

**CARACTERIZACIÓN NEURO-COGNITIVA Y NEURO-FUNCIONAL
EN PACIENTES EUTÍMICOS CON TRASTORNO BIPOLAR TIPO I
EN TRATAMIENTO CON CARBONATO DE LITIO Y ÁCIDO
VALPROICO: ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL**

ALEJANDRO BARRERA FERNÁNDEZ

**Trabajo de grado para optar al título de
INGENIERÍA DE SISTEMAS Y COMPUTACIÓN**

ISIS BONET CRUZ, PhD



**UNIVERSIDAD EIA
INGENIERÍA DE SISTEMAS Y COMPUTACIÓN
ENVIGADO
2018**

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Este trabajo de grado está dedicado a mi familia, especialmente a mi mamá que me acompañó durante estos años de estudio y fue principalmente quien hizo posible que pudiese realizar todo este proceso en la universidad y superar exitosamente los diferentes retos que surgieron durante todo este proceso.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

AGRADECIMIENTOS

Un especial y grato agradecimiento a Isis Bonet Cruz, quien me acompañó durante todo este proceso de investigación y en general en mi carrera, sin ella nada de esto hubiese sido posible. También a Sergio Loaiza quien proporcionó los datos de la investigación y estuvo acompañando durante todo el proceso.

Por otro lado, también un agradecimiento especial al doctor Guillaume Flandin, investigador del University College of London (UCL) por su continua ayuda y disposición para validar y solucionar las dudas que surgieron durante la realización de esta investigación.

A su vez a la doctora María Ironside, investigadora del Harvard Medical School, quien con sus explicaciones y la solución a una duda puntual que ayudó a la solución del problema general.

Por último, Thomas Nichols del Big Data Institute de la universidad de Oxford, por su oportuna ayuda para entender el funcionamiento de su librería SnPM para hacer el análisis no paramétrico de las imágenes en la etapa final de la investigación.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN.....	15
1. PRELIMINARES.....	17
1.1 Planteamiento del problema.....	17
1.2 Objetivos del proyecto.....	17
1.2.1 Objetivo General	17
1.2.2 Objetivos Específicos	18
1.3 Marco de referencia	18
1.3.1 MARCO TEÓRICO.....	18
1.3.2 ANTECEDENTES	25
2. METODOLOGÍA.....	28
2.1 PREPROCESAMIENTO.....	30
2.1.1 Realineación.....	30
2.1.2 Coregistro.....	31
2.1.3 Normalización.....	33
2.1.4 Suavizado	33
2.2 Análisis estadístico FMRI	34
3. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	39
3.1 Casos de estudio individuales	39
3.1.1 Paciente número 15:	40
3.1.2 Paciente número 22:	43
3.2 Resultado diferencia entre los 4 grupos	45

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

3.3	Resultados grupales.....	45
3.4	Resultado paramétrico diferencia entre grupos.	46
3.4.1	Grupo Ácido valproico & Bipolares sin tratamiento.	46
3.4.2	Grupo Ácido Valproico & No Bipolares.	47
3.4.3	Grupo Ácido valproico & Litio.	48
3.4.4	Grupo Sin tratamiento & No bipolares.	49
3.4.5	Grupo Sin tratamiento & Litio.....	50
3.4.6	Grupo No bipolares & litio.....	50
3.5	Resultado no paramétrico diferencia entre grupos.	52
3.5.1	Grupo Ácido valproico & Sin tratamiento.	52
3.5.2	Grupo Ácido valproico & No bipolares.	52
3.5.3	Grupo Ácido valproico & Litio.	53
3.5.4	Grupo Bipolares sin tratamiento & No bipolares.	54
3.5.5	Grupo Sin tratamiento & Litio.....	54
3.5.6	Grupo No bipolares & Litio.....	55
3.6	Análisis de resultados	55
3.6.1	Grupo Ácido valproico & Litio.	55
3.6.2	Grupo Ácido valproico & Sin tratamiento.	56
3.6.3	Grupo Ácido valproico & No bipolares.	56
3.6.4	Grupo Sin tratamiento & Litio.....	57
3.6.5	Grupo No bipolares & Litio.....	57
3.6.6	Grupo No bipolaridad & Sin tratamiento.	58
4.	CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FINALES	59

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

REFERENCIAS 60

ANEXOS 63

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Pacientes de la investigación	29
Tabla 2. Leyenda grupos.	38
Tabla 3. Coordenadas paramétricas AV & ST.	46
Tabla 4. Coordenadas paramétricas AV & NB.	47
Tabla 5. Coordenada paramétricas AV & LT.....	48
Tabla 6. Coordenadas paramétricas ST & NB.	49
Tabla 7. Coordenadas paramétricas ST & LT.....	50
Tabla 8. Coordenadas paramétricas NB & LT.....	51
Tabla 9. Coordenadas NP AV & ST.....	52
Tabla 10. Coordenadas NP AV & NB.....	52
Tabla 11. Coordenadas NP AV & LT.	53
Tabla 12. Coordenadas NP ST & NB.....	54
Tabla 13. Coordenadas NP ST & LT.....	54
Tabla 14. Coordenadas NP NB & LT.	55

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Corrección de movimiento.	30
Figura 2. Corrección de movimiento 2.	31
Figura 3. Imagen sin coregistro.....	32
Figura 4. Imagen coregistrada.	32
Figura 5. Plantilla: y_MNI152_T1_2mm_brain para Normalización.....	33
Figura 6. Imagen suavizada.....	34
Figura 7. Matriz diseño experimento.....	36
Figura 8. Matriz contrastes y cerebro paciente 15.....	40
Figura 9. Vista ortogonal paciente 15.....	41
Figura 10. Slices cerebro paciente 15.....	41
Figura 11. Vista montage del paciente 15.....	42
Figura 12. Vista 3D paciente 15.....	43
Figura 13. Matriz contrastes y cerebro paciente 22.....	43
Figura 14. Vista slices paciente 22.	44
Figura 15. Vista montage paciente 22.....	44
Figura 16. Análisis paramétrico de bipolares con ácido valproico & sin tratamiento.....	63
Figura 17. Análisis paramétrico de bipolares con ácido valproico & no bipolares.....	64
Figura 18. Análisis paramétrico de bipolares con ácido valproico & litio.....	65
Figura 19. Análisis paramétrico de bipolares sin tratamiento & no bipolares.....	66
Figura 20. Análisis paramétrico de bipolares sin tratamiento & litio.....	67

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Figura 21. Análisis paramétrico de no bipolares & litio.....	68
Figura 22. Análisis no paramétrico de bipolares ácido valproico & Sin tratamiento.....	69
Figura 23. Análisis no paramétrico de bipolares ácido valproico & No bipolares.....	70
Figura 24. Análisis no paramétrico de bipolares ácido valproico & Lítio.....	71
Figura 25. Análisis no paramétrico de bipolares Sin tratamiento & No bipolares.....	72
Figura 26. Análisis no paramétrico de bipolares Sin tratamiento & Litio.....	73
Figura 27. Análisis no paramétrico de No bipolares & Litio.....	74
Figura 28. Análisis ANOVA.....	75

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Paramétrico Ácido Valproico & Sin tratamiento.	63
Anexo 2. Paramétrico Ácido Valproico & No bipolares.....	64
Anexo 3. Paramétrico Ácido Valproico & Litio.	65
Anexo 4. Paramétrico Sin tratamiento & No bipolares.....	66
Anexo 5. Paramétrico Sin tratamiento & Litio.....	67
Anexo 6. Paramétrico No bipolares & Litio.....	68
Anexo 7. No paramétrico Ácido V & Sin tratamiento.	69
Anexo 8. No paramétrico Ácido V & No bipolares.	70
Anexo 9. No paramétrico Ácido V & Litio.	71
Anexo 10. No paramétrico Sin tratamiento & No Bipolares.	72
Anexo 11. No paramétrico Sin tratamiento & Litio.....	73
Anexo 12. No paramétrico No bipolares & Litio.....	74
Anexo 13. Resultado ANOVA.	75

pág.

RESUMEN

Las imágenes por resonancia magnética funcional son resultado del desarrollo de nuevas tecnologías no invasivas para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, con las cuales se obtienen imágenes en tercera dimensión que al tener en cuenta el tiempo las convierte en cuarta dimensión. Dentro de los trastornos mentales, la bipolaridad es uno de los más comunes y persistentes, con una prevalencia de hasta el 7% de la población mundial. La bipolaridad tipo I, es una enfermedad mental grave debido a su prevalencia en la población, el grado de incapacidad que produce y su difícil diagnóstico. El trastorno ha sido estudiado con estas imágenes cerebrales, sin embargo, los métodos para analizarlas son ineficaces, costosos y complejos, por lo que el objetivo es explorar el uso de métodos paramétricos y no paramétricos para obtener mejores resultados con el fin de entender mejor la enfermedad y los efectos de su tratamiento.

En este trabajo se procesan y analizan imágenes de resonancia magnética funcional para estudiar pacientes con bipolaridad tipo I. Para esto se analizaron 4 grupos de pacientes eutímicos. Tres de los grupos son pacientes que tienen la enfermedad: uno de pacientes que no están tomando medicamentos, otro que están tomando litio y otro que están tomando ácido valproico, y un último grupo de control con pacientes que no presentan la enfermedad. Con los cuatro grupos se realizó el mismo experimento, donde el paciente tenía que memorizar palabras relacionadas y no relacionadas, para luego recordarlas, en intervalos de tiempo de 30 segundos de tarea y 30 segundos de descanso. Durante todo este proceso se tomaron imágenes de resonancia magnética. El objetivo del trabajo es determinar las regiones de activación del cerebro, donde se buscan diferencias y semejanzas entre los diferentes grupos del experimento.

El procedimiento de análisis de las imágenes necesita una primera etapa de preprocesamiento de las imágenes donde se realiza realineamiento, coregistro, normalización y suavizado. Posteriormente se diseña la especificación del modelo donde se representan las condiciones del experimento. Esta especificación del modelo se hace para cada paciente individualmente y para los grupos, con el fin de posteriormente realizar el análisis estadístico entre grupos y encontrar similitudes o diferencias. Existen muchos métodos estadísticos para el análisis de los grupos. Aunque históricamente los más usados fueron métodos paramétricos, en la actualidad se presenta un reto en explorar el uso de métodos no paramétricos con el fin de arrojar resultados más exactos. En este trabajo se realizan las pruebas tanto con métodos paramétrico, como con no paramétricos, para comparar las diferencias en estos métodos.

Los resultados, tanto con pruebas paramétricas, como con las no paramétricas, muestran que hay diferencias significativas entre los 4 grupos. Se puede observar que las activaciones que los diferencias están en diferentes regiones del cerebro, lo cual puede llevar a un futuro estudio neuropsicológico de estas regiones y su asociación con cada grupo.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Palabras claves: fMRI, bipolaridad, métodos no paramétricos, Anova, prueba t.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

ABSTRACT

The functional magnetic resonance imaging is the result of the development of new non-invasive technologies for the diagnosis of neurodegenerative diseases, the images are obtained in third dimension but when time is considered, turns the images into fourth dimension. Among mental disorders, bipolarity disorder is one of the most common and persistent mental illness, with up to 7% of the world's population. Bipolar I disorder is a serious illness due to its prevalence in today's world, the symptoms cause disability and it could be very hard to be diagnosed. The brain images for this disorder have been already studied, however, the methods to analyze them are ineffective, costly and complex, so the goal is to explore the use of parametric and non-parametric methods to obtain better results in order to understand better the disease and the effects of its treatment.

In the investigation, the functional magnetic resonance images are processed and analyzed for studying patients with bipolar I disorder. For this purpose, 4 groups of euthymic patients were analyzed. Three groups are made with patients with bipolar disorder, the main difference between these groups is if they are taking lithium, valproic acid or nothing as a treatment; and finally, the control group with patients who do not have the disease. The same experiment was carried out with four groups, where the patient had to memorize related and unrelated words, and then remember them, at intervals of 30 seconds of task time and 30 seconds of rest. Magnetic resonance images were taken during this process. The objective of the work is to determine the brain's activation regions, where there are differences and similarities between the different groups of the experiment.

The analysis procedure needs a first stage of preprocessing where the realignment, coregistration, normalization and smoothing are done. Subsequently, the specification of the model where the conditions of the experiment are represented is designed. This specification of the model is made for each patient individually and for the groups, in order to later carry out the statistical analysis between groups and find similarities or differences. There are many statistical methods for group analysis. Although historically the most used were parametric methods, currently there is a challenge in exploring the use of non-parametric methods in order to give more accurate results. In this work, both parametric and nonparametric methods are tested to compare differences in these methods.

The results with both parametric and nonparametric tests show that there are significant differences between the 4 groups. It can be observed that the activation differences are in different regions of the brain, which may lead to a future neuropsychological study of these regions and their association with each group.

Keywords:

fMRI, bipolar disorder, anova, parametric, non-parametric.

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar según el reconocido doctor Robert L. Leahy, es una enfermedad mental grave, que puede llegar a ser fatal, la cual se caracteriza porque se presentan condiciones como pánico, ansiedad y desordenes de personalidad. Se ha comprobado que las personas que padecen este desorden mental tienden a abusar de sustancias, como las drogas y el alcohol, y a padecer otro tipo de enfermedades como la obesidad que lo único que logra es incrementar el estrés y la gravedad de la misma enfermedad (Leahy, 2007). Según la organización mundial de la salud, se tiene registro de que alrededor de 60 millones de personas en el mundo padecen este desorden mental (“OMS | Trastornos mentales,” 2017). Sin embargo, debido al difícil diagnóstico o la posible limitación de las personas para acceder a servicios médicos esta cifra podría ser mucho mayor.

El diagnóstico del trastorno bipolar se basa en la subjetividad del experto, ya que para diagnosticarse se evalúan los síntomas o episodios depresivos de la persona, la duración de estos episodios, si existen ideas suicidas u homicidas, las consecuencias de los cambios de humor en diferentes ámbitos como el laboral y el familiar, el abuso de sustancias como el alcohol o drogas alucinógenas, los diferentes trastornos que puede presentar la persona, los medicamentos administrados y la historia familiar del paciente (McCormick, Murray, & McNew, 2015). Dado que estos indicadores pueden ser mal interpretados o como se mencionó anteriormente, son a consideración del experto, se requieren indicadores más objetivos y fiables para el diagnóstico del trastorno bipolar, ya que en muchos de los casos los pacientes no buscan o tienen la posibilidad de acceder a una segunda opinión para ratificar el diagnóstico.

Teniendo en cuenta la investigación de Robert Kohn, América Latina a medida que crece poblacionalmente también está creciendo la prevalencia de enfermedades mentales, entre ellas la bipolaridad, la depresión, el abuso o dependencia del alcohol, etc. Según la medición de un indicador en el que se evalúa la proporción de personas diagnosticadas que reciben tratamiento y las que no, se puede concluir que estas enfermedades en la región no están siendo debidamente tratadas. Esta problemática podría suponer una carga sanitaria muy elevada para Latinoamérica, en donde cada vez más personas son propensas a desarrollar algún tipo de enfermedad mental y por ello la atención a la salud mental debe tener mayor relevancia, como en otros países del mundo (Kohn et al., 2005).

Se requiere de la profundización y el análisis complementario de datos imagenológicos que se refieren al trastorno bipolar tipo I, los cuales fueron obtenidos durante la ejecución de un proyecto inicial realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, representada por el Dr. Carlos Alberto Palacio, decano de la institución y que igualmente fue investigador principal del proyecto mencionado, y que para llevarlo a cabo se cuenta con la autorización formal de la Clínica las Américas.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

En el contexto del proyecto mencionado se obtuvieron datos que se realizaron en el pasado, a través de una serie de pruebas con casi 50 personas, divididos en cuatro grupos:

1. Personas que padece de la enfermedad trastorno bipolar tipo I medicado con Carbonato De Litio,
2. Personas que padece de la enfermedad trastorno bipolar tipo I medicado con Ácido Valproico,
3. Personas que padece de la enfermedad trastorno bipolar tipo I, pero que no toman medicamentos,
4. Grupo de control de personas que no padece de la enfermedad trastorno bipolar tipo I.

Cada una de estas pruebas generó una serie de datos imagenológicos. Estos datos servirán como insumo del proyecto aquí propuesto, ya que se requiere ahora de la profundización y el análisis complementario de estos datos. Aunque hoy en día no existen tratamientos definitivos para la cura de este tipo de enfermedades, existen diferentes alternativas y tratamientos que retrasan el avance de la enfermedad y que permiten mejorar la calidad de la vida de los miles de personas que padecen estos trastornos.

Por ende, se requiere de un diagnóstico temprano que se podría apoyar en los datos cerebrales mencionados anteriormente, los cuales, al ser analizados por un método no paramétrico o paramétrico, permite caracterizar mejor, por medio de las zonas de activación del cerebro, la enfermedad y su tratamiento. Con este análisis se puede conocer más sobre una psicopatología que hasta hace algunos años era poco estudiada y que debido a su prevalencia en la población y su difícil diagnóstico, se debe investigar más a fondo con el fin de ofrecer una mejor calidad de vida a las personas que viven la bipolaridad.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

1. PRELIMINARES

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con el desarrollo de las imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI por sus siglas en inglés: Functional magnetic resonance imaging) se ha tratado de caracterizar y entender diferentes enfermedades, entre ellas, la bipolaridad de tipo I; la cual, con el análisis y asociación de diferentes variables se puede validar o no, ciertas hipótesis o un objetivo específico de estudio que puede contribuir al desarrollo del diagnóstico, tratamiento o una posible cura. La búsqueda de hallazgos de cambio de intensidad en la señal de dependencia del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD) todavía es una incógnita (Stocco, 2014).

Los diferentes avances tecnológicos en la medicina, y a su vez, en los equipos necesarios para estudiar el cerebro, ha permitido profundizar en temas en los que hace algunos años se desconocía por completo, como el estudio de las funciones neurológicas, lo que ha permitido realizar investigaciones de fMRI con diferentes paradigmas o pruebas dentro del escáner, ya sean motoras, de lenguaje, visual y/o auditivo; permitiendo a los expertos en el área de la salud, ubicar posibles lesiones o deficiencias cerebrales del paciente. Esto quiere decir, que la técnica de las imágenes por resonancia magnética funcional, es la única técnica que permite evaluar procesos neuronales en estados mínimos de conciencia por ende una herramienta indispensable si se quiere entender las enfermedades mentales como la bipolaridad de tipo I (Cesar A. Hernández, Oswin Humberto Caicedo Martínez, 2012).

Los resultados arrojados después de la realización de las diferentes pruebas funcionales a diferentes grupos de pacientes, deben ser analizados estadísticamente para obtener conclusiones sobre lo que se está investigando, sin embargo, aún se sigue en la búsqueda de métodos no paramétricos y paramétricos más verídicos, ya que los existentes actualmente, pueden llegar a ser ineficientes, complejos y costosos, ya que al arrojar falsos positivos, es difícil determinar la significancia de los resultados, y sería un desperdicio debido a los altos costos que existen para realizar las pruebas fMRI (Eklund, Nichols, & Knutsson, 2016).

1.2 OBJETIVOS DEL PROYECTO

1.2.1 Objetivo General

Desarrollar un método para el preprocesamiento y análisis de imágenes cerebrales mediante un modelo computacional no paramétrico para caracterizar neuro-cognitivamente y neuro-funcionalmente a pacientes con trastorno bipolar tipo I.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Preprocesar las imágenes cerebrales para eliminar ruido en las mismas, estandarizar el formato en el que son almacenadas y normalizarlas a un mismo tamaño y forma.
- Implementar un modelo computacional no paramétrico que permita comparar las zonas de activación del cerebro con la intensidad en la señal de dependencia del nivel de oxígeno en la sangre entre los grupos del experimento.
- Identificar y visualizar las zonas comunes de activación del cerebro entre los pacientes de los diferentes grupos del experimento.

1.3 MARCO DE REFERENCIA

1.3.1 MARCO TEÓRICO

El conjunto de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) es una de las herramientas más importantes en la investigación en el área de neurociencias, ya que permite identificar las zonas de activación cerebral en intervalos de tiempo (usualmente 2 segundos) de los pacientes mientras realizan diferentes actividades dentro del escáner. Cabe resaltar que el escáner no obtiene directamente las zonas de activación del cerebro, sino midiendo la intensidad en la señal de dependencia del nivel de oxígeno en la sangre, más conocida como señal BOLD, la cual hace referencia a la cantidad de sangre oxigenada presente en cada lugar del cerebro (Stocco, 2014).

El resultado de esta prueba no invasiva es una imagen que puede estar en diferentes formatos, uno de ellos es DICOM, cuyas siglas en español es 'Imágenes digitales y comunicaciones en medicina', fue desarrollada en 1993 y actualmente es un estándar para muchos equipos médicos fabricados por grandes compañías como Siemens, Philips entre otras; pero a pesar de ser un estándar y tener las ventaja poseer interoperabilidad entre hardware, se dificultaba la manipulación de los datos y el procesamiento de imágenes ya que no fue desarrollado para este fin. Dada esta dificultad y los esfuerzos por mejorar el formato ANALYZE, que se usaba hasta entonces, surgió en el año 2000 y sigue usando en la actualidad, el formato NIFTI, el cual permite una mejor manipulación y análisis de las imágenes, así como almacenar información extra como parámetros, el diseño experimental etc. dentro del mismo archivo (Whitcher, Schmid, & Thornton, 2011).

Este método de usar fMRI para analizar y caracterizar enfermedades, se ha vuelto popular desde hace unos 20 años aproximadamente, sin embargo, a pesar de haber más de 40000 publicaciones en PubMed en esta área, la validación de los métodos estadísticos usados en este tipo de estudios rara vez se han hecho con imágenes reales, sino con simulaciones. En los últimos años este campo de estudio comenzó a tomar relevancia y se han liberado espacios en donde se comparten imágenes reales para que cualquier persona en el mundo

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

pueda hacer sus propios estudios, ya que uno de los grandes limitantes es el costo (Eklund et al., 2016).

El proceso de análisis de grupos de imágenes de un experimento lleva, además del preprocesamiento, un análisis estadístico paramétrico o no paramétrico, es decir que los datos se ajustan o no a una distribución normal, de los grupos. A partir del diseño del experimento, según el problema que se esté analizando, se obtienen las imágenes de los pacientes, que luego de ser procesadas, es decir luego de reducir el ruido de la imagen, suavizarla y estandarizarla en el volumen, deben ser analizadas para llegar a obtener las regiones de activación. Normalmente se trata de probar una hipótesis específica, donde se busque diferencias y semejanzas entre los distintos grupos del experimento (Eklund et al., 2016).

Existen dos técnicas para detectar las zonas activas: voxelwise y clusterwise. La primera se basa en buscar estas activaciones voxel a voxel, es decir la porción más pequeña de cerebro en donde se puede detectar activación, lo que puede dar ciertos puntos de activación aislados. La segunda busca grupos de voxel activados, lo que da zonas más precisas en lugar de voxel activados lejanamente que pueden ser considerados ruido. Es por lo que se dice que el proceso de clusterwise es más exacto que el voxelwise. Sin embargo si se desea usar la técnica voxelwise, esta funciona bien con la estadística paramétrica, a diferencia, de la clusterwise (Eklund et al., 2016).

Actualmente existen diferentes herramientas o software especializados para realizar este tipo de análisis cerebrales con el fin de encontrar patrones o sacar conclusiones sobre las enfermedades y comportamientos del cerebro humano, entre ellas están:

1. SPM

SPM (por sus siglas en inglés, *Statistical Parametric Mapping*) fue el primer software que tuvo una gran acogida siendo distribuido sin ningún tipo de licencia para el análisis fMRI, fue desarrollado por Karl Friston y sus colegas del laboratorio especializado de la University College London para el análisis de imágenes funcionales. Comenzó en la década de los 90's siendo únicamente para el análisis de PET, el cual es otro tipo de dato obtenido de los escáneres MRI, sin embargo, después fue adaptado para fMRI, y hoy lo posiciona como uno de los software más populares y usados en este campo de estudio. SPM está programado en MATLAB lo que hace que sea un código relativamente fácil de ser leído y ejecutado, ya que está disponible en la mayoría de los computadores y/o sistemas operativos y su modularidad permite usar ciertas funciones, aunque no se esté realizando todo el análisis con SPM ya que uno de los limitantes son sus herramientas de visualización (Poldrack, 2011).

2. FSL

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

FSL (por sus siglas en inglés, *fMRI Software Library*) fue creado por Stephen Smith y sus colegas de la universidad de Oxford, siendo lanzado al público en el año 2000, y desde entonces ha ganado cierta popularidad por sus innovadoras técnicas, además de tener una poderosa herramienta para la visualización de estas imágenes llamada FSLView, que permite la anidación visual con atlas de probabilidad e incluso ver las series de tiempo de las imágenes, entre otras ventajas, que hacen lucir atractivo este software para este tipo de estudios (Poldrack, 2011).

3. AFNI

AFNI(*Analysis of Functional NeuroImages*) fue creado por Robert Cox y sus colegas, inicialmente en el Medical College of Wisconsin y posteriormente en el National Institutes of Mental Health. Desarrollado cuando fMRI estaba en sus primeros pasos, AFNI a pesar de no ser ampliamente usado y de históricamente tener herramientas menos sofisticadas que SPM o FSL, en los últimos años su integración con el R Statistical package ha permitido el uso de modelos más sofisticados que se encuentran en este software estadístico, el cual es similar a MATLAB (Poldrack, 2011).

4. OTROS

Otro software relevante es BrainVoyager, el cual fue desarrollado por Rainer Goebel y sus colegas del Brain Innovation, siendo uno de los paquetes de mayor comercialización y es conocido por su fácil uso a través de su interfaz gráfica. Por otro lado está FreeSurfer, desarrollado por Bruce Fischl y sus colegas del Massachusetts General Hospital, el cual propiamente no es un paquete sino un generador de modelos que son usados para alinear las imágenes entre sujetos, siendo más acertado que los modelos basados en el volumen para el alineamiento (Poldrack, 2011).

Teniendo en cuenta la disponibilidad de herramientas como la fMRI, se puede profundizar e investigar sobre diferentes enfermedades, como la bipolaridad, la cual según el Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH en sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América, es una enfermedad maniacodepresiva que causa cambios inusuales en el estado de ánimo, en la energía, en el nivel de actividad y la dificultad para realizar tareas cotidianas. Específicamente, el tipo I de esta enfermedad está caracterizado por episodios maniacos que duran por lo menos 7 días o incluso que requieren atención médica inmediata; y a su vez ocurren episodios depresivos que usualmente duran dos semanas, pero se pueden existir episodios mixtos donde ocurren ambos episodios al mismo tiempo (“NIMH » Bipolar Disorder,” 2018).

Este desorden mental se caracteriza por periodos en donde se presentan episodios graves de manía o menos severos de hipomanía, los cuales se refieren a momentos de extrema excitación y energía, y por periodos depresivos en donde la persona se siente triste, sin esperanza y con un bajo estado de ánimo. Los síntomas o señales que pueden alertar de que se tiene la enfermedad o que se está produciendo, ya que puede ser desarrollada en

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

cualquier persona, son cambios en los patrones de sueño, emociones intensas y comportamientos inusuales; en donde dependiendo si es un episodio maniaco la persona siente que tiene mucha energía, es más activo que nunca, piensan que pueden hacer varias cosas a la vez, problema de sueño entre otros, mientras que si es un episodio depresivo tiende a olvidar fácilmente las cosas, es menos activo, piensa en el suicidio, se siente vacío entre otros. (“NIMH » Bipolar Disorder,” 2018)

El diagnóstico convencional de este trastorno mental puede llevar a un tratamiento efectivo de la enfermedad, que puede mejorar la calidad de vida y la productividad de las personas. Sin embargo, debido al difícil diagnóstico es necesario que el profesional de la salud tenga experiencia con este tipo de casos porque de otra manera puede ser confundida con una depresión grave, ya que usualmente el paciente tiende a buscar ayuda cuando tiene periodos de depresión y los síntomas que presenta son similares a otro tipo de enfermedades enmarcadas en esta clasificación. Otro indicador de la enfermedad es que los sujetos tienen un mayor riesgo de sufrir de tiroides, migraña, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad entre otras (“NIMH » Bipolar Disorder,” 2018).

Una vez realizado el diagnóstico, existen diferentes herramientas para evaluar y detectar la gravedad de los síntomas depresivos en una persona, una de ellas es la Escala de depresión de Hamilton, publicada en 1960 por Max Hamilton, esta herramienta permite valorar el estado del paciente y los posibles efectos que puedan tener los tratamientos. Consiste en puntuar 22 factores entre 0 y 4, algunos de estos factores son: si existen sentimientos de culpa, pensamientos suicidas, entre otros; al terminar la prueba se suman todos los puntos y los pesos de cada factor para dar un puntaje final que se establece en una categoría: entre 0 y 7 puntos el paciente no presenta depresión, 8-13 presenta una depresión ligera, 14-18 depresión moderada, 19-22 una severa y más de 23 hasta 54 que es el puntaje máximo, representa una depresión muy severa con riesgo de suicidio (Oscar Castellero Mimenza, 2018). Cabe resaltar que esta escala no está diseñada para el diagnóstico sino para evaluar el estado de depresión del paciente o si se encuentra eutímico.

Al igual que la escala de Hamilton para la depresión, existe la escala de manía de Bech-Rafaelsen, la cual ha sido usada para medir la eficacia de los tratamientos para el trastorno bipolar. Esta prueba tiene 11 factores para evaluar la severidad de la manía de un paciente en esta escala: por debajo de 15 indica hipomanía, 20 es una manía moderada y 28 indica una severa manía; distintos estudios realizados han logrado comprobar la validez de esta escala debido a los distintos estudios realizados en diferentes países que proveen información sobre la efectividad de los tratamientos actuales para la manía, como lo es el litio en el corto plazo (Bech, 2002).

Actualmente existen diferentes tratamientos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con el trastorno afectivo bipolar, entre ellos se encuentran tratamientos psicológicos y con el uso de medicamentos, como el Litio y el ácido valproico. El ácido valproico se usa para tratar la manía en personas con bipolaridad, es comúnmente denominado como un estabilizador del estado de ánimo ya que pertenece a una clase de medicamentos llamados anticonvulsivos (MedlinePlus.gov, 2017). El litio a su vez se usa para tratar y prevenir los

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

episodios de manía en personas bipolares y específicamente se encuentra en una clase de medicamentos llamados agentes anti maniacos y su funcionamiento radica en reducir la actividad anormal del cerebro (MedlinePlus.gov, 2017).

Modelo lineal generalizado

Mediante el modelo lineal generalizado (GLM por sus siglas en inglés significa: *Generalized Linear Model*) se define la matriz de los datos de las imágenes fMRI en SPM y su funcionalidad radica en poder expresar cuantitativamente relaciones entre un conjunto de variables; las variables o componentes básicos del GLM son: una componente aleatoria (Y) que identifica la variable respuesta y la distribución de probabilidad, un componente sistemático que especifica las variables independientes o predictoras (X_j) utilizadas en una función lineal de predicción y por último la función del valor esperado de Y, $\mu = E(Y)$, como una combinación lineal de las variables predictoras (uc3m, 2018). Entre las pruebas que se pueden realizar con el GLM, están:

- **ANOVA:**

También conocido como análisis de varianza, es una prueba de hipótesis de que las medias de dos o más poblaciones son iguales. Esta prueba puede evaluar uno o incluso más factores comparando las medias de la población; la hipótesis nula establece que todas las medias son iguales mientras que la hipótesis alternativa establece que por lo menos una es diferente. A pesar de que la ANOVA requieren datos que sigan una distribución normal, es decir es una prueba paramétrica, sin embargo si este supuesto de normalidad no se cumple la prueba continua funcionando bastante bien a menos que existan distribuciones con varios valores atípicos o con varianzas muy diferentes. Este problema se puede corregir realizando un preprocesamiento previo a los datos (Minitab, 2017).

- **One sample T-Test o Prueba t para muestra única:**

Es un procedimiento estadístico usado para determinar a partir de una muestra si es posible aceptar o no sí la media de la población es un valor determinado. Existen dos tipos de hipótesis para este tipo de prueba, la prueba nula y la prueba alternativa; la hipótesis alternativa asume que existen ciertas diferencias entre la media verdadera (μ) y el valor a comparar (m_0), mientras que la hipótesis nula asume que no existen diferencias. El propósito de la prueba t para una muestra única, es determinar si la hipótesis nula debe ser rechazada, dada la muestra. Para la hipótesis alternativa se puede asumir diferentes opciones dependiendo lo que se está buscando, si el objetivo es medir las diferencias, sin importar la dirección, se usa la hipótesis de dos colas en donde se analiza sí la diferencia entre la muestra y el valor a comparar es significativa, se usa una hipótesis de cola superior e inferior, y si la $(\mu) > (m_0)$ se usa una cola superior y viceversa; mientras que la hipótesis nula permanece igual (Statistics Solutions, 2018).

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Para este tipo de pruebas se tienen que tener en cuenta ciertos supuestos, siendo un método paramétrico, existen 4 supuestos principales : la variable dependiente debe ser continua, las observaciones deben ser independientes una de las otras, la variable dependiente debe estar distribuida normalmente aproximadamente y la variable dependiente no puede tener ningún valor atípico (Statistics Solutions, 2018).

Por último, para interpretar los resultados, se debe tener en cuenta la significancia, la cual se determina con el p-value, que representa la probabilidad de observar los resultados de la prueba bajo la hipótesis nula, cuanto menor sea el valor p, menor es la probabilidad de obtener un resultado como el que se tiene si la hipótesis nula era cierta. Un p-value bajo representa un menor soporte para la hipótesis nula sin descartar que la hipótesis nula pueda llegar a ser cierta. El valor de corte para determinar la significancia depende del estudio y la pregunta que se plantea resolver pero generalmente se utiliza un 0.5 o menos, es decir que la probabilidad del 5% o menos de obtener un resultado como el que se observó en la hipótesis nula si era cierta (Statistics Solutions, 2018).

- **Two sample T-Test o Prueba T para muestras independientes:**

Esta prueba compara las medias de dos grupos, con el fin de analizar si hay diferencias significativas entre los dos grupos o no. La hipótesis nula sería que las medias de ambos grupos son iguales, y al igual que la prueba One sample t-test dependiendo de lo que se busque se plantean las hipótesis alternativas, las más comunes son: las medias de ambos grupos son diferentes, la media de un grupo es mayor que la otra y viceversa. Cabe resaltar que esta prueba también realiza ciertos supuestos como : los datos deben ser continuos, deben seguir una distribución normal, las varianzas de ambas poblaciones deben ser iguales, las dos muestras deben ser independientes y por último ambas muestras son aleatorias de cada grupo respectivo, suponiendo que fueron seleccionados con la misma probabilidad de haber seleccionado otro (NCSS & LLC, 2018).

- **Interferencia estadística o estimación**

El objetivo de la interferencia estadística o estimación de parámetros es tomar decisiones en base a los datos cuando existe cierta incertidumbre por ruido. La interferencia estadística de imágenes fMRI desde una perspectiva más amplia, no es diferente del análisis en otros tipos de datos; sin embargo por la diferencia de la estructura en los datos se deben tener en cuenta ciertas características que permite realizar este procedimiento (Poldrack, 2011).

La estimación clásica es el principal acercamiento usado para el análisis fMRI, en donde se tiene una hipótesis nula que típicamente es la afirmación sobre un parámetro que representa una característica de la población que se está estudiando. Las hipótesis alternativas corresponden a las hipótesis que se desean probar, teniendo en cuenta el valor arrojado por la prueba estadística que se haya implementado, por ende, el valor P expresa la evidencia en contra de la hipótesis nula para cualquier tipo de prueba estadística. Cabe resaltar que el valor P no es la probabilidad de que la hipótesis nula sea verdadera dados los datos y el valor P solo puede ser usado para refutar la hipótesis nula por eso no puede

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

ser usada como evidencia para demostrar la veracidad de la hipótesis nula, por esta razón siempre se comienza asumiendo la veracidad de esta hipótesis (Poldrack, 2011).

Por otro lado, la inferencia bayesiana ha venido ganando popularidad, ya que se basa en el uso del teorema de Bayes que se basa en el uso de probabilidades condicionales. Existen diferencias fundamentales entre la inferencia clásica y la bayesiana; mientras que la clásica es una inferencia basada en la frecuencia de los eventos, la bayesiana se basa en la aleatoriedad del parámetro (Poldrack, 2011). Sin embargo, a pesar de que el método bayesiano ha ganado popularidad y validez, el clásico sigue siendo la aproximación comúnmente más aceptada, que a pesar de ser un poco 'torpe' para responder a problemáticas reales, sigue siendo válido a diferencia de la inferencia bayesiana la cual no se recomienda para temas críticos en donde se involucre la seguridad o la salud de las personas (Consulting Egerton, 2015).

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

1.3.2 ANTECEDENTES

La bipolaridad y otras enfermedades mentales debido a su naturaleza ausente de síntomas o causas visibles, como si ocurre en otro tipo de enfermedades, son desconocidas y con el desarrollo de nuevas tecnologías se ha buscado entender mejor estos padecimientos, en estos esfuerzos por caracterizar la enfermedad resaltan diversos estudios que aportan conocimiento en esta área, como un estudio realizado en el 2016 en el que se usaron imágenes cerebrales y se contaron con dos grupos de pacientes bipolares con la diferencia que uno de estos grupos eran pacientes que tuvieron un intento de suicidio ; el resultado de este estudio arrojó que los pacientes bipolares que tuvieron un intento de suicidio presentan menor volumen de materia gris y disminución de la conectividad estructural, pudiéndose concluir que entre los intentos de suicidio, la reducción de conectividad funcional puede estar asociada con la severidad de la ideación suicida y el intento de letalidad (Johnston et al., 2017).

En otro estudio realizado en China, en donde se evaluaron a 100 personas bipolares en fase eutímica, es decir en una fase sin episodios maníacos o depresivos, se buscaba encontrar la relación entre las funciones cognitivas y la calidad de vida de las personas y los resultados comprobaron la hipótesis, concluyendo que esta enfermedad influye significativamente en la calidad de vida de quienes la padecen, sin embargo, con un tratamiento de mejoramiento cognitivo podría ayudar a mejorar su calidad de vida (Xiao, Gao, Zhang, Chen, & Sun, 2016).

Para realizar la investigación anterior, se tuvo como condición que los pacientes a los que se les realizó la prueba no podían presentar efectos secundarios a causa de los medicamentos para controlar el desorden bipolar; estos fueron caracterizados como bipolares siguiendo el criterio de la quinta edición del “Manual estadístico y de diagnóstico de los trastornos mentales”. Por otro lado, para identificar su estado eutímico, se usó la escala de depresión de Hamilton y la escala de manía de Bech-Rafaelsen, teniendo como condición que el puntaje de cada paciente debía ser menor a 8 y menor a 6 respectivamente. Por último, para identificar la calidad de vida de las personas, se tuvieron en cuenta distintos factores como el estado físico, sus relaciones sociales, sus finanzas, autoestima, independencia, calidad del sueño, entre otros (Xiao et al., 2016).

A miles de kilómetros de distancia a su vez en España, en el 2016, se llevaba a cabo una investigación con 33 pacientes bipolares en fase eutímica con memoria en buen estado y 28 pacientes bipolares en fase eutímica, pero con un deterioro significativo en la memoria determinado por resultados en test psicológicos. Se analizaron las fMRI por medio de métodos paramétricos y no paramétricos, basándose en un estudio anterior para la esquizofrenia, lograron concluir que no existen diferencias en el volumen de la materia gris de ambos grupos del experimento, es decir que el deterioro de la memoria de los pacientes bipolares en fase eutímica no está relacionado con la anormalidad estructural del cerebro,

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

pero sí hubo alguna evidencia de asociación con la función prefrontal alterada (Alonso-Lana et al., 2016).

Para examinar la estructura del cerebro, es decir la materia gris, se usó FSL, en donde se extrajeron las imágenes estructurales para posteriormente normalizarlas con un cerebro estándar y por último las imágenes segmentadas, aplicarles un kernel gaussiano para realizar el suavizado. Una vez realizado el procesamiento inicial de las imágenes, las comparaciones entre grupos se realizó usando métodos no paramétricos basados en la permutación llamado TFCE (“Threshold-Free Cluster Enhancement”), el cual permite encontrar clúster sin la necesidad de haber definido una formación inicial de clúster (Alonso-Lana et al., 2016).

Teniendo en cuenta que se tiene que examinar la relación entre la presencia de impedimentos cognitivos, la estructura y función del cerebro; se llevaron a cabo dos comparaciones usando una estrategia que se había usado previamente para la esquizofrenia. Primero se contrastó el grupo cognitivamente saludable con el grupo de control, para obtener una medida de los cambios en la funcionalidad o estructura del cerebro de los pacientes bipolares sin impedimentos cognitivos; posteriormente se contrastó el grupo de los pacientes cognitivamente preservados y los pacientes con impedimentos cognitivos. Los resultados indican que la estructura del cerebro no está relacionada con las capacidades cognitivas de las personas con bipolaridad, sin embargo se tiene como supuestos que los pacientes escogidos como cognitivamente preservados no fueron sometidos a controles de salud para validar su condición (Alonso-Lana et al., 2016).

Un estudio reciente del instituto Nacional de Salud Mental, en Washington DC, EE. UU. Se llevó a cabo una investigación que tenía como fin caracterizar el comportamiento y analizar la relación entre los pacientes con desorden bipolar y sus tiempos de reacción (ISVRT por sus siglas en inglés, *Intrasubject variability in reaction time*) para mejorar y facilitar el diagnóstico, prevención e incluso predicción de bipolaridad en una persona. Existen evidencias que necesitan ser corroboradas, de que un alto ISVRT o tiempo de respuesta podría ser determinante a la hora de evaluar si un paciente presenta un trastorno bipolar o no, sin embargo los estudios de esta variable en relación a la bipolaridad han sido nulos, ya que este Endo fenotipo ha sido principal estudiado para el déficit de atención e hiperactividad (Pagliaccio et al., 2017).

Se tuvieron en cuenta 3 grupos a examinar, el primero pacientes con trastorno bipolar, pacientes con riesgo de bipolaridad, es decir familiares de primer grado diagnosticados y pacientes con poco riesgo de presentar la enfermedad mental; en total 121 sujetos realizaron la prueba, sin embargo, debido a los excesivos movimientos del paciente, la muestra final fueron 106 participantes de los cuales 53 eran pacientes sanos, 29 con riesgo de TAB y 24 con TAB. Después del estudio en el que se realizaron distintas pruebas estadísticas para analizar fMRI se encontró que los pacientes bipolares y los pacientes con riesgo de bipolaridad mostraron un alto nivel de tiempo de reacción, por lo que este resultado puede confirmar la hipótesis de que el ISVRT podría ser un Endo fenotipo que permitiría caracterizar la enfermedad, pero esta hipótesis solo se pudo comprobar en ciertas áreas del cerebro y debido a la falta de suficientes pacientes bipolares diagnosticados pero

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

sin usar tratamiento, se tuvo una variable sin considerar, el posible efecto que pueden tener los medicamentos para los tiempos de reacción de un paciente (Pagliaccio et al., 2017).

Teniendo en cuenta estas investigaciones realizadas anteriormente, se puede tener una base técnica y teórica para aportar conocimiento significativo en el entendimiento de la bipolaridad de tipo I, ya que con los resultados presentados en el pasado se puede concluir que este trastorno afecta la calidad de vida y la funcionalidad del cerebro, pero también que se puede abordar mucho más a fondo debido al vacío que aún existe en la caracterización de este desorden mental.

2. METODOLOGÍA

El procedimiento por seguir en este proyecto de investigación consta de diferentes fases y dentro de estas, unas etapas o pasos a seguir para cumplir los objetivos que fueron descritos anteriormente; son 3 fases: la inicial, la de desarrollo y la de conclusiones. Hay que tener en cuenta que el desarrollo de estas fases no es lineal, es decir, que no tienen un orden específico o que la terminación de una etapa significó el inicio de la siguiente.

En la fase inicial se realizó la contextualización y entendimiento técnico y teórico, es decir, se investigó revisando literatura y hablando con expertos del área de la neurología, acerca de la bipolaridad de tipo I, el funcionamiento del cerebro, el tratamiento y diagnóstico de la enfermedad, la realización de la resonancia magnética funcional y las pruebas psicotécnicas que se realizan para obtenerlas, entre otros conceptos del área de la salud para tener fundamentos teóricos para después realizar el estudio; el cual se realizará en los entornos de desarrollo y librerías que se adecuen a las necesidades de la investigación según la recopilación de anteriores investigaciones para determinar las ventajas y desventajas de cada forma de implementar la solución y así, basado en el criterio y experticia de los investigadores de este proyecto se escogerá el lenguaje de programación, entorno de desarrollo y librerías a usar, entre estos los más viables para trabajar son R (The R Foundation, 2017) y Matlab (The MathWorks, 2017), debido a que son lenguajes orientados a la estadística y tienen varias librerías para el tratamiento de imágenes cerebrales funcionales, como lo son SPM, FSL, entre otras.

Se escogió Matlab para usar la librería SPM (por sus siglas en inglés, *Statistical Parametric Mapping*), desarrollado por el "Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, departamento que es parte de University College London en el Reino Unido. La razón de usar esta herramienta radica en que está respaldada y continúa siendo mejorado por las organizaciones mencionadas anteriormente. Sin embargo, como su nombre lo indica es un software paramétrico, por lo que usaremos SnPM (*Statistical NonParametric Mapping*) del departamento de estadística de University of Warwick y desarrollado como una herramienta para SPM, que se basa en la permutación o aleatorización de los datos del GLM y usando pseudo pruebas T para observaciones independientes (Nichols Tom, 2018)

Aunque FSL hubiese sido la primera opción para realizar un primer acercamiento en este tipo de estudios, debido a sus técnicas innovadoras, la posibilidad de procesar en paralelo para agilizar los tiempos de espera, sus opciones de visualización, entre otros; se escogió SPM, que sigue siendo el más popular, más usado y ampliamente respaldado por expertos en esta área del conocimiento (Poldrack, 2011), por la facilidad para realizar los pasos de manera independiente, programados en Matlab. Esto da facilidad para la futura comparación de nuevos métodos no paramétricos, pudiendo variar sólo el último paso del proceso mucho más independiente del software.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Estas imágenes fueron obtenidas por la Clínica de las Américas en asociación con la Universidad de Antioquia, mediante un proyecto de investigación en el cual se tuvo en cuenta profesionales en la salud en el área de la neurología y la psicología, para el diseño y aplicación de estas pruebas a los pacientes, quienes están agrupados según su condición médica, ya sea que son pacientes bipolares que no recibían tratamiento para el momento de la prueba, bipolares que recibían como tratamiento ácido valproico, bipolares que recibían litio como tratamiento y por último personas que no habían sido diagnosticadas con trastorno bipolar tipo 1. En total se obtuvieron aproximadamente 50 personas, una muestra considerable de pacientes, que teniendo en cuenta el costo de la realización de este tipo de pruebas, es representativa para este tipo de experimento, sin embargo, cabe resaltar que en esta investigación se tomaron las imágenes realizadas para la prueba de Palabras, que consiste en un periodo de memorización y asociación de palabras comunes para posteriormente evaluar la memoria del paciente a corto plazo de las palabras que se mostraron.

Tabla 1. Pacientes de la investigación

Pacientes	Ácido Valproico	Litio	Bipolares sin tratamiento	Pacientes NO Bipolares
#	1	2	3	12
Identificador	9	5	4	13
	14	7	6	15
	20	8	10	24
	23	11	16	25
	34	18	17	31
	35	26	19	32
	36	27	21	43
	38	28	22	
	42	29	30	
		39	33	
		40	37	
		44	41	

Teniendo en cuenta que las imágenes fMRI fueron obtenidas en diferentes formatos (DICOM y NIFTI 3D/4D) el primer paso consistió en estandarizar las imágenes a formato NIFTI, ya que DICOM es un formato difícil de manejar para realizar análisis estadísticos e incluso puede llegar a no ser interpretado dependiendo del fabricante del escáner MRI de donde se obtuvieron las imágenes; una vez realizado este proceso, todas las imágenes de los pacientes quedaron en el formato NIFTI. Sin embargo, las imágenes quedaron en un formato 3D, es decir que se generaron 120 imágenes NIFTI (los escaneos realizados) y aunque se puede realizar el análisis con este tipo de imágenes, al tener varios pacientes el manejo de tantas imágenes puede llegar a ser tortuoso, por eso existe un formato NIFTI 4D en el cual se agrupan todos los escaneos en una sola imagen (Ashburner et al., 2017).

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Después de tener todas las imágenes en un formato estándar NIFTI 4D, con el fin de estandarizar la programación de los scripts con los que se desarrolló la solución, se le asignó a cada paciente un número del 1 al 44 por el cual sería identificado durante toda la investigación ([Ver Tabla 1](#)). Sin embargo, para no perder la trazabilidad de las imágenes de cada paciente, se creó una hoja de cálculo donde se puede verificar código del paciente, el grupo de la investigación al que pertenece y su número asociado, logrando así facilitar el proceso de obtención de las imágenes de una manera automática por el script.

2.1 PREPROCESAMIENTO

2.1.1 Realineación

Una vez se tiene todo preparado para realizar el preprocesamiento, el primer paso es Realinear las imágenes fMRI, teniendo presente que durante la adquisición de las imágenes en los escáneres MRI, cualquier cambio brusco en la intensidad de la señal BOLD, puede significar un movimiento de la cabeza del paciente, que de no corregirse puede representar un falso positivo de activación cerebral; e incluso los pacientes que cooperan estando totalmente quietos durante la prueba, presentan variaciones milimétricas, por lo que este método estima 6 parámetros de translación y rotación los cuales minimizan la diferencia entre la imagen de referencia (usualmente es la primera) y el resto de imágenes, a través de un proceso de Re muestreo de los datos usando un esquema de interpolación, el cual se efectúa generalmente con una aproximación de primer orden de la serie de Taylor (Friston, Ashburner, Kiebel, Nichols, & Penny, 2007).

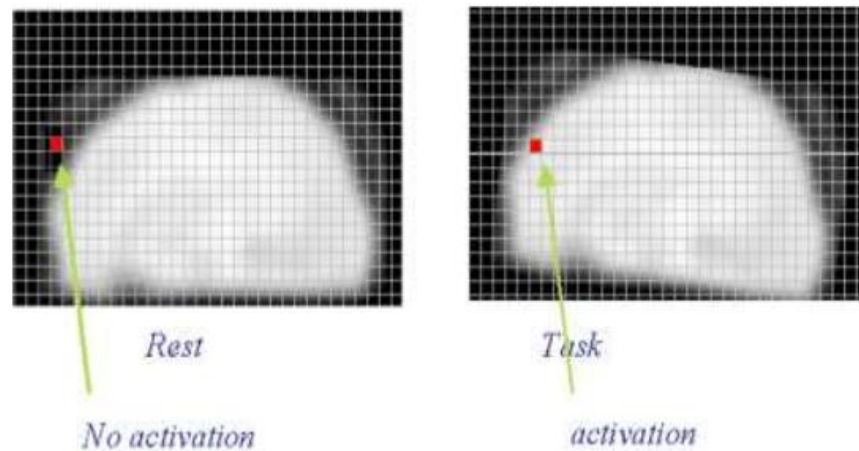
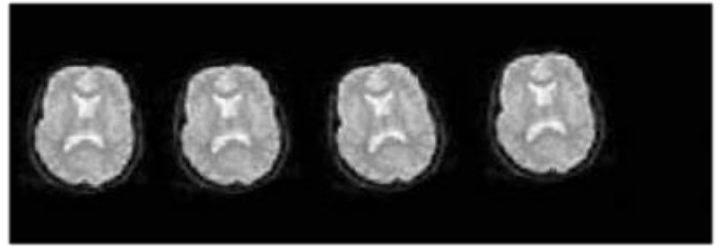


Figura 1. Corrección de movimiento.

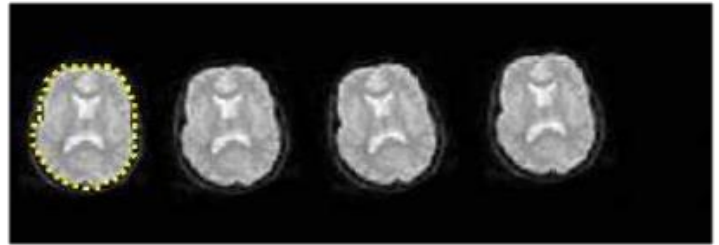
(Joaquín & Buck, 2014)

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

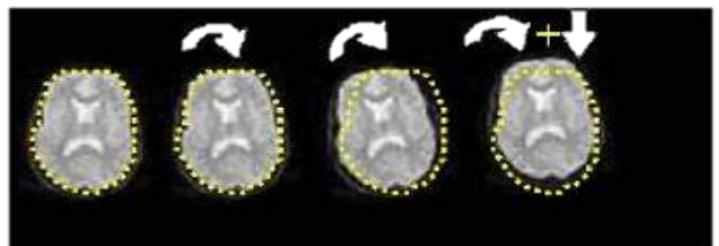
Movimiento de la cabeza



Calcula la posición de la primera imagen



Estima la transformación de los parámetros de rotación y translación con base en la primera imagen



Aplica la transformación a cada imagen

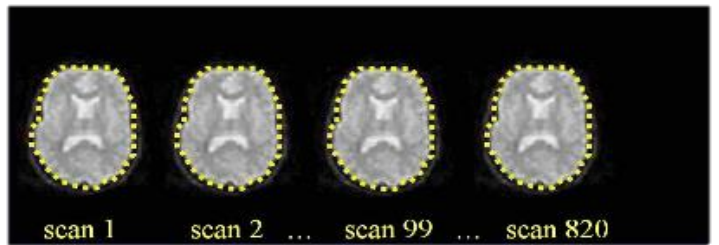


Figura 2. Corrección de movimiento 2.

(Joaquín & Buck, 2014)

2.1.2 Coregistro

Después de realizado el realineamiento, se continua con el preprocesamiento de las imágenes de los pacientes por medio de un método llamado coregistrar por el cual las imágenes funcionales se alinean con las imágenes estructurales que fueron previamente procesadas en el paso anterior, a través del uso de una plantilla.

Este proceso geométrico, es necesario cuando se requieren analizar más de dos imágenes, y al igual que el proceso de realineamiento usa los movimientos de translación y rotación para realizar el ajuste, el cual permite la estandarización de las medidas de las imágenes funcionales para posteriormente ser analizados, siendo este paso indispensable para el análisis ya que permite la corrección de: movimiento de cabeza, las diferencias en la

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

secuencia de obtención de las imágenes y las diferencias de localización cuando se seleccionan regiones de interés (Huhdanpaa et al., 2014).

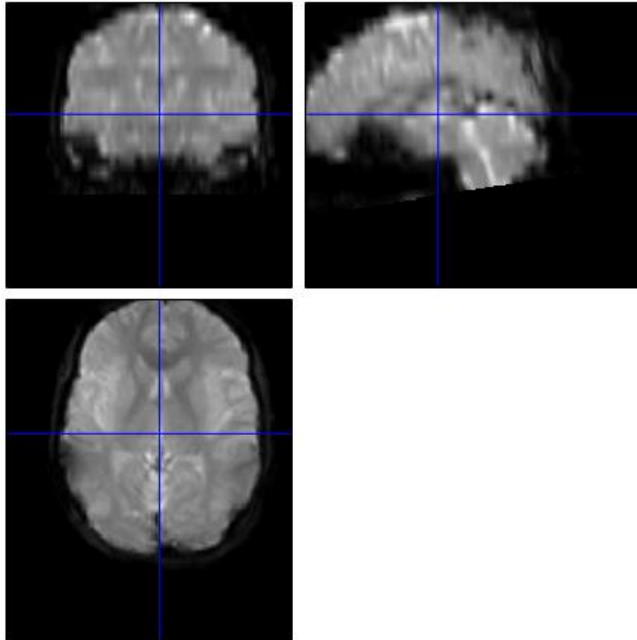


Figura 3. Imagen sin coregistro.

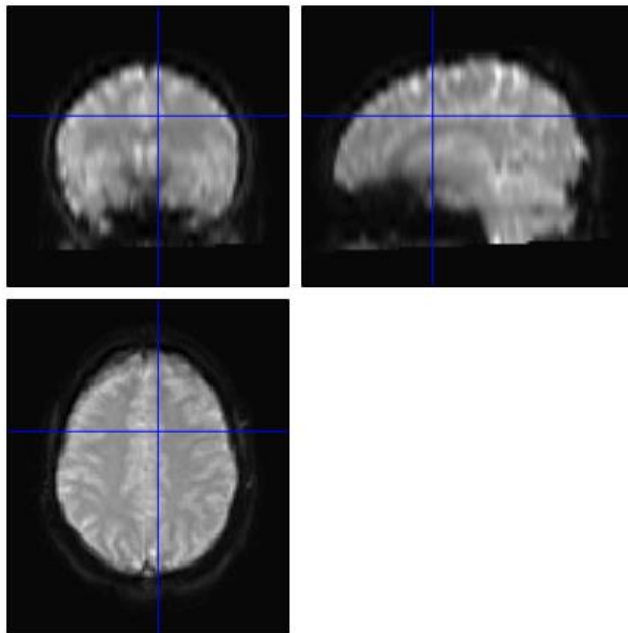


Figura 4. Imagen coregistrada.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

2.1.3 Normalización

La normalización es otro paso del proceso de preprocesamiento. Con el fin de posteriormente realizar análisis entre los diferentes pacientes, los grupos a los que pertenecen y la caracterización individual de cada paciente de la investigación, es necesario establecer una correspondencia entre cada sujeto, ya que hay diferencias anatómicas en los cerebros de las personas ya sea por la estructura como tal o por algún tipo de lesión cerebral, que de no ser corregida puede generar falsos positivos. En este método el cerebro plantilla se alinea con el cerebro de la persona minimizando la diferencia entre ellos, a través de métodos de coincidencia de imágenes (Crinion et al., 2007).

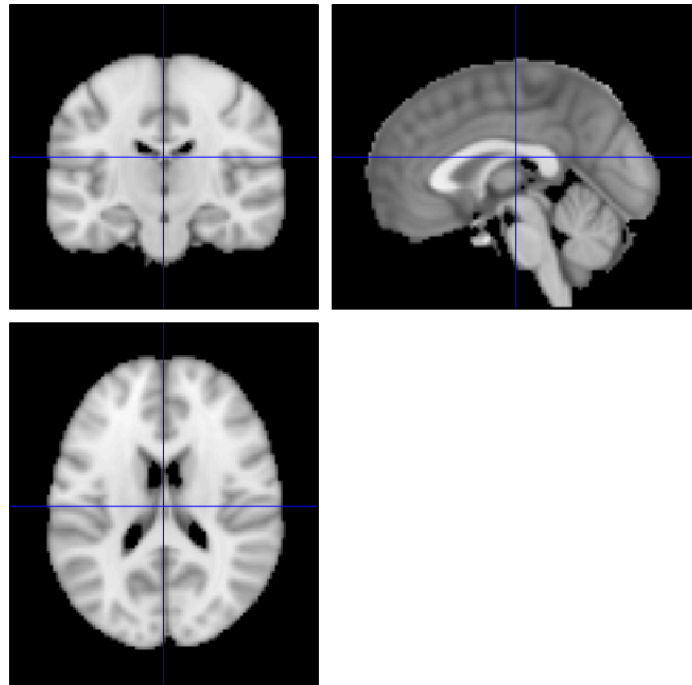


Figura 5. Plantilla: y_MNI152_T1_2mm_brain para Normalización.

2.1.4 Suavizado

Como último paso del preprocesamiento previo al análisis, se realiza el suavizado o el "Smooth" de la imagen, a través de una convolución de los datos de la imagen usando un suavizado gaussiano especificando el ancho. Este proceso puede incrementar la sensibilidad a las señales que se presentan en las imágenes, reducir el ruido y es muy útil al poder eliminar las posibles interferencias que pueden existir funcionalmente y anatómicamente entre pacientes (Mikl et al., 2008). Por tal razón, si se desea reducir las posibles interferencias realizadas en pasos anteriores y se quiere eliminar el ruido para exaltar la señal BOLD, el suavizado es un paso indispensable en esta investigación para detectar y caracterizar a los pacientes por su activación cerebral durante las pruebas realizadas. Los motivos para suavizar las imágenes son:

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

1. Suavizar las imágenes, hace que los datos se acerquen más a una distribución normal y asegura la validez de las pruebas estadísticas paramétricas.
2. Suavizar los datos en uno de las suposiciones de la teoría del campo gaussiana.
3. Para promediar los datos entre sujetos es necesario suavizar las imágenes para que los efectos sean expresados en una escala espacial donde se puede ver homogéneamente la anatomía funcional más que la espacial.
4. Según la medida de la respuesta hemodinámica (BOLD) está entre unos 2-5mm y siguiendo el teorema de filtro adaptado, el suavizado permite optimizar la relación entre la señal y el ruido (Strange & Thesis, n.d.).

