



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Evaluación funcional y estructural de la neuro-retina
como marcador de neurodegeneración en el
trastorno bipolar

Functional and structural evaluation of neuro-retina
as a marker of neurodegeneration in bipolar disorder

Autor

Leticia Ainhoa Sanz Astier

Directores

Elena García Martín

María Pilar Bambo Rubio

Facultad de Medicina, Grado en Medicina

Curso 2019-2020



ÍNDICE:

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Concepto y generalidades del trastorno bipolar	3
2.2 Etiopatogenia y etiología del trastorno bipolar	5
2.3 Diagnóstico de la enfermedad	6
2.4 Tratamiento	7
2.5 Estado actual del tema	8
2.6 Justificación del estudio	10
3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	10
3.1. Hipótesis	10
3.2. Objetivos.....	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS	11
4.1. Diseño del estudio	11
4.2. Sujetos a estudio	11
4.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	11
4.4. Aprobación del CEICA.....	12
4.5. Protocolo de exploración	12
4.5.1 Evaluación funcional de la retina	12
4.5.2. Estudio estructural de la neuro-retina	15
4.6 Análisis de datos	18
5. RESULTADOS.....	19
5.1 Características demográficas de la población	19
5.2 Análisis de la función visual y estructura de la retina en el momento basal	20
5.2.1 Comparación de la función visual entre controles sanos y pacientes con trastorno bipolar (TB).....	20
5.2.1.1 Agudeza visual y sensibilidad al contraste	20
5.2.1.2 Visión cromática	21
5.2.1.3 Campimetría visual Spark.....	22
5.2.2 Comparación de la estructura de la retina entre controles sanos y pacientes con trastorno bipolar (TB):.....	23
5.2.2.1 OCT protocolo fast-macula para espesores maculares (CFNR y CCG):	23
5.2.2.2 OCT protocolo axonal RNFL-N.....	24
5.2.2.3 OCT protocolo glaucoma RNFL.....	26
5.3 Análisis longitudinal y de los cambios de la función visual y de la estructura de la retina.....	27



5.3.1	Evaluación de la función visual	27
5.3.1.1	Agudeza visual y sensibilidad al contraste	27
5.3.1.2	Visión cromática	28
5.3.1.3	Campimetría visual Spark	30
5.3.2	Evaluación estructural de la retina	30
5.3.2.1	OCT protocolo fast-macula para espesores maculares (CFNR y CCG)	30
5.3.2.2	OCT protocolo axonal RNFL-N	33
5.3.2.3	OCT protocolo glaucoma RNFL	35
6.	DISCUSIÓN	36
7.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	39
8.	CONCLUSIONES	40
9.	BIBLIOGRAFÍA	41
10.	ANEXOS	45
10.1	Anexo 1: abreviaturas	45
10.2	Anexo 2: aceptación del CEICA	46
10.3	Anexo 3: consentimiento informado	47

1. RESUMEN

Objetivos: 1- analizar si los pacientes con Trastorno Bipolar (TB) muestran una disminución de la función visual con respecto a los sujetos sanos de su misma edad y sexo, y comparar el cambio a los cinco años de seguimiento en ambos grupos. 2- evaluar mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) Spectralis las alteraciones estructurales de la neuro-retina en ambos grupos y comparar el cambio registrