder Working group. In vivo hippocampal subfield volumes in bipolar disorder – a mega-analysis from the ENIGMA consortium. Submitted to American Journal of Psychiatry, Nov 2019.

Ting-Yat Wong, Joaquim Radua, Edith Pomarol-Clotet, ..., **Ana M. Díaz-Zuluaga**, ..., Cyril Hoschl, Ruben C. Gur, Thomas Nickl-Jockschat. An overlapping pattern of cerebral cortical thinning is associated with both positive symptoms and aggression in schizophrenia via the ENIGMA consortium. Psychol Med. 2019 Oct 16:1-12. doi: 10.1017/S0033291719002149.

Martijn P van den Heuvel, Lianne H Scholtens, ..., **Ana M. Diaz-Zuluaga**, ..., Veronica O'Keane , Siemon C de Lange. 10Kin1day: A bottom-up neuroimaging initiative. Front Neurol. 2019 May 9;10:425. doi: 10.3389/fneur.2019.00425.

Nicolas A. Crossley, Luz Maria Alliende, Tomas Ossandon, ..., **Ana María Díaz**, ..., Ary Gadelha, Andrea Jackowski, Rodrigo Bressan. Imaging social and environmental factors as modulators of brain dysfunction: time to focus on developing, non-Western societies. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging January 2019; 4:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.09.005>

Abraham Nunes, Hugo G. Schnack, Christopher R. K. Ching, ..., **Ana M. Díaz-Zuluaga**, ..., Ole A. Andreassen, Paul M. Thompson, Tomas Hajek for the ENIGMA Bipolar Disorders Working Group. Using structural MRI to identify bipolar disorders – 13 site machine learning study in 3020 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorders Working

Group. *Molecular Psychiatry*. 2018. Available online. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0228-9>

Oscar Mauricio Castaño-Ramírez, Juan C Sepúlveda-Arias, Kelly Duica, **Ana M Díaz Zuluaga**, Cristian Vargas, Carlos López-Jaramillo. Inflammatory Markers in the Staging of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018 Apr - Jun;47(2):119-128. doi: 10.1016/j.rcp.2017.01.004

**Ana María Díaz-Zuluaga**, Kelly Duica, Carlos Ruiz Galeano, Cristian Vargas, Yuli Agudelo, Sigifredo Ospina, Carlos López-Jaramillo. Evaluación e intervención socio-ocupacional en pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia, dentro del programa de intervención multimodal PRISMA. *Rev Colomb Psiquiat*.2018;47(1):4–12. Doi:10.1016/j.rcp.2017.01.006

López-Jaramillo C, Vargas C, **Díaz-Zuluaga AM**, Palacio JD, Castrillón G, Bearden C, Vieta E. Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium treated Bipolar I Disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects. *Bipolar Disorders*. 2017 Feb;19(1):41-49. DOI: 10.1111/bdi.12467

**Ana M Díaz-Zuluaga**, Cristian Vargas, Kelly Duica, Shanel Richard, Juan David Palacio, Yuli Agudelo, Sigifredo Ospina, Carlos López-Jaramillo. Efecto de una intervención multimodal en el perfil psicológico de pacientes con Esquizofrenia y TAB tipo I: Estudio del Programa PRISMA. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2017;46(2):56-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.03.003>

Alexandra Ramírez, Juan David Palacio, Cristian Vargas, **Ana María Díaz-Zuluaga**, Kelly Duica , Yuli Agudelo, Sigifredo Ospina, Carlos López-Jaramillo. Expressed emotions, burden and family functioning in schizophrenic and bipolar I patients of a multimodal intervention program: PRISMA. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2017;46(1): 2-11. DOI: 10.1016/j.rcp.2016.02.004

Jorge Mauricio Cuartas Arias, **Ana María Díaz Zuluaga**, Carlos López Jaramillo. An overview of mice models: a key for understanding subtypes of mania. *Int .J. Psychol. Res.* 2016; 9 (Special Issue): 113-123.