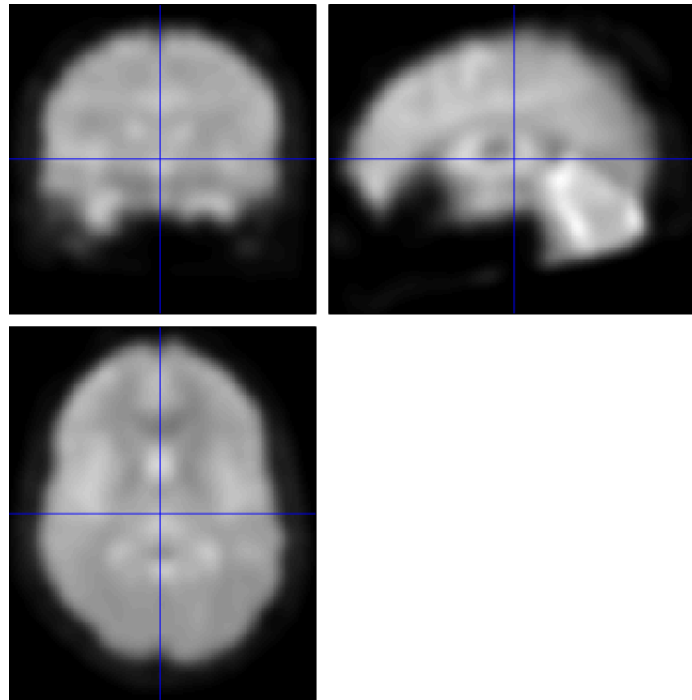


Figura 6. Imagen suavizada.

2.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO FMRI

El objetivo de analizar las imágenes fMRI es identificar cuál es la serie de tiempo a nivel de cada voxel para ver si existen o no cambios de intensidad en la señal BOLD. Para ajustar e identificar este tipo de cambios se usa el Modelo lineal generalizado, donde la señal BOLD

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

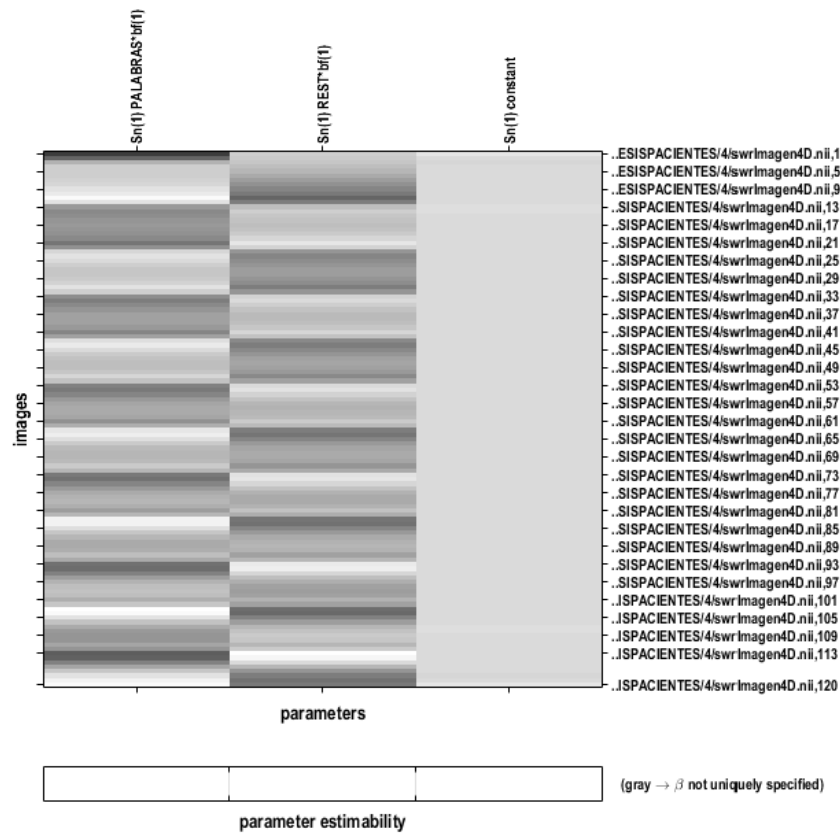
es la variable dependiente y las variables independientes son las que reflejan los tiempos de los estímulos esperados de la señal. Sin embargo para crear este tipo de modelos GML es necesario tener en cuenta que el modelo debe ser el adecuado teniendo en cuenta que la señal BOLD está influenciada por las respuestas fisiológicas de cada paciente, por el ruido de la señal y por otras variaciones en la serie de tiempo de las imágenes fMRI (Poldrack, 2011).

Para el experimento se realiza una matriz que representa el diseño del experimento y la naturaleza de la hipótesis a ser probada. La matriz tiene una fila por cada *scan* o imagen tomada por el MRI realizada, en este caso todas las imágenes obtenidas tuvieron 120 *scan* cada una, por otro lado, el número de columnas está definido por el número de variables o condiciones, que en este caso representan los tiempos en los que estaba activa la prueba y cuando había descanso. Para el análisis de distintos pacientes, se debe tener en cuenta que hay modelos de primer y segundo nivel. El primer nivel es donde se realiza el diseño de experimento y se presentan los casos de estudio de cada paciente de manera independiente. Posteriormente, para el segundo nivel se obtienen las imágenes contraste resultantes del primer nivel y se usan los modelos para el análisis de grupos, entre ellas están la prueba one sample t test, two sample t test, entre otras. Esta forma de realizar el experimento se le conoce como un análisis de Efectos aleatorios (*Random-Effects Analysis*) o propiamente un análisis de efectos mixtos (*Mixed-effects analysis*) (Ashburner et al., 2017).

○ **Primer nivel**

Para realizar el primer nivel se seleccionaron las imágenes suavizadas, obtenidas anteriormente para cada paciente, y se estableció el diseño de la matriz del experimento. Este experimento consiste en una prueba de 6 minutos en donde existen intervalos de 30 segundos que consiste en etapas de palabras, en esta etapa del cerebro los pacientes recordaban las palabras que se les iba mostrando y la otra etapa es la de descanso. Para describir estas etapas en la matriz del experimento, se establecieron dos condiciones o dos columnas, llamadas 'PALABRAS' y 'REST', y las filas son las diferentes imágenes (120) de cada paciente. El resultado de este procedimiento es una matriz SPM para cada uno de los pacientes.

Statistical analysis: Design



Design description...

Basis functions : hrf
 Number of sessions : 1
 Trials per session : 2
 Interscan interval : 3.00 (s)
 High pass Filter : [min] Cutoff: 60 (s)
 Global calculation : mean voxel value
 Grand mean scaling : session specific
 Global normalisation : None

Figura 7. Matriz diseño experimento.

Una vez establecida la matriz, los parámetros de esta se deben estimar usando una estimación clásica o una estimación bayesiana, siendo recomendada para este caso la interferencia clásica debido a que, como se mencionó en el marco teórico, la interferencia bayesiana es riesgosa para temas que involucren la salud o la seguridad de las personas; además que la estimación bayesiana es recomendada para evaluar casos de estudio puntuales debido a los recursos de tiempo y computacionales son muy elevados.

Ahora, se pueden establecer los contrastes con los que se analizaran las condiciones:

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

- 1 1: para establecer el efecto total de las condiciones en la activación cerebral del paciente
- 1 -1: para ver cómo se comporta la condición de palabras sobre la condición de descanso.

Con la aplicación de estos contrastes se generan unas imágenes que se utilizarán posteriormente en el denominado segundo nivel, entre las imágenes generadas se encuentran las imágenes denominadas contraste.

○ Segundo nivel

En el segundo nivel se establece el tipo de prueba que se hará para comparar la activación cerebral entre sujetos del mismo grupo y entre los diferentes grupos, en este caso la prueba Anova, *one sample t test* y la *two sample t test* fueron las escogidas para realizar el análisis. Se seleccionan cuidadosamente los pacientes que se desean tener en cuenta en la investigación para evitar incluir en la prueba un paciente que no pertenece al grupo que se está evaluando.

Para generar la matriz SPM, para el segundo nivel, a diferencia del primero, no se toman las imágenes suavizadas sino las imágenes contraste resultantes de todo el procedimiento del nivel uno. Cabe resaltar que este paso debe ser sumamente cuidadoso porque uno debe seleccionar las imágenes que pertenecen a los respectivos grupos y las imágenes resultantes que corresponden al contraste que se quiere analizar.

Al igual que en el primer nivel, se genera una matriz SPM que debe ser estimada usando el método clásico o bayesiano. A los resultados arrojados se les aplica un contraste F para poder visualizar y ver que cómo se representan los voxel o clúster de activación y si se comparten o se diferencian, los diferentes grupos, y es visualizado a través de un cerebro en una vista en 2d o por los diferentes métodos de visualización que ofrece SPM, entre ellos está la vista octogonal, por secciones, renderizado 3D entre otros.

Teniendo en cuenta que, en el procedimiento anterior del segundo nivel, se están usando métodos paramétricos para la comparación de las imágenes, se usa la herramienta adicional llamada SNPM para el análisis no paramétrico de las imágenes, en donde se realiza el mismo procedimiento de seleccionar las imágenes, la estimación de la matriz en este caso la matriz SnPM y posteriormente el establecimiento de los contrastes para la visualización. Sin embargo, aunque el procedimiento pueda parecer similar, los métodos implementados son diferentes desde un punto de vista estadístico, aunque los datos de entrada provengan del primer nivel en el que uso el modelo GLM.

Por último, después de haber realizado el procedimiento paramétrico no paramétrico descrito anteriormente, se pueden visualizar los resultados en diferentes formatos, entre ellos, el más común es en el que se muestra la activación cerebral en 2D junto con una

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

tabla en donde se especifican las coordenadas de cada voxel o clúster en donde se evidenció una activación; con el fin de identificar anatómicamente las zonas que se activaron y así lograr identificar las conclusiones de esta investigación se usó la herramienta Talairach Software, elaborada por el Research Imaging Institute of the University of Texas Health Science Center San Antonio (UTHSCSA) (Lancaster Jack & Fox Peter, 2018).

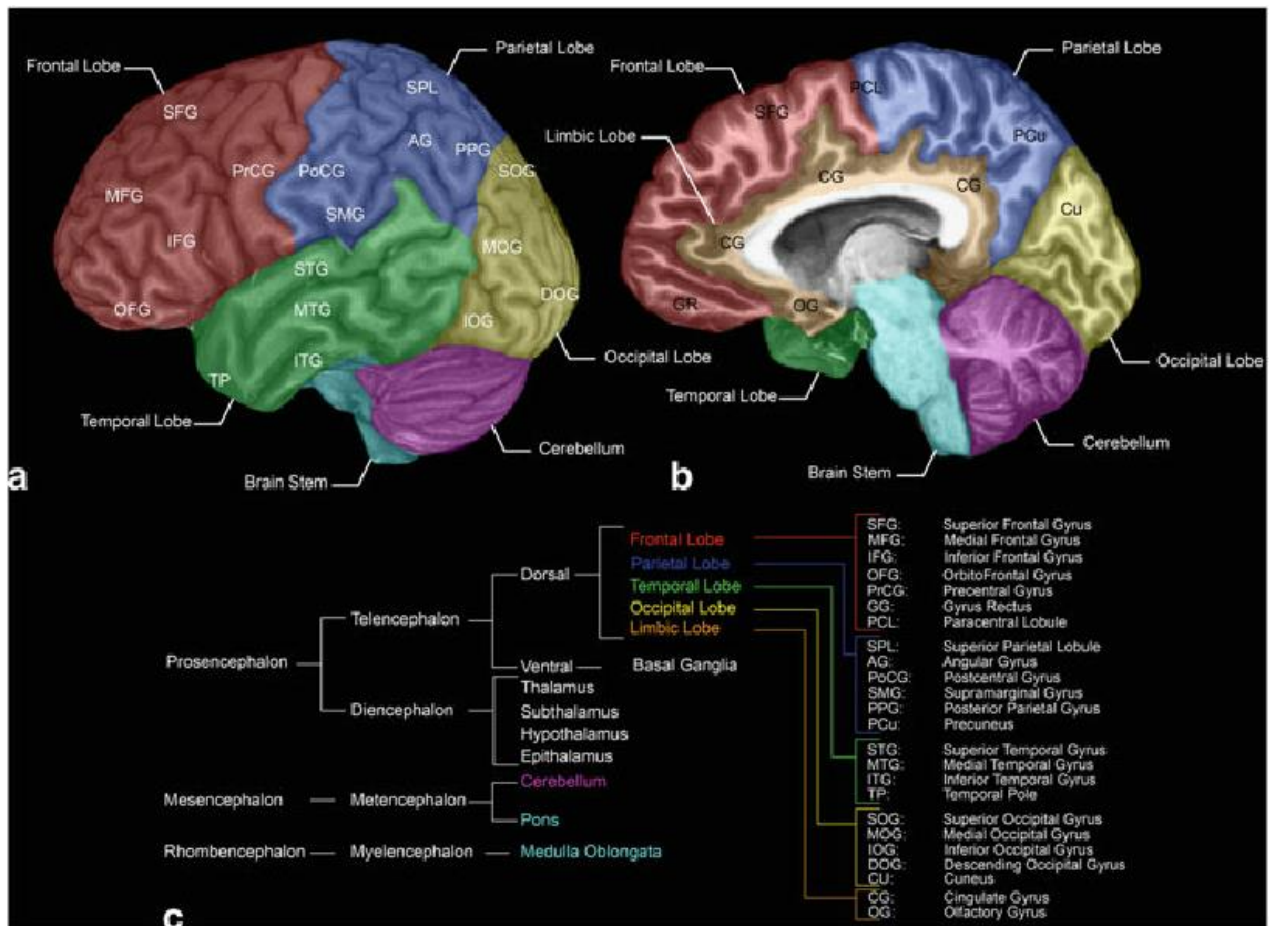
Con el fin de identificar los diferentes grupos durante el análisis de resultados se tuvo en cuenta la siguiente leyenda :

Tabla 2. Leyenda grupos.

GRUPO DE LA INVESTIGACIÓN	IDENTIFICADOR
Ácido valproico	Amarillo
Litio	Verde
Sin tratamiento	Azul
No bipolar	Rojo

3. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados encontrados en la investigación después de haber realizado la metodología descrita anteriormente; con el fin de entender los datos aquí presentados, es necesario identificar las diferentes zonas y niveles que tiene anatómicamente un cerebro humano, como lo muestra la siguiente imagen:



(Anna Hamilton, 2018)

3.1 CASOS DE ESTUDIO INDIVIDUALES

Se presentan los resultados obtenidos para cada paciente, estos resultados se muestran a través de diferentes formas de visualización, con el fin de analizar la activación cerebral para las condiciones Palabras>Rest de los diferentes pacientes. Cabe resaltar que, debido a la cantidad de pacientes, únicamente se muestran dos pacientes los cuales fueron

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

seleccionados aleatoriamente. Los resultados de los demás pacientes se pueden encontrar en la carpeta anexos.

3.1.1 Paciente número 15:

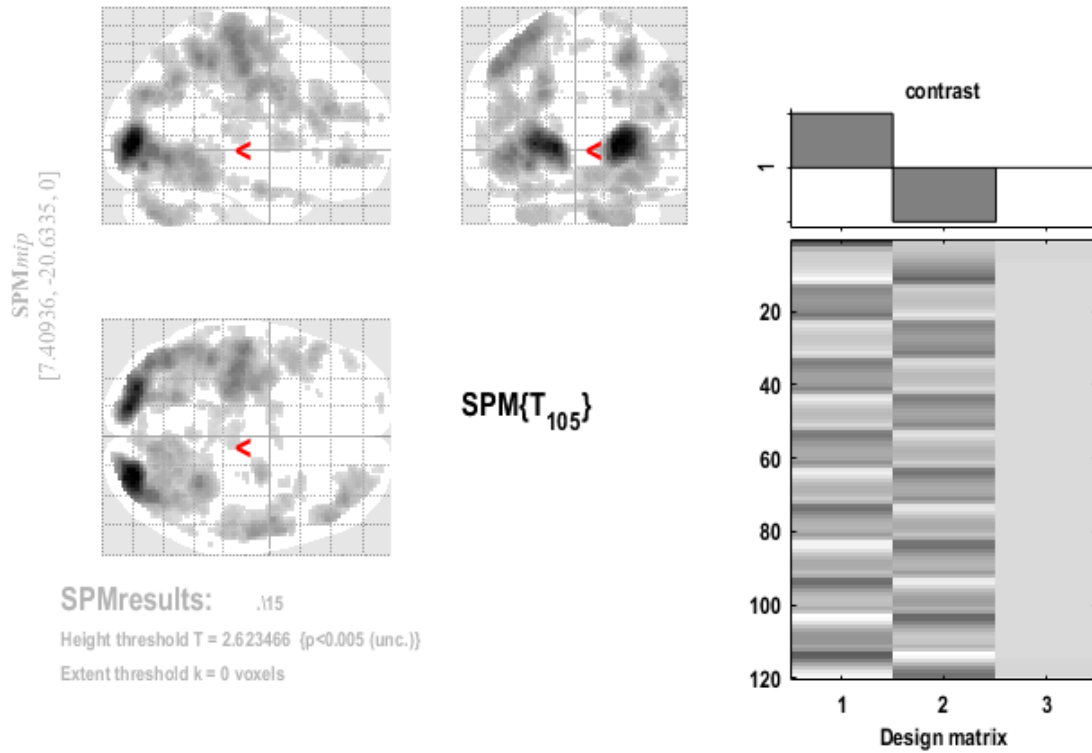


Figura 8. Matriz contrastes y cerebro paciente 15.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

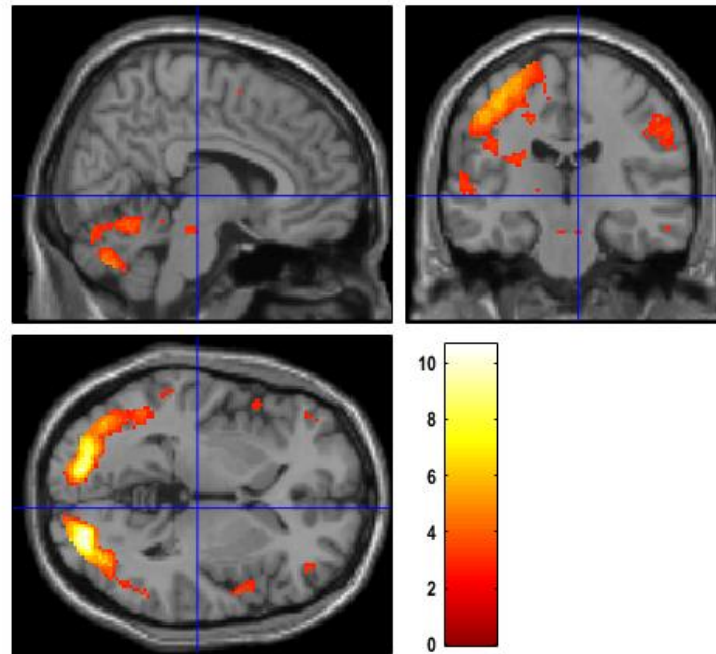


Figura 9. Vista ortogonal paciente 15.

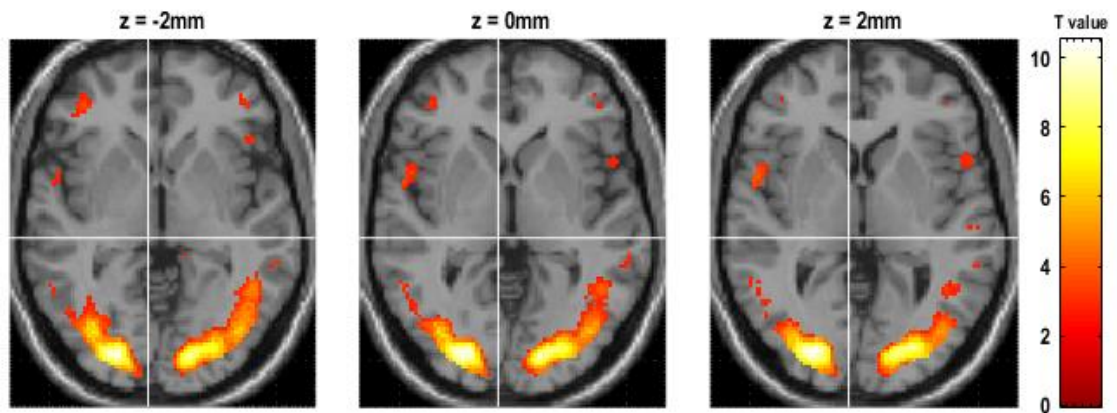


Figura 10. Slices cerebro paciente 15.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

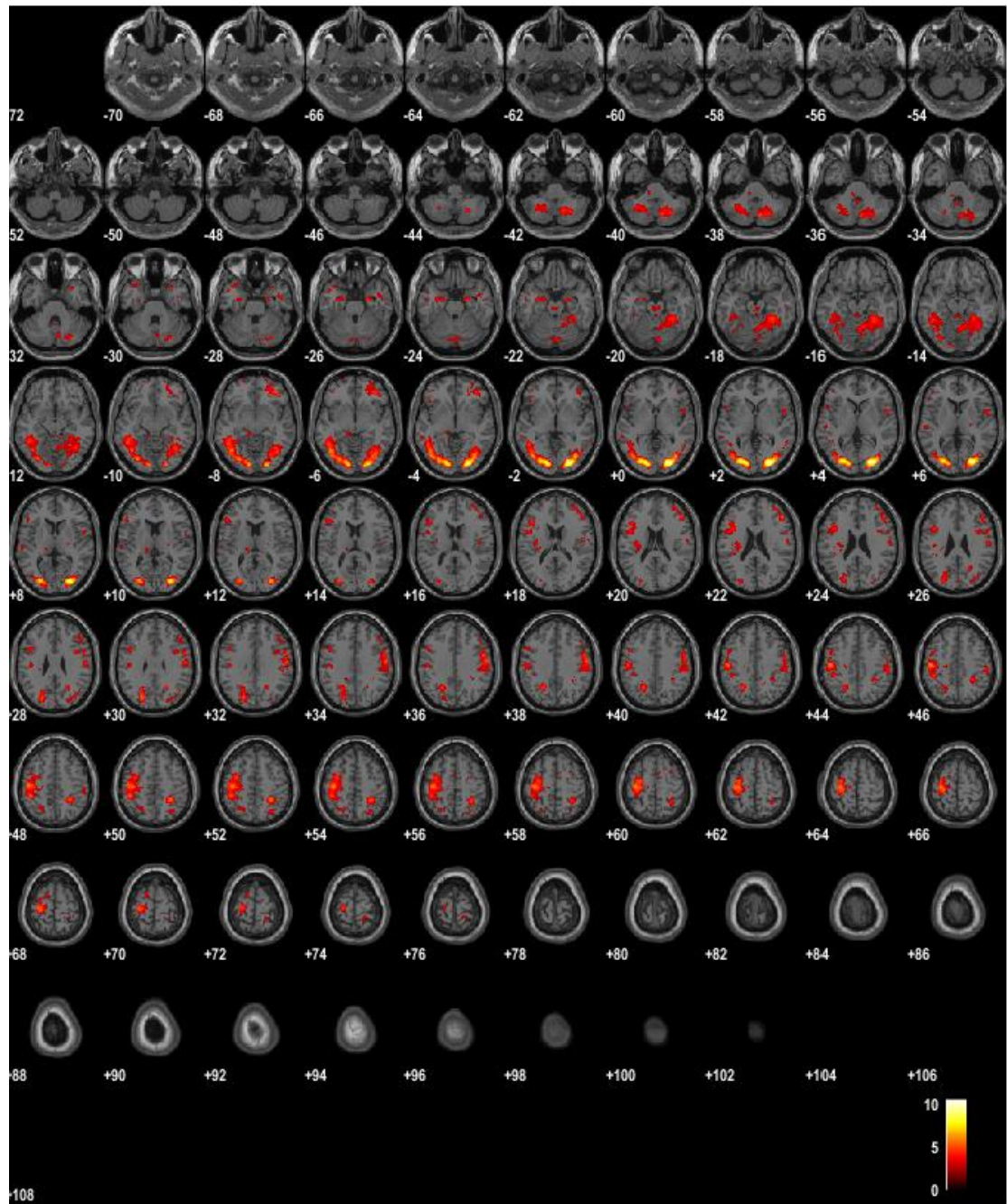


Figura 11. Vista montaje del paciente 15.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

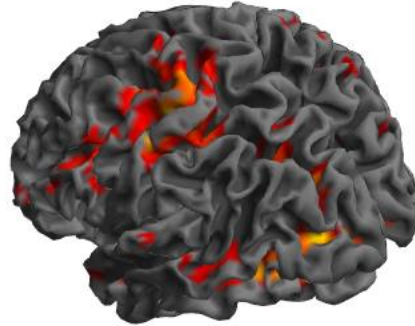


Figura 12. Vista 3D paciente 15.

3.1.2 Paciente número 22:

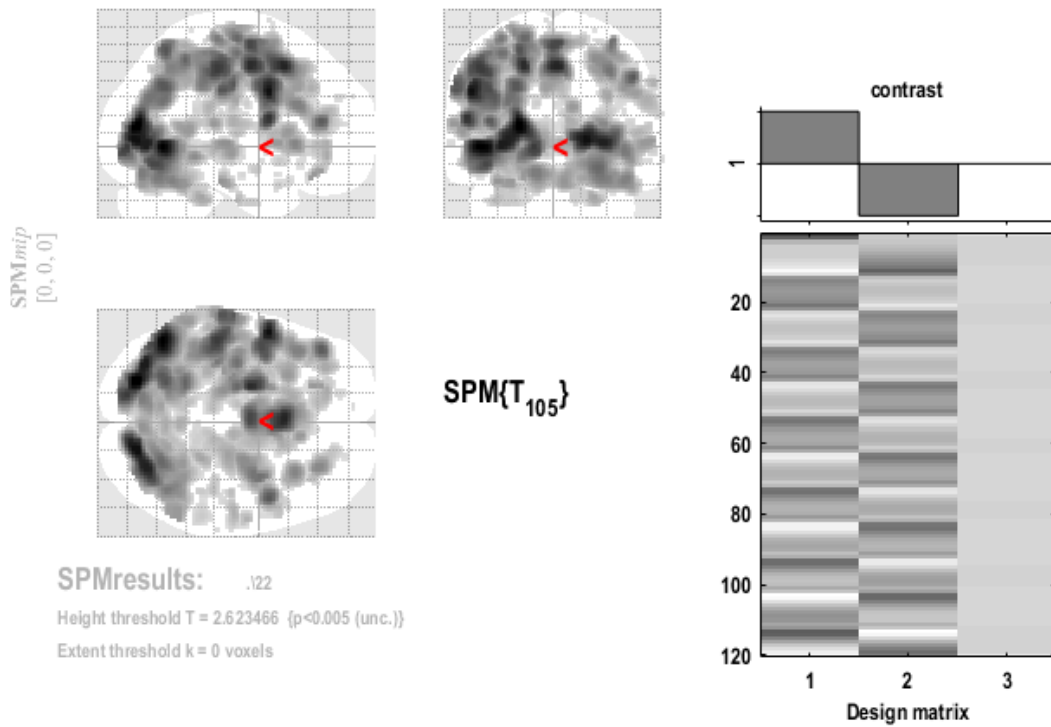


Figura 13. Matriz contrastes y cerebro paciente 22.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

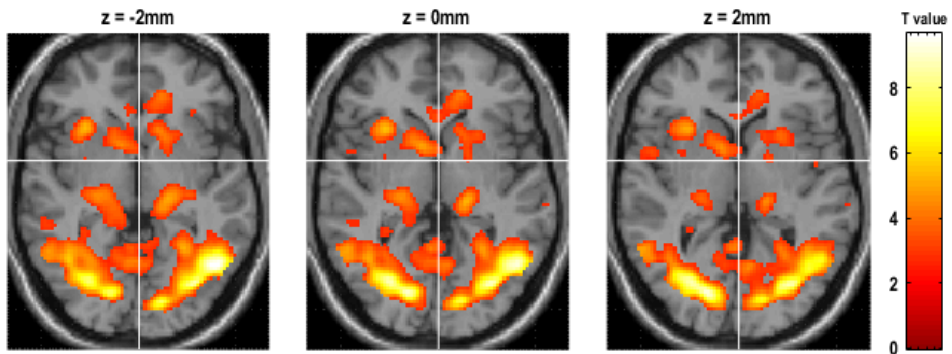


Figura 14. Vista slices paciente 22.

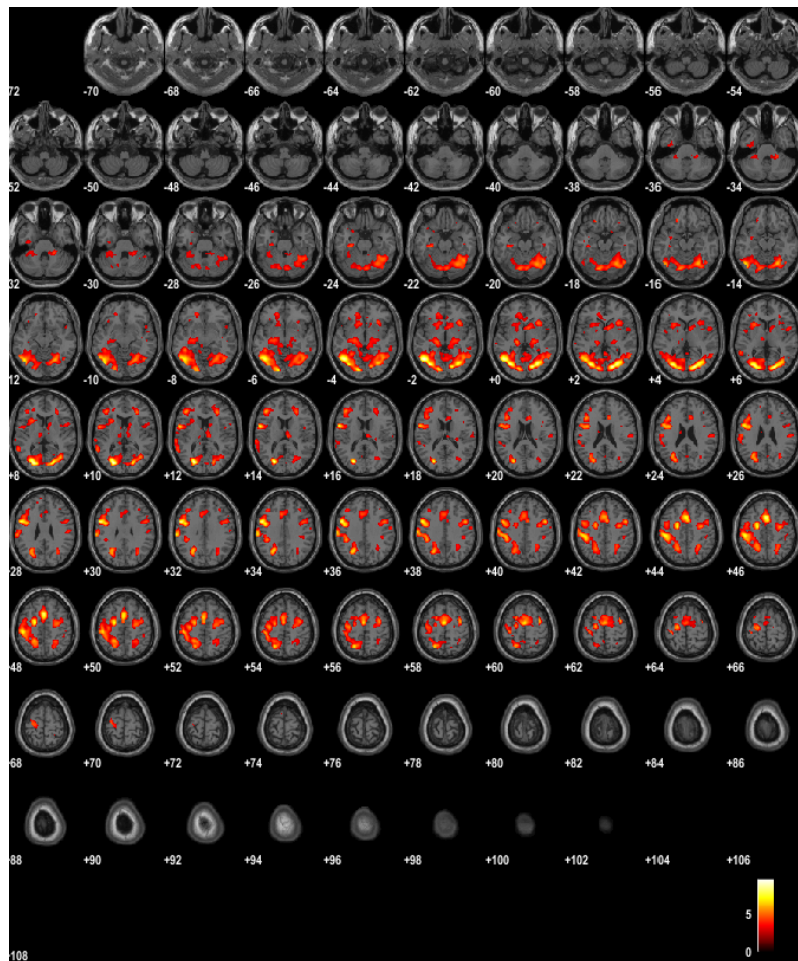


Figura 15. Vista montage paciente 22.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

3.2 RESULTADO DIFERENCIA ENTRE LOS 4 GRUPOS

En esta prueba se analiza que efectivamente existen diferencias entre los grupos, para ver las coordenadas y las zonas de activación del cerebro donde se detectan estos cambios ([Ver anexo](#)).

Por otro lado, para ver únicamente las coordenadas y las zonas de activación visualmente ([Ver Anexo 13](#)).

3.3 RESULTADOS GRUPALES

Los resultados grupales, muestran las coordenadas de activación del cerebro para los distintos grupos que hay : Ácido valproico, litio, sin tratamiento y no bipolares ; en donde además de apreciar las zonas de activación se puede evidenciar anatómicamente el punto de activación en el cerebro ([Ver Anexo Resultados Grupales](#)).

3.4 RESULTADO PARAMÉTRICO DIFERENCIA ENTRE GRUPOS.

Después de realizada la prueba anova, en donde se pueden evidenciar diferencias significativas entre los diferentes grupos de la investigación, ahora para caracterizar y entender las diferencias que existen entre los grupos, se realiza la comparación 1-1 entre los grupos de la investigación por medio de métodos paramétricos, en estos se podrá apreciar las coordenadas del cerebro donde se presenta esta diferencia y la descripción hasta el nivel 3, de la ubicación anatómica del cerebro.

3.4.1 Grupo Ácido valproico & Bipolares sin tratamiento.

La siguiente tabla muestra las zonas de activación donde se presentaron diferencias entre los grupos, como se puede observar hay una prevalencia en el hemisferio izquierdo y la activación en diferentes lóbulos donde el “sub-lobar” y el lóbulo frontal presentan cierta frecuencia.

Tabla 3. Coordenadas paramétricas AV & ST.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
26.0	12.0	26.0	No Gray Matter found		
-2.0	20.0	6.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Caudate
26.0	-34.0	14.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Caudate
32.0	-54.0	8.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-26.0	-52.0	6.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-36.0	26.0	4.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus
-40.0	14.0	40.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-32.0	-4.0	4.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Clastrum
-16.0	-8.0	52.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
-44.0	4.0	0.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Insula
-10.0	-28.0	40.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-20.0	38.0	28.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Superior Frontal Gyrus
-30.0	-14.0	-6.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Lentiform Nucleus
4.0	38.0	24.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Anterior Cingulate
-24.0	-46.0	38.0	Left Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus

[\(Ver Anexo 1\)](#)

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

3.4.2 Grupo Ácido Valproico & No Bipolares.

La siguiente tabla muestra las zonas de activación donde se presentaron diferencias entre los grupos, como se puede observar existen diferencias en el cerebro derecho e izquierdo, al igual que en diferentes lóbulos, principalmente en el parietal, el frontal y el occipital.

Tabla 4. Coordenadas paramétricas AV & NB.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
-36.0	16.0	24.0	No Gray Matter found		
54.0	-14.0	12.0	Right Cerebr	Temporal Lobe	Transverse Temporal Gyrus
22.0	-44.0	-6.0	Right Cerebr	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-4.0	-86.0	16.0	Left Cerebru	Occipital Lobe	Cuneus
-12.0	-18.0	28.0	Left Cerebru	Sub-lobar	Caudate
-26.0	-56.0	40.0	Left Cerebru	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
-26.0	-60.0	52.0	Left Cerebru	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
-24.0	12.0	-8.0	Left Cerebru	Sub-lobar	Lentiform Nucleus
30.0	32.0	16.0	Right Cerebr	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus
16.0	-82.0	26.0	Right Cerebr	Occipital Lobe	Cuneus
12.0	-84.0	18.0	Right Cerebr	Occipital Lobe	Cuneus
38.0	18.0	6.0	Right Cerebr	Sub-lobar	Insula
-14.0	-80.0	-4.0	Left Cerebru	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
22.0	10.0	26.0	No Gray Matter found		
38.0	-2.0	6.0	Right Cerebr	Sub-lobar	Clastrum
-18.0	-10.0	54.0	Left Cerebru	Frontal Lobe	Sub-Gyral
58.0	-28.0	12.0	Right Cerebr	Temporal Lobe	Superior Temporal Gyrus
30.0	16.0	12.0	Right Cerebr	Sub-lobar	Insula
16.0	-84.0	0.0	Right Cerebr	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-58.0	-36.0	10.0	Left Cerebru	Temporal Lobe	Superior Temporal Gyrus
-24.0	20.0	-4.0	Left Cerebru	Sub-lobar	Clastrum

(Ver Anexo 2)

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

3.4.3 Grupo Ácido valproico & Litio.

La siguiente tabla muestra las zonas de activación donde se presentaron diferencias entre los grupos, como se puede observar no existe prevalencia en un hemisferio específico del cerebro ya que está en el derecho e izquierdo, sin embargo es relevante que lóbulo frontal y occipital prevalece en el segundo nivel.

Tabla 5. Coordenada paramétricas AV & LT.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
-4.0	-54.0	10.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
2.0	-42.0	8.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-26.0	-60.0	6.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
16.0	-62.0	22.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Precuneus
-20.0	-56.0	18.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-12.0	-58.0	24.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Precuneus
24.0	6.0	46.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus
18.0	20.0	44.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Superior Frontal Gyrus
-44.0	14.0	26.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus
-8.0	-82.0	14.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Cuneus
20.0	-70.0	2.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
24.0	-60.0	4.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
20.0	-54.0	0.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-10.0	-6.0	-14.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-32.0	-46.0	38.0	Left Cerebrum	Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule
-24.0	-48.0	36.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-18.0	-76.0	28.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Precuneus
-8.0	-74.0	2.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
16.0	-84.0	14.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Cuneus
2.0	-30.0	16.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Thalamus
-6.0	-10.0	52.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
32.0	2.0	8.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Clastrum
-16.0	-8.0	54.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Sub-Gyral
36.0	18.0	0.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Insula
-18.0	-68.0	50.0	Left Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
34.0	46.0	14.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus
26.0	34.0	20.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
-32.0	-20.0	50.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-8.0	30.0	26.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
44.0	6.0	40.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus
28.0	-52.0	10.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
24.0	-28.0	2.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Thalamus
-4.0	-4.0	62.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

[\(Ver Anexo 3\).](#)

3.4.4 Grupo Sin tratamiento & No bipolares.

La siguiente tabla muestra las zonas de activación donde se presentaron diferencias entre los grupos, como se puede observar hay cierta prevalencia de activación en el lado derecho del cerebro y en el segundo nivel se puede observar frecuencia para el lóbulo frontal y “sub-lobar”

Tabla 6. Coordenadas paramétricas ST & NB.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
-38.0	6.0	2.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Insula
-48.0	6.0	8.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Insula
44.0	-8.0	0.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Insula
40.0	8.0	4.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Insula
-24.0	-10.0	56.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus
-4.0	-8.0	10.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Thalamus
-6.0	-2.0	54.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
-16.0	-16.0	58.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
-18.0	20.0	40.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Sub-Gyral
38.0	-18.0	4.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Clastrum
40.0	-50.0	-10.0	Right Cerebrum	Temporal Lobe	Fusiform Gyrus
-20.0	28.0	32.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
20.0	22.0	42.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Sub-Gyral
20.0	34.0	26.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
-48.0	0.0	28.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
6.0	10.0	36.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
14.0	38.0	26.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
26.0	-24.0	40.0	Right Cerebrum	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-2.0	-86.0	10.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Cuneus

[\(Ver Anexo 4\).](#)

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

3.4.5 Grupo Sin tratamiento & Litio.

La siguiente tabla muestra las zonas de activación donde se presentaron diferencias entre los grupos, como se puede observar al igual que en los anteriores, el lóbulo frontal predomina en el segundo nivel, sin establecer preferencia por un hemisferio en específico.

Tabla 7. Coordenadas paramétricas ST & LT.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
-4.0	-58.0	16.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
6.0	-52.0	16.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-6.0	-60.0	24.0	Left Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
20.0	-70.0	0.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
16.0	-70.0	36.0	Right Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
6.0	4.0	56.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
-56.0	-8.0	34.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
18.0	-28.0	4.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Thalamus
-44.0	20.0	34.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
46.0	8.0	32.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus
4.0	-38.0	58.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
14.0	8.0	54.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
-6.0	-4.0	56.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
-38.0	-26.0	48.0	Left Cerebrum	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
30.0	18.0	30.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus
-34.0	-22.0	52.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
0.0	-72.0	0.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-16.0	-68.0	50.0	Left Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus

[\(Ver Anexo 5\).](#)

3.4.6 Grupo No bipolares & litio.

La siguiente tabla muestra las zonas de activación donde se presentaron diferencias entre los grupos, como se puede observar a diferencia de los anteriores, se activan distintos

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

lóbulos en diferentes zonas del cerebro, entre ellos destacan el lóbulo frontal, el parietal y el temporal.