Marcela Molina, Juan David Palacio, Cristian Vargas, **Ana M Díaz-Zuluaga**, Yuli Agudelo, Sigifredo Ospina, Carlos López-Jaramillo. Desempeño neurocognitivo de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I en eutimia con y sin antecedente de psicosis de un programa de intervención multimodal: PRISMA. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2016;45(4):230–237

Palacio JD, Guzman S, Vargas C, **Díaz-Zuluaga AM**, Restrepo J, López-Jaramillo C. Comparación de biomarcadores inflamatorios en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I y sujetos controles. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2016;45(1):8-13

### **Capítulos de Libros:**

López-Jaramillo CA, **Díaz-Zuluaga AM**. Chapter: “Trastorno por Acumulación”. In *Psiquiatría*, 4a. Edición. (RD Alarcón, R. Chaskel y C. Berlanga, Eds). Lima: Fondo Editorial, Universidad Peruana Cayetano Heredia (In Press).

López-Jaramillo CA, Cuartas M, **Díaz-Zuluaga AM**. Book “Mental Health and Illness Worldwide. Mental Health and Illness in the City”. Chapter: Mental Health and Urban Life: Experiences from Colombia. Springer, 2017. doi:10.1007/978-981-10-0752-1\_5-1. ISBN: 978-981-10-2325-5

**Abstracts de Conferencias:**

**Ana M. Díaz-Zuluaga**, Mauricio Cuartas, Mauricio Arcos-Burgos, Cristian Vargas, Jorge I Velez, Carlos López Jaramillo. Ethnicity as a Major Predictor of Lithium Response in the Treatment of Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44:385–538

**Ana M. Díaz-Zuluaga**, Johanna Valencia-Echeverr, Cristian Vargas, Carlos López-Jaramillo. Neurocognitive performance in bipolar I patients treated with lithium: a 2 years follow-up longitudinal study. *Bipolar Disorders* 2019;21(Special Issue). <https://doi.org/10.1111/bdi.12746>

**A.M. Díaz-Zuluaga**, J. Pineda; D. Cardona; K. Duica; C. Vargas; C. Lopez-Jaramillo. Neuroimaging findings in lithium response groups in Bipolar I Disorder: an exploratory magnetic resonance imaging study. *Bipolar Disorders*. 2018;20(Suppl. 1):63–141.

**Díaz-Zuluaga AM**. Research Experience in Psychiatric Genetics in Colombia: Ongoing Studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29(Suppl3):S719

Lopez Jaramillo C; Vargas Upegui C; **Díaz-Zuluaga AM**; Pineda Zapata J; Sánchez Présiga A; Palacio Ortiz JD; Ospina Ospina S. Comprehensive rehabilitation program in bipolar disorder (PRISMA): A multimodal approach. *Bipolar Disorders* 2017;19(Suppl. 1):109.

López-Jaramillo C, Jara C, **Díaz-Zuluaga AM**, Duica K, Pineda Zapata J, Calvo V, Vargas C. Prefrontal cortex volume between patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder and control subjects. *Bipolar Disorders*, 18(Suppl.S1):109.

## **Agradecimientos**

Agradezco a Colciencias Convocatoria Doctorados Nacionales N. 727 de 2015, al CODI-Universidad de Antioquia, PRISMA U.T Colciencias y al Grupo de Investigación en Psiquiatría por el soporte financiero.

Especial agradecimiento a mi maestro y mentor, Carlos López Jaramillo, quien me ha enseñado que no existen límites cuando queremos aprender y volar alto. Su confianza y sabiduría me han permitido crecer, no sólo académicamente sino como ser humano. Ser primero una buena persona, es uno de sus legados más importantes para mi vida. Su energía y chispa siempre fueron el motor que me entusiasmaba a trabajar con alegría y mucho amor. Gracias por todos los consejos y por enseñarme que siempre hay una solución para todo. Gracias Doc; las palabras jamás serán suficientes.