Tabla 8. Coordenadas paramétricas NB & LT.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
54.0	-4.0	8.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
16.0	40.0	24.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
-4.0	-62.0	20.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Precuneus
-20.0	-66.0	52.0	Left Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
26.0	-20.0	2.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Lentiform Nucleus
22.0	-60.0	32.0	Right Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
18.0	20.0	44.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Superior Frontal Gyrus
-48.0	0.0	4.0	Left Cerebrum	Temporal Lobe	Superior Temporal Gyrus
-42.0	18.0	36.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-10.0	-6.0	-14.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
16.0	-26.0	4.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Thalamus
-24.0	-58.0	38.0	Left Cerebrum	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
34.0	-14.0	2.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Clastrum
-12.0	38.0	48.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Superior Frontal Gyrus
-14.0	-46.0	-16.0	Left Cerebellum	Anterior Lobe	Culmen
-12.0	10.0	16.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Caudate
-22.0	-68.0	22.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Precuneus
-44.0	-48.0	-2.0	Left Cerebrum	Temporal Lobe	Sub-Gyral
0.0	-42.0	8.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
50.0	-56.0	2.0	Right Cerebrum	Temporal Lobe	Middle Temporal Gyrus
12.0	-48.0	54.0	Right Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
-10.0	-40.0	20.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate

[\(Ver Anexo 6\).](#)

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

3.5 RESULTADO NO PARAMÉTRICO DIFERENCIA ENTRE GRUPOS.

Al igual que para los resultados paramétricos, se analizan las diferencias a través del uso de métodos no paramétricos, que como fueron descritos anteriormente, a través de la permutación simulan pseudo pruebas t, que permiten detectar las diferencias en las activaciones. Cabe resaltar que, al ser no paramétrico, este método se desempeña mejor a nivel de clúster por ende el resultado son menos coordenadas de activación.

3.5.1 Grupo Ácido valproico & Sin tratamiento.

La siguiente tabla muestra las zonas de activación donde se presentaron diferencias entre los grupos, como se puede observar existe una mayor diferencia en el hemisferio izquierdo y en el segundo nivel en el “sub-lobar” y en el “Limbic lobe”.

Tabla 9. Coordenadas NP AV & ST.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
-2.0	20.0	6.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Caudate
32.0	-54.0	8.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-26.0	-52.0	6.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-4.0	22.0	4.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Caudate

[\(Ver Anexo 7\).](#)

3.5.2 Grupo Ácido valproico & No bipolares.

La siguiente tabla muestra las zonas de activación donde se presentaron diferencias entre los grupos, se puede observar diferentes ubicaciones del cerebro donde se presentan diferencias, prevalece el hemisferio izquierdo y el lóbulo occipital y el “limbic”.

Tabla 10. Coordenadas NP AV & NB.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
22.0	-44.0	-6.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-4.0	-86.0	16.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Cuneus
-12.0	-18.0	28.0	Left Cerebrum	Sub-lobar	Caudate
16.0	-82.0	26.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Cuneus
-28.0	-52.0	6.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-38.0	-48.0	24.0	Left Cerebrum	Temporal Lobe	Superior Temporal Gyrus
-6.0	-22.0	40.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus

[\(Ver Anexo 8\).](#)

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

3.5.3 Grupo Ácido valproico & Litio.

A continuación se muestran las ubicaciones donde se presentaron diferencias entre los dos grupos, en este caso se resalta la prevalencia en el lóbulo occipital, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 11. Coordenadas NP AV & LT.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
-4.0	-54.0	10.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-26.0	-60.0	6.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
18.0	-66.0	24.0	Right Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
-20.0	-56.0	18.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-12.0	-58.0	26.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Precuneus
-4.0	-60.0	20.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Precuneus
2.0	-44.0	10.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
20.0	-70.0	2.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-8.0	-74.0	2.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
16.0	-74.0	34.0	Right Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
-10.0	-6.0	-14.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
24.0	-58.0	2.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
16.0	-84.0	14.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Cuneus
-8.0	-82.0	14.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Cuneus
-18.0	-74.0	28.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Precuneus
2.0	-58.0	20.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Precuneus
-16.0	-48.0	0.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus

[\(Ver Anexo 9\).](#)

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

3.5.4 Grupo Bipolares sin tratamiento & No bipolares.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la diferencia, donde existe una gran diferencia en el lóbulo frontal principalmente en el hemisferio derecho el cerebro.

Tabla 12. Coordenadas NP ST & NB.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
20.0	32.0	26.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
-18.0	20.0	40.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Sub-Gyral
20.0	22.0	42.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Sub-Gyral
20.0	38.0	26.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus
14.0	-82.0	22.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Cuneus
16.0	26.0	36.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Cingulate Gyrus
28.0	38.0	34.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus

[\(Ver Anexo 10\).](#)

3.5.5 Grupo Sin tratamiento & Litio.

En la siguiente tabla, se puede apreciar al igual que en la diferencia anterior, una prevalencia del lóbulo frontal, sin embargo en este caso se presenta en ambos hemisferios del cerebro, el derecho y el izquierdo.

Tabla 13. Coordenadas NP ST & LT.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
-4.0	-58.0	16.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
6.0	-52.0	16.0	Right Cerebrum	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-6.0	-60.0	24.0	Left Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
20.0	-68.0	0.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
16.0	-72.0	34.0	Right Cerebrum	Occipital Lobe	Cuneus
16.0	-28.0	4.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Thalamus
-56.0	-8.0	34.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
4.0	-40.0	56.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
-44.0	20.0	34.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
30.0	18.0	30.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus
-16.0	-54.0	20.0	No Gray Matter found		
16.0	-72.0	46.0	Right Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

[\(Ver Anexo 11\).](#)

3.5.6 Grupo No bipolares & Litio.

Por último, en este grupo se pueden evidenciar diferencias en ambos hemisferios y en diferentes lóbulos, es decir que abarca mayores zonas del cerebro la diferencia entre el grupo de los no bipolares y el grupo de los pacientes que toman litio.

Tabla 14. Coordenadas NP NB & LT.

X coor	Y coor	Z coor	Level 1	Level 2	Level 3
54.0	-4.0	8.0	Right Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-4.0	-62.0	20.0	Left Cerebrum	Occipital Lobe	Precuneus
-20.0	-66.0	52.0	Left Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
26.0	-20.0	2.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Lentiform Nucleus
22.0	-60.0	32.0	Right Cerebrum	Parietal Lobe	Precuneus
-48.0	0.0	4.0	Left Cerebrum	Temporal Lobe	Superior Temporal Gyrus
-42.0	18.0	36.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-10.0	-6.0	-14.0	Left Cerebrum	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
34.0	-14.0	2.0	Right Cerebrum	Sub-lobar	Clastrum
-12.0	38.0	48.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Superior Frontal Gyrus
-14.0	-46.0	-16.0	Left Cerebellum	Anterior Lobe	Culmen
-12.0	50.0	6.0	Left Cerebrum	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus

[\(Ver Anexo 12\).](#)

3.6 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Teniendo en cuenta los resultados plasmados en esta sección, se realizó un análisis en el que se evalúa anatómicamente las diferencias en las activaciones de cada grupo de pacientes, los resultados encontrados después de este análisis fueron:

3.6.1 Grupo Ácido valproico & Litio.

En este grupo se encontró que las zonas que se activaron para el grupo de ácido valproico que no se activaron para el grupo de litio fueron:

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus
Left Cerebrum, Occipital Lobe, Lingual Gyrus
Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus
Left Cerebrum, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule

Las zonas que se activaron para litio y no para ácido valproico:

Left Cerebrum, Occipital Lobe, Precuneus
Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus
Right Cerebrum, Sub-lobar, Insula
Right Cerebrum, Sub-lobar, Claustrum
Right Cerebrum, Occipital Lobe, Lingual Gyrus

3.6.2 Grupo Ácido valproico & Sin tratamiento.

Las zonas que se activaron para ácido valproico y no para el grupo sin tratamiento, son:

Right Cerebrum, Sub-lobar, Caudate
Left Cerebrum, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus

Y las zonas que se activaron para el grupo sin tratamiento y no para ácido valproico son:

Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus
Left Cerebrum, Sub-lobar, Claustrum
Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus

3.6.3 Grupo Ácido valproico & No bipolares.

Las zonas que se activaron para ácido valproico y no para el grupo de no bipolares son:

Right Cerebrum, Occipital Lobe, Cuneus
Right Cerebrum, Temporal Lobe, Transverse Temporal Gyrus
Left Cerebrum, Occipital Lobe, Cuneus
Left Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus
Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Y las zonas activadas por los No bipolares y no por ácido valproico son:

Right Cerebrum, Occipital Lobe, Lingual Gyrus

Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus

Right Cerebrum, Sub-lobar, Insula

3.6.4 Grupo Sin tratamiento & Litio.

Las zonas activadas por el grupo sin tratamiento y no por litio fue:

Left Cerebrum, Occipital Lobe, Lingual Gyrus

Y las zonas activadas por el grupo litio y no por el grupo sin tratamiento:

Left Cerebrum, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus

Right Cerebrum, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus

Right Cerebrum, Parietal Lobe, Precuneus

3.6.5 Grupo No bipolares & Litio.

La zona activada por No bipolares y que no fue activada por litio :

Left Cerebrum, Parietal Lobe, Superior Parietal Lobule

Por otro lado, las zonas activadas por litio y no por el grupo no bipolares fueron:

Left Cerebrum, Parietal Lobe, Precuneus

Left Cerebrum, Occipital Lobe, Precuneus

Right Cerebrum, Frontal Lobe, Precentral Gyrus

Right Cerebrum, Sub-lobar, Claustrum

Right Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus

Right Cerebrum, Sub-lobar, Thalamus

Left Cerebrum, Sub-lobar, Caudate

Left Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen

Right Cerebrum, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Left Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus

3.6.6 Grupo No bipolaridad & Sin tratamiento.

Las zonas activadas por el grupo de no bipolares y que no se activaron por el grupo sin tratamiento fue:

Left Cerebrum, Frontal Lobe, Sub-Gyral

Left Cerebrum, Sub-lobar, Insula

Right Cerebrum, Parietal Lobe, Postcentral Gyrus

Y por último las zonas activadas por el grupo sin tratamiento y no por el grupo sin bipolaridad fueron:

Right Cerebrum, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus

Left Cerebrum, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus

4. CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FINALES

La investigación arrojó resultados importantes para caracterizar el trastorno bipolar tipo 1; a través del uso de métodos paramétricos y no paramétricos, se pudo identificar las zonas de activación de los diferentes grupos estudiados, en donde se logró determinar las zonas del cerebro en las que existen diferencias anatómicas de activación entre los grupos.

Identificar estas zonas del cerebro donde hay diferencias o similitudes entre los pacientes, es de vital importancia para que en investigaciones futuras, un neuropsicólogo o algún experto que tenga cierto conocimiento sobre él, aún desconocido, funcionamiento del cerebro, para poder así identificar las diferencias funcionales que existen entre los pacientes y caracterizar la enfermedad desde un punto de vista funcional con el fin de entender un trastorno que en la actualidad sigue teniendo muchos interrogantes.

Existen ciertas consideraciones que se tuvieron en cuenta a la hora de realizar esta investigación, entre ellas está, que el preprocesamiento a los datos se hizo de manera estándar para toda la población. Al ser datos provenientes de diferentes máquinas, de pacientes totalmente distintos etc. Puede que estos datos hubiesen requerido una preparación de los datos más detallada y a la medida para cada uno de los casos de estudio.

Por otro lado, la implementación de los métodos fue realizada usando librerías externas como SPM, por ende, se asume la validez de los métodos y de la estructura que se usa para analizar este tipo de imágenes.

Se encuentran diferentes zonas de activación para los pacientes cuando están memorizando palabras, lo cuál puede ser una forma de reconocimiento de estos pacientes, incluso distinguida cuando están tomando o no algún tipo de medicamento.

Se recomienda hacer un análisis de experto para ver si alguna funcionalidad del cerebro es más o menos activa en algún grupo que permita el estudio de esta enfermedad.

REFERENCIAS

- Alonso-Lana, S., Goikolea, J. M., Bonnin, C. M., Sarró, S., Segura, B., Amann, B. L., ... McKenna, P. J. (2016). Structural and Functional Brain Correlates of Cognitive Impairment in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. *PLOS ONE*, *11*(7), e0158867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158867>
- Anna Hamilton. (2018). Anatomy Of Brain In Brief 2 Sectional Cortical Subdivisions A Lateral View B – Annahamilton.me. Retrieved October 30, 2018, from <http://annahamilton.me/anatomy-of-brain-in-brief.html/anatomy-of-brain-in-brief-2-sectional-cortical-subdivisions-a-lateral-view-b>
- Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C.-C., Daunizeau, J., Flandin, G., Friston, K., ... Phillips, C. (2017). *SPM12 Manual The FIL Methods Group (and honorary members)*. Retrieved from <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- Bech, P. (2002). The Bech-Rafaelsen Mania Scale in Clinical Trials of Therapies for Bipolar Disorder. *CNS Drugs*, *16*(1), 47–63. <https://doi.org/10.2165/00023210-200216010-00004>
- Cesar A. Hernández, Oswin Humberto Caicedo Martínez, C. A. A. R. (2012). Resonancia magnética funcional: evolución y avances en clínica. *Revista Tecnura*, *13*(25), 88–103. Retrieved from <http://revistas.udistrital.edu.co/ojs/index.php/Tecnura/article/view/6672>
- Consulting Egerton. (2015). Classical v Bayesian Statistics - A Basic Comparison Egerton Consulting. Retrieved October 28, 2018, from https://egertonconsulting.com/a-comparison-of-classical-and-bayesian-statistics/?doing_wp_cron=1538272863.2776360511779785156250
- Crinion, J., Ashburner, J., Leff, A., Brett, M., Price, C., & Friston, K. (2007). Spatial normalization of lesioned brains: performance evaluation and impact on fMRI analyses. *NeuroImage*, *37*(3), 866–875. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.065>
- Eklund, A., Nichols, T. E., & Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *113*(28), 7900–7905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602413113>
- Friston, K. J. (Karl J. ., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., & Penny, W. D. (2007). *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*. Elsevier/Academic Press.
- Huhdanpaa, H., Hwang, D. H., Gasparian, G. G., Booker, M. T., Cen, Y., Lerner, A., ... Shiroishi, M. S. (2014). Image coregistration: quantitative processing framework for the

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

assessment of brain lesions. *Journal of Digital Imaging*, 27(3), 369–379. <https://doi.org/10.1007/s10278-013-9655-y>

Joaquín, N., & Buck, S. (2014). fMRI Data Pre-Processing: Realigning and unwarping. Retrieved from https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd_archive/2014/page1/Realignment.pptx

Johnston, J. A. Y., Wang, F., Liu, J., Blond, B. N., Wallace, A., Liu, J., ... Blumberg, H. P. (2017). Multimodal Neuroimaging of Frontolimbic Structure and Function Associated With Suicide Attempts in Adolescents and Young Adults With Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, appi.ajp.2016.1. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15050652>

Kohn, R., Levav, I., Almeida, J. M. C. de, Vicente, B., Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J. J., ... Saraceno, B. (2005). Los trastornos mentales en América Latina y el Caribe: asunto prioritario para la salud pública. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 18(4–5), 229–240. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892005000900002>

Lancaster Jack, & Fox Peter. (2018). talairach.org | Home. Retrieved October 28, 2018, from <http://talairach.org/index.html>

Leahy, R. L. (2007). Bipolar disorder: Causes, contexts, and treatments. *Journal of Clinical Psychology*, 63(5), 417–424. <https://doi.org/10.1002/jclp.20360>

McCormick, U., Murray, B., & McNew, B. (2015). Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 27(9), 530–542. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12275>

MedlinePlus.gov. (2017). Ácido valproico: MedlinePlus medicinas. Retrieved October 15, 2018, from <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682412-es.html>

Mikl, M., Mareček, R., Hlušík, P., Pavlicová, M., Drastich, A., Chlebus, P., ... Krupa, P. (2008). Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.08.006>

Minitab. (2017). ¿Qué es ANOVA? Retrieved from <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/anova/supporting-topics/basics/what-is-anova/>

NCSS, & LLC. (2018). *NCSS Statistical Software NCSS.com 206-1 Two-Sample T-Test*. Retrieved from https://ncss-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/Two-Sample_T-Test.pdf

Nichols Tom. (2018). NISOx: SnPM. Retrieved October 24, 2018, from <http://www.nisox.org/Software/SnPM13/>

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

- NIMH » Bipolar Disorder. (2018). Retrieved April 11, 2017, from <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder/index.shtml>
- OMS | Trastornos mentales. (2017). WHO. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/es/>
- Oscar Castellero Mimenza. (2018). Escala de Depresión de Hamilton: qué es y cómo funciona. Retrieved October 15, 2018, from <https://psicologiyamente.com/clinica/escala-depresion-de-hamilton>
- Pagliaccio, D., Wiggins, J. L., Adleman, N. E., Harkins, E., Curhan, A., Towbin, K. E., ... Leibenluft, E. (2017). Behavioral and Neural Sustained Attention Deficits in Bipolar Disorder and Familial Risk of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 82(9), 669–678. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2016.09.006>
- Poldrack, R. A. (2011). *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Retrieved from <http://www.leixulab.net/paper/2011HandbookfMRI.pdf>
- Statistics Solutions. (2018). One Sample T-Test - Statistics Solutions. Retrieved October 17, 2018, from <http://www.statisticssolutions.com/manova-analysis-one-sample-t-test/>
- Stocco, A. (2014). Coordinate-Based Meta-Analysis of fMRI Studies with R. *The R Journal*, 6/2. Retrieved from <https://journal.r-project.org/archive/2014-2/stocco.pdf>
- Strange, B. A., & Thesis, P. D. (n.d.). *Imaging the Functions of Human Hippocampus*. Retrieved from http://thestrangelab.org/wp-content/uploads/2012/06/Title_Page_ToCs.pdf
- The MathWorks, I. (2017). MathWorks - Makers of MATLAB and Simulink. Retrieved May 12, 2017, from <https://es.mathworks.com/>
- The R Foundation. (2017). R: The R Project for Statistical Computing. Retrieved May 12, 2017, from <https://www.r-project.org/>
- uc3m. (2018). *Tema 3: Modelos lineales generalizados*. Madrid. Retrieved from <http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/jmmarin/esp/Categor/Tema3Cate.pdf>
- Whitcher, B., Schmid, V. J., & Thornton, A. (2011). Working with the DICOM and NIfTI Data Standards in R. *Journal of Statistical Software*, 44(6). <https://doi.org/10.18637/jss.v044.i06>
- Xiao, L., Gao, Y., Zhang, L., Chen, P., & Sun, X. (2016). The relationship between cognitive function and quality of life in euthymic Chinese patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 246, 427–431. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.026>

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

ANEXOS

Anexo 1. Paramétrico Ácido Valproico & Sin tratamiento.

[\(Volver a resultados\)](#)

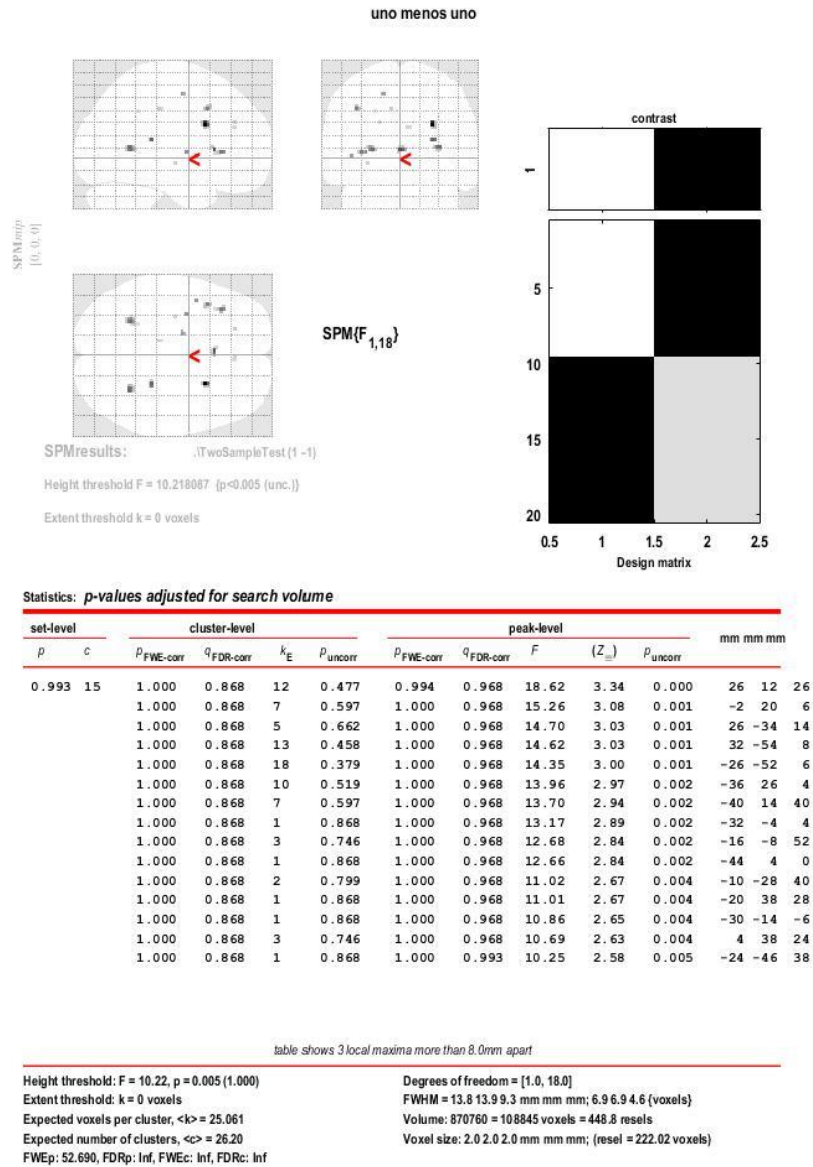


Figura 16. Análisis paramétrico de bipolares con ácido valproico & sin tratamiento.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 2. Paramétrico Ácido Valproico & No bipolares.

[\(Volver a resultados\)](#)

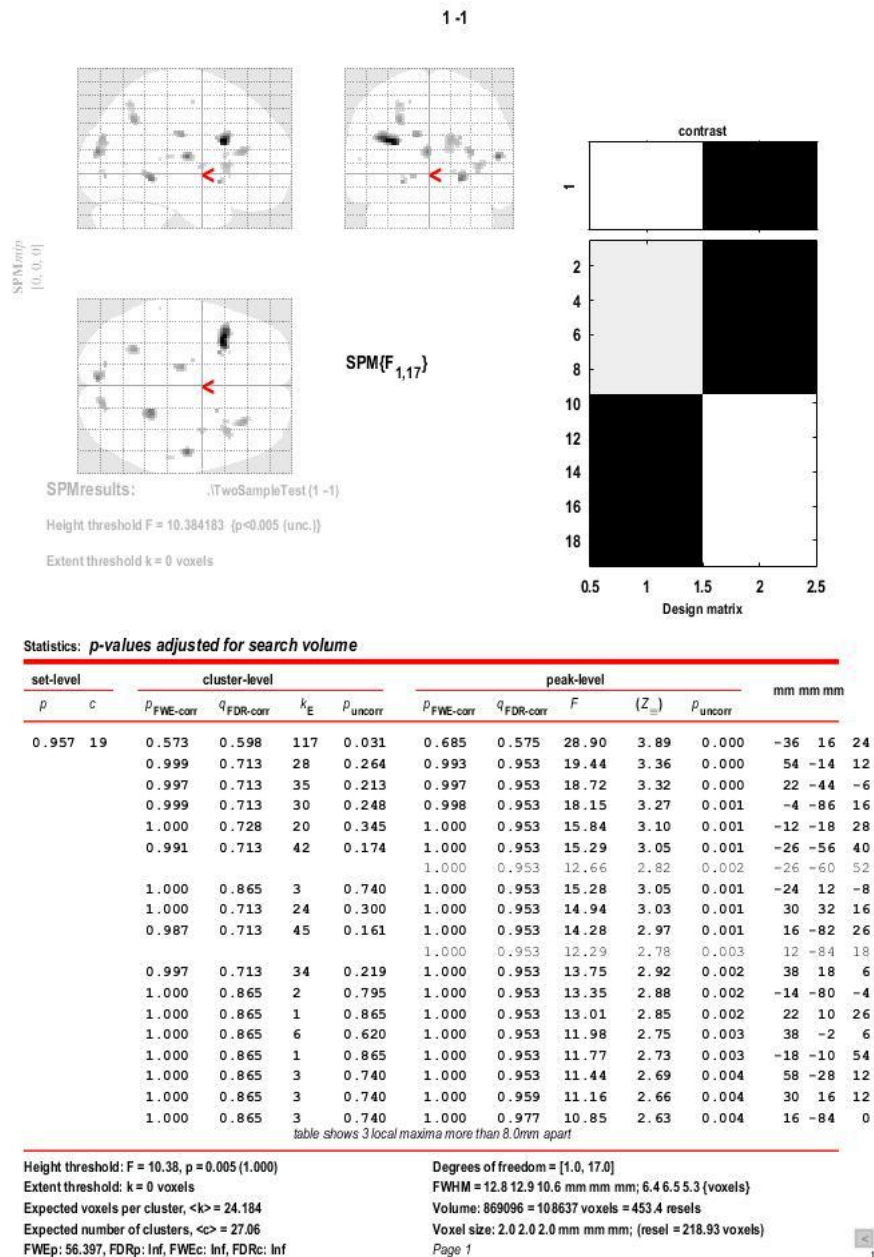


Figura 17. Análisis paramétrico de bipolares con ácido valproico & no bipolares.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 3.Paramétrico Ácido Valproico & Litio.

[\(Volver a resultados\)](#)

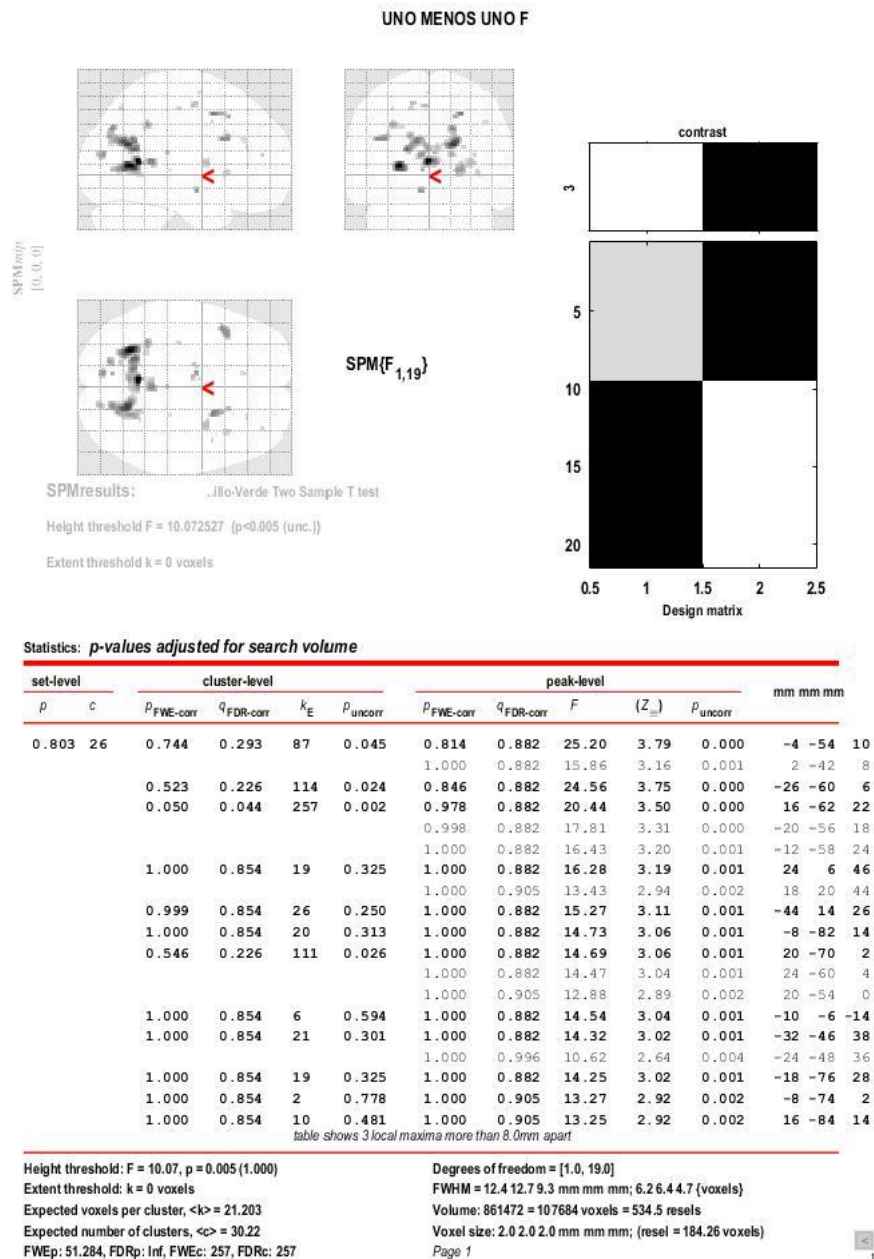


Figura 18. Análisis paramétrico de bipolares con ácido valproico & litio.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 4. Paramétrico Sin tratamiento & No bipolares.

[\(Volver a resultados\)](#)

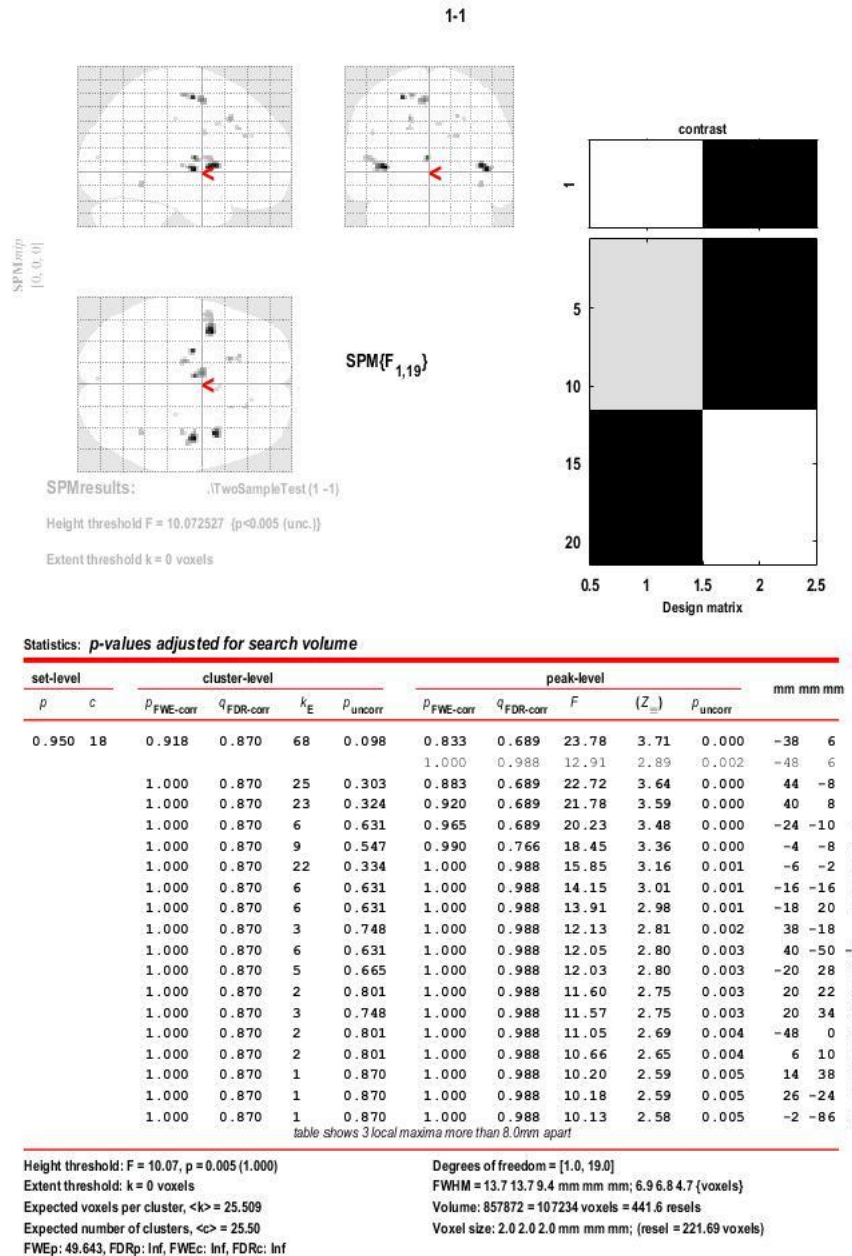
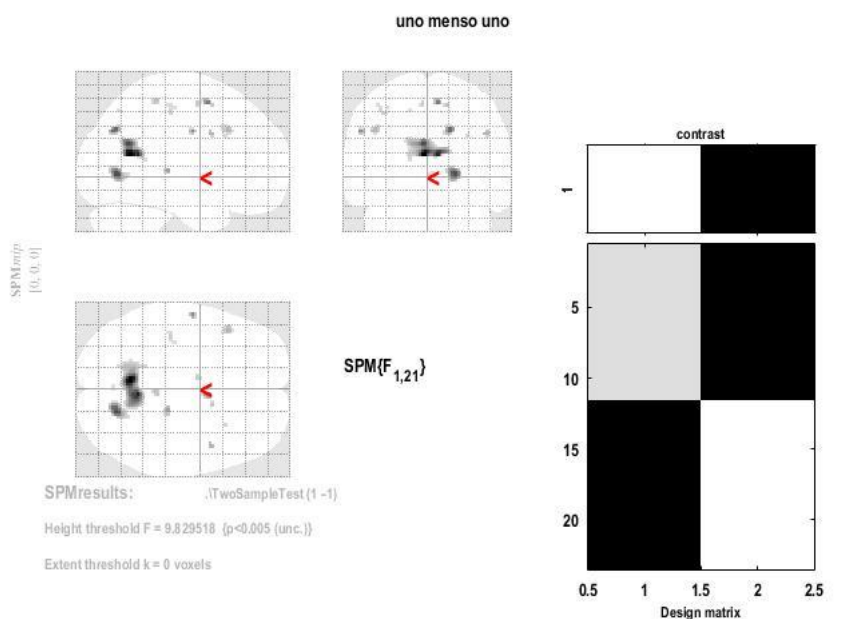


Figura 19. Análisis paramétrico de bipolares sin tratamiento & no bipolares.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 5. Paramétrico Sin tratamiento & Litio.

[\(Volver a resultados\)](#)



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>F</i>	(<i>Z</i> ₀)	<i>p</i> _{uncorr}			
0.996	16	0.014	0.008	355	0.001	0.525	0.413	28.10	4.02	0.000	-4	-58	16
						0.738	0.413	24.73	3.83	0.000	6	-52	16
						0.911	0.413	21.55	3.63	0.000	-6	-60	24
		0.690	0.329	97	0.041	0.922	0.413	21.25	3.61	0.000	20	-70	0
		0.999	0.860	29	0.240	0.979	0.522	19.12	3.46	0.000	16	-70	36
		1.000	0.860	9	0.520	0.994	0.584	17.79	3.36	0.000	6	4	56
		1.000	0.860	10	0.496	0.999	0.695	16.31	3.24	0.001	-56	-8	34
		1.000	0.860	7	0.575	1.000	0.878	14.65	3.10	0.001	18	-28	4
		1.000	0.860	22	0.305	1.000	0.960	13.27	2.96	0.002	-44	20	34
		1.000	0.860	5	0.643	1.000	0.960	13.23	2.96	0.002	46	8	32
		1.000	0.860	10	0.496	1.000	0.960	12.08	2.84	0.002	4	-38	58
		1.000	0.860	2	0.787	1.000	0.960	11.80	2.81	0.002	14	8	54
		1.000	0.860	4	0.683	1.000	0.960	11.71	2.80	0.003	-6	-4	56
		1.000	0.860	6	0.607	1.000	0.960	11.35	2.76	0.003	-38	-26	48
		1.000	0.860	1	0.860	1.000	0.987	10.63	2.68	0.004	30	18	30
		1.000	0.860	2	0.787	1.000	0.987	10.42	2.65	0.004	-34	-22	52
		1.000	0.860	2	0.787	1.000	0.987	10.02	2.60	0.005	0	-72	0
		1.000	0.860	1	0.860	1.000	0.987	9.89	2.58	0.005	-16	-68	50

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: F = 9.83, p = 0.005 (1.000)
 Extent threshold: k = 0 voxels
 Expected voxels per cluster, <k> = 22.614
 Expected number of clusters, <c> = 28.47
 FWEp: 46.309, FDRp: Inf, FWEc: 355, FDRc: 355

Degrees of freedom = [1.0, 21.0]
 FWHM = 13.1 13.3 8.7 mm mm mm; 6.6 6.6 4.4 (voxels)
 Volume: 866096 = 107512 voxels = 517.2 resels
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 190.20 voxels)

Figura 20. Análisis paramétrico de bipolares sin tratamiento & litio.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 6. Paramétrico No bipolares & Litio.

[\(Volver a resultados\)](#)

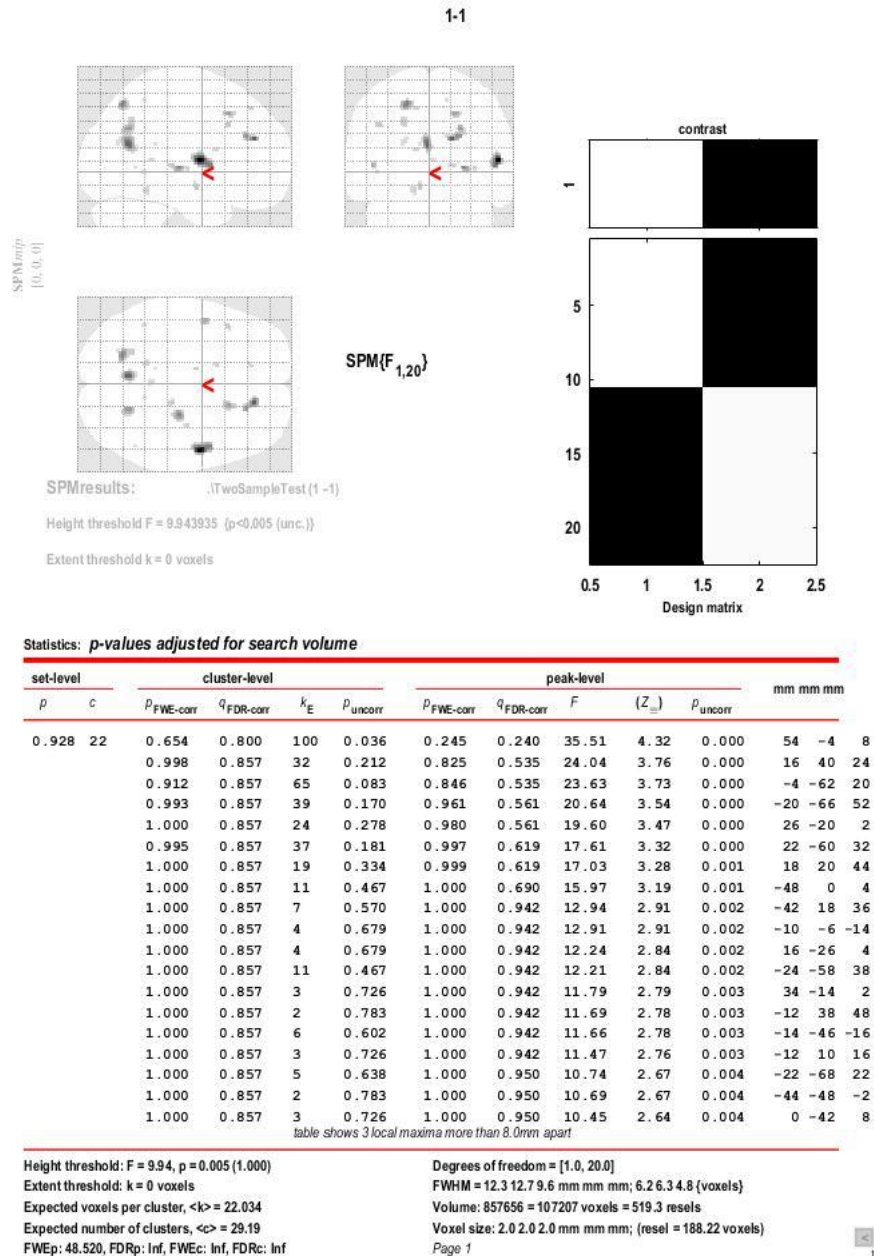
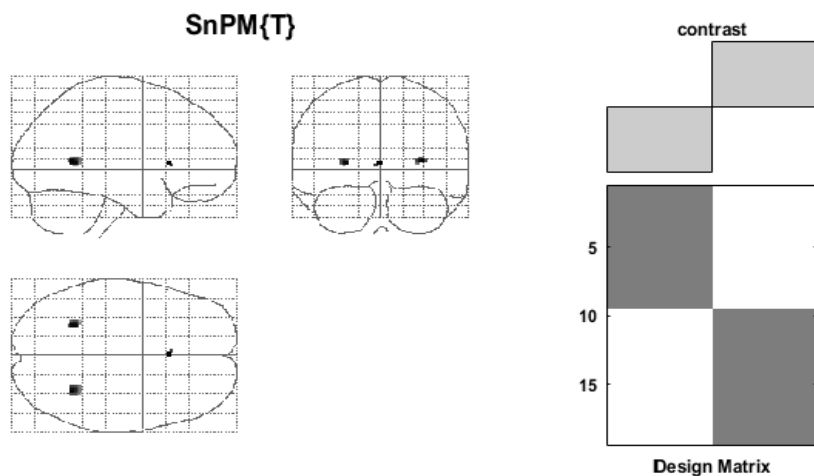


Figura 21. Análisis paramétrico de no bipolares & litio.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 7. No paramétrico Ácido V & Sin tratamiento.