Agradezco a los miembros de mi Comité Tutorial, Profe Mauricio Camargo, Profe Mauricio Cuartas y Profe Mercedes Jiménez, por sus consejos, sugerencias y retroalimentación durante el desarrollo de mi proyecto de investigación en el Doctorado. A mi Profe Mauricio Camargo, gratitud infinita por sembrar en mi el amor por la genética. Gracias por los maravillosos momentos que compartimos durante los cursos de Genética Humana Molecular. Siempre permanecerán en mi memoria como parte de los mejores momentos que viví durante el Doctorado.

Al Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI de la Universidad de Antioquia, mi segunda familia, quienes me han visto crecer y en donde he aprendido que hacer ciencia es un trabajo en equipo en donde todos somos maestros y estudiantes. Especial agradecimiento a Cris, Joha y Pato, siempre han tenido palabras sensatas, sabios consejos y excelentes ideas. Su aporte en mi vida va más allá de lo profesional. Gratitud total hacia mi Profe Mauricio Cuartas, su alegría y sus buenos consejos siempre fueron su sello personal en mi vida. Gracias por el apoyo con los análisis de los datos genéticos.

Agradezco también al Profe Mauricio Arcos y al Profe Jorge Vélez por su apoyo y participación en la realización del análisis estadístico y la escritura del manuscrito.

Agradezco al UCLA team, Nelson Freimer, Loes Olde Loohuis, Terri Teshiba, Margaret Chu, Binh Voung y Susan Service por acogerme durante la pasantía, compartir conmigo su conocimiento y sobretodo, por abrirme las puertas de su grupo para continuar aprendiendo y creciendo en esta nueva etapa como postdoc. Especial agradecimiento a Janet Song, Juan De La Hoz y Marfred Munoz por hacer de la oficina el lugar más divertido para trabajar, por formar equipo entre todos y apoyarnos día a día.

A mi familia, mis padres, Jorge & Nana, mi hermano y su esposa (mi otra hermana), Jose & Meli, mis abuelos, Miro & Chelo. Su amor y apoyo incondicional han sido el soporte de mi vida. Gracias por motivarme cada día, por ser un ejemplo a seguir y por brindarme la posibilidad de conocer el amor en su más pura presentación. A mis padres, quienes me han brindado todas las oportunidades para crecer y jamás me han cortado las alas para volar. Ellos me han enseñado que la vida es más linda cuando se mira con los ojos del corazón. A aquellos que desde el cielo me acompañan y quienes, aunque físicamente hoy ya no están, su sabiduría y legado de disciplina y dedicación llevo cerquita a mi corazón; tío Jairo, abuelo Félix y bisabuela Lola. A toda mi familia, gracias por el apoyo y los lindos vínculos que nos unen.

Agradezco a mis grandes amigos, Pauli, Sara y Julián, mis hermanos del alma. Sus consejos, sonrisas, amor y apoyo incondicional han hecho de este viaje una gran aventura. A Cata, quien con sus particularidades y palabras sensatas hace de cada momento difícil una oportunidad de ver la vida desde otra perspectiva. A Caro y Naty, quienes han creído en mi y me han apoyado incluso más allá de lo imaginable. A Andrew (Raulito), quien ha sido incondicional desde el primer momento del Doctorado.

Gratitud infinita al Conciencia team, Dra Angelita, Antonio, Tebi y Dr Juan David. Me han visto crecer y me han apoyado en los momentos más difíciles. Gratitud con la vida por



ponerme maestros como ustedes y poder crecer siguiendo su ejemplo y contando con su sabiduría.

Agradezco a la CCBB y a todos mis Profesores y compañeros durante el Doctorado. Gracias por hacer lo mejor para compartir sus conocimientos.

Agradezco a todos los pacientes, sin ellos, nada de esto tendría sentido. Son el motivo por el cual he elegido estos caminos, la medicina y la investigación.

Finalmente, gracias vida por llevarme siempre por los caminos más bonitos.