[\(Volver a resultados\)](#)



P values & statistics: .\CLASICO\Grupo Amarillo-Azul

cluster-level	voxel-level					x,y,z mm		
	<i>k</i>	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	<i>T</i>	p_{uncorr}			
	2	0.7632	0.9989	3.89	0.0004	-2	20	6
	23	0.8006	0.9989	3.82	0.0004	32	-54	8
	21	0.8166	0.9989	3.79	0.0004	-26	-52	6
	1	0.9602	0.9989	3.38	0.0004	-4	22	4

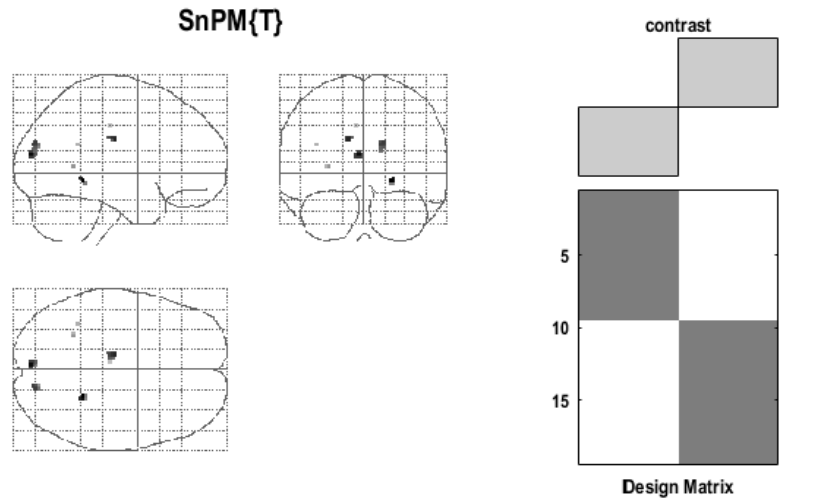
Height threshold: Nonparam. P value alpha= 0.0010 (0.9989 FDR) Degrees of freedom = [1 17]
 Design: 2 Groups: Two Sample T test; 1 scan per subject: 9(GrpA),10(GrpB)
 Search vol: 871832 cmm, 108979 voxels
 Perms: 5000 permutations of conditions, bhPerms=0 Voxel size: [2.00, 2.00, 2.00] mm

Figura 22. Análisis no paramétrico de bipolares ácido valproico & Sin tratamiento.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 8. No paramétrico Ácido V & No bipolares.

[\(Volver a resultados\)](#)



P values & statistics: .\CLASICO\Grupo Amarillo-Rojo

cluster-level	voxel-level					x,y,z mm
	k	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	T	p_{uncorr}	
	5	0.5522	1.0000	4.37	0.0002	22 -44 -6
	12	0.6322	1.0000	4.22	0.0004	-4 -86 16
	12	0.7470	1.0000	4.00	0.0008	-12 -18 28
	14	0.8306	1.0000	3.81	0.0008	16 -82 26
	2	0.9932	1.0000	3.07	0.0008	-28 -52 6
	1	0.9988	1.0000	2.85	0.0008	-38 -48 24
	1	0.9996	1.0000	2.74	0.0002	-6 -22 40

Height threshold: Nonparam. P value alpha= 0.0010 (1.0000 FDR) Degrees of freedom = [1 17]
 Design: 2 Groups: Two Sample T test; 1 scan per subject: 9(GrpA),10(GrpB)
 Search vol: 869096 cmm, 108637 voxels
 Perms: 5000 permutations of conditions, bhPerms=0 Voxel size: [2.00, 2.00, 2.00] mm

Figura 23. Análisis no paramétrico de bipolares ácido valproico & No bipolares.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 9. No paramétrico Ácido V & Litio.

[\(Volver a resultados\)](#)

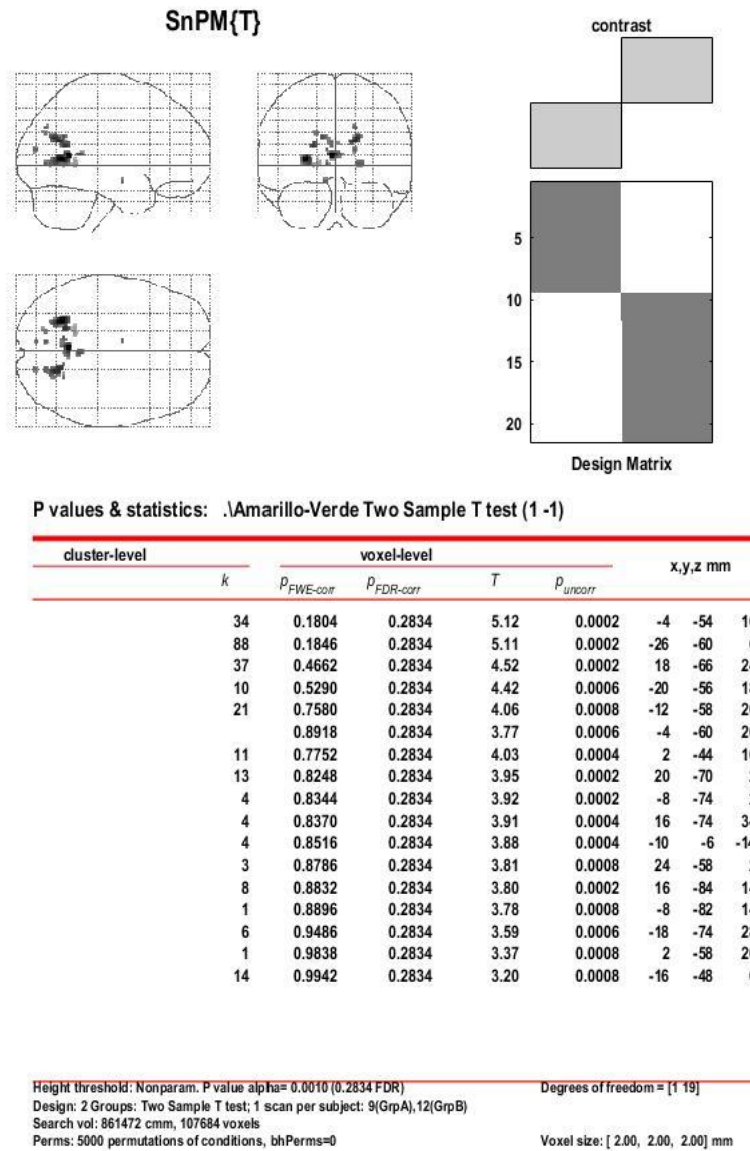
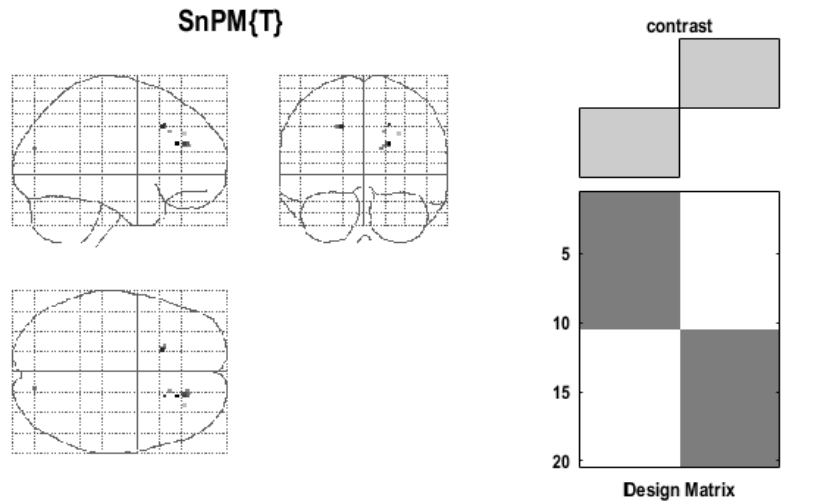


Figura 24. Análisis no paramétrico de bipolares ácido valproico & Lítio.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 10. No paramétrico Sin tratamiento & No Bipolares.

[\(Volver a resultados\)](#)



P values & statistics: .\CLASICO\Grupo Azul-Rojo

cluster-level	voxel-level					x,y,z mm		
	<i>k</i>	$P_{FWE-corr}$	$P_{FDR-corr}$	<i>T</i>	P_{uncorr}			
	1	0.5840	0.8483	4.07	0.0008	20	32	26
	4	0.8608	0.8483	3.54	0.0008	-18	20	40
	1	0.9096	0.8483	3.39	0.0008	20	22	42
	10	0.9346	0.8483	3.29	0.0004	20	38	26
	1	0.9984	0.8483	2.68	0.0006	14	-82	22
	1	1.0000	0.8483	2.34	0.0008	16	26	36
	1	1.0000	0.8483	1.89	0.0006	28	38	34

Height threshold: Nonparam. P value alpha= 0.0010 (0.8483 FDR)

Degrees of freedom = [1 18]

Design: 2 Groups: Two Sample T test; 1 scan per subject: 10(GrpA),10(GrpB)

Search vol: 858240 cmm, 107280 voxels

Perms: 5000 permutations of conditions, bhPerms=0

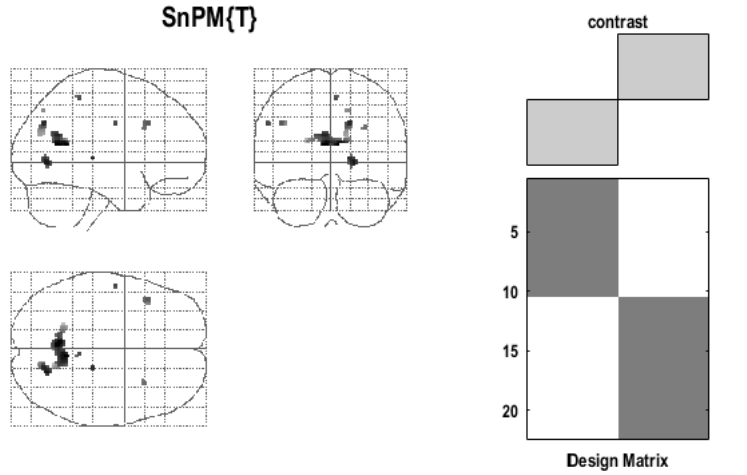
Voxel size: [2.00, 2.00, 2.00] mm

Figura 25. Análisis no paramétrico de bipolares Sin tratamiento & No bipolares.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 11. No paramétrico Sin tratamiento & Litio.

[\(Volver a resultados\)](#)



P values & statistics: .\CLASICO\Grupo Azul-Verde

cluster-level	voxel-level					x,y,z mm		
	k	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	T	p_{uncorr}			
153		0.1872	0.3261	4.89	0.0002	-4	-58	16
		0.2170	0.3311	4.81	0.0006	6	-52	16
		0.5024	0.3311	4.26	0.0004	-6	-60	24
31		0.3958	0.3261	4.43	0.0002	20	-68	0
25		0.5428	0.3261	4.20	0.0002	16	-72	34
2		0.5842	0.3311	4.14	0.0006	16	-28	4
3		0.8304	0.3261	3.71	0.0002	-56	-8	34
3		0.8668	0.3363	3.63	0.0008	4	-40	56
15		0.9324	0.3261	3.46	0.0002	-44	20	34
4		0.9836	0.3261	3.15	0.0002	30	18	30
12		0.9946	0.3363	2.99	0.0008	-16	-54	20
2		0.9994	0.3311	2.73	0.0004	16	-72	46

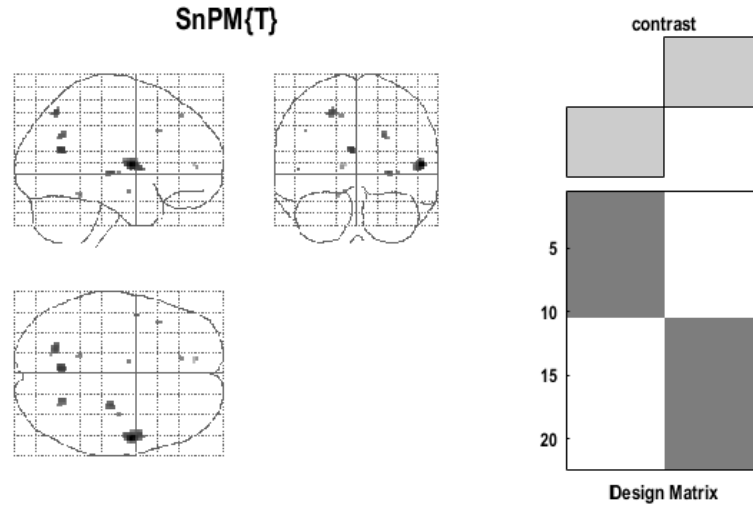
Height threshold: Nonparam. P value alpha= 0.0010 (0.3363 FDR) Degrees of freedom = [1 20]
 Design: 2 Groups: Two Sample T test; 1 scan per subject: 10(GrpA),12(GrpB)
 Search vol: 860984 cmm, 107623 voxels
 Perms: 5000 permutations of conditions, bhPerms=0 Voxel size: [2.00, 2.00, 2.00] mm

Figura 26. Análisis no paramétrico de bipolares Sin tratamiento & Litio.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 12. No paramétrico No bipolares & Litio.

[\(Volver a resultados\)](#)



P values & statistics: .\CLASICO\Grupo Rojo-Verde

cluster-level	voxel-level					x,y,z mm		
	k	$P_{FWE-corr}$	$P_{FDR-corr}$	T	P_{uncorr}			
	72	0.0362	0.4046	5.97	0.0002	54	-4	8
	19	0.2360	0.4046	4.86	0.0002	-4	-62	20
	20	0.3836	0.4046	4.55	0.0002	-20	-66	52
	10	0.4476	0.5743	4.43	0.0006	26	-20	2
	11	0.5920	0.5743	4.19	0.0006	22	-60	32
	2	0.7068	0.5743	4.00	0.0006	-48	0	4
	2	0.8984	0.5834	3.60	0.0008	-42	18	36
	1	0.9072	0.5743	3.58	0.0006	-10	-6	-14
	1	0.9500	0.5834	3.43	0.0008	34	-14	2
	2	0.9532	0.5834	3.42	0.0008	-12	38	48
	4	0.9590	0.5834	3.39	0.0008	-14	-46	-16
	3	0.9922	0.5718	3.10	0.0004	-12	50	6

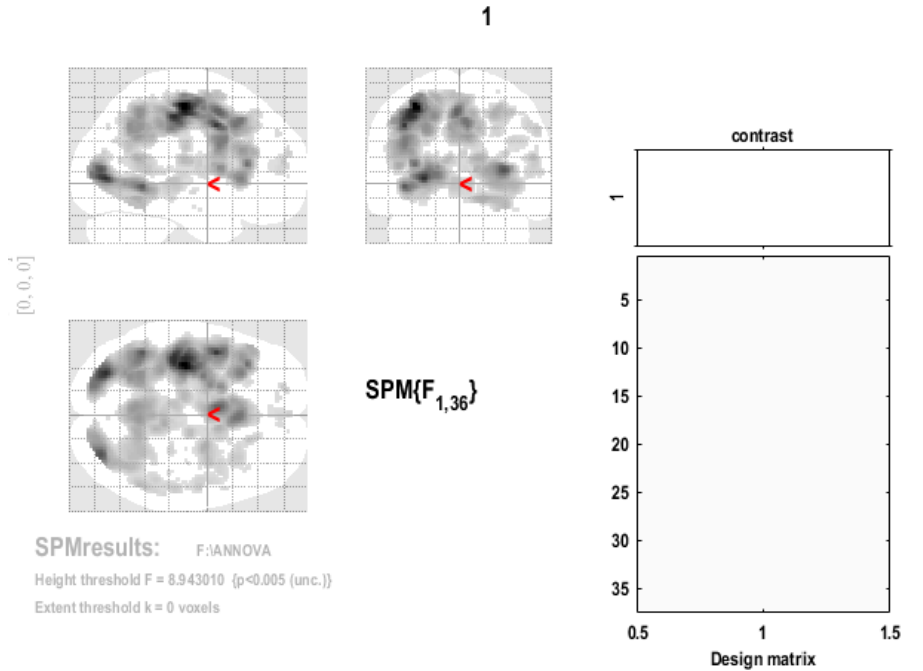
Height threshold: Nonparam. P value alpha= 0.0010 (0.6381 FDR) Degrees of freedom = [1 20]
 Design: 2 Groups: Two Sample T test; 1 scan per subject: 10(GrpA),12(GrpB)
 Search vol: 857656 cmm, 107207 voxels
 Perms: 5000 permutations of conditions, bhPerms=0 Voxel size: [2.00, 2.00, 2.00] mm

Figura 27. Análisis no paramétrico de No bipolares & Litio.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

Anexo 13. Resultado ANOVA.

[\(Volver a resultados\)](#)



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	F	(Z_{max})	p_{uncorr}			
0.001	38	0.000	0.000	8480	0.000	0.000	0.000	108.61	6.93	0.000	-34	-18	54
						0.000	0.000	85.21	6.47	0.000	-38	-26	46
						0.000	0.000	79.82	6.34	0.000	-42	4	40
		0.000	0.000	1679	0.000	0.000	0.000	85.28	6.47	0.000	-28	-76	2
						0.000	0.000	65.04	5.94	0.000	-42	-50	-4
						0.001	0.000	55.05	5.62	0.000	-20	-84	6
		0.000	0.000	1680	0.000	0.000	0.000	69.22	6.06	0.000	30	-80	8
						0.064	0.011	31.03	4.56	0.000	16	-52	-12
						0.097	0.014	29.20	4.45	0.000	36	-72	-2
		0.000	0.000	2508	0.000	0.010	0.002	39.60	5.00	0.000	-4	-54	42
						0.011	0.002	39.09	4.98	0.000	4	-52	32
						0.041	0.008	33.05	4.67	0.000	-4	-50	32
		0.033	0.009	354	0.001	0.077	0.012	30.25	4.51	0.000	24	-4	48
						0.384	0.048	22.84	4.02	0.000	32	-2	48
		0.067	0.015	295	0.003	0.118	0.017	28.32	4.39	0.000	12	6	10
						0.289	0.036	24.24	4.12	0.000	14	-14	14
						0.994	0.335	14.13	3.24	0.001	16	0	16
		0.367	0.087	163	0.021	0.205	0.028	25.83	4.23	0.000	52	-52	16
						0.980	0.278	15.07	3.34	0.000	56	-40	8
						1.000	0.930	9.26	2.62	0.004	48	-24	8
		0.038	0.009	342	0.002	0.217	0.028	25.56	4.21	0.000	-46	-46	34

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $F = 8.94$, $p = 0.005$ (1.000)
Extent threshold: $k = 0$ voxels
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 28.370$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 22.13$
FWEp: 32.165, FDRp: 22.683, FWEc: 342, FDRc: 295

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]
FWHM = 13.5 13.6 9.2 mm mm mm; 6.7 6.8 4.6 (voxels)
Volume: 818096 = 102262 voxels = 443.2 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 210.27 voxels)
Page 1



Figura 28. Análisis ANOVA

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.

La información presentada en este documento es de exclusiva responsabilidad de los autores y no compromete a la EIA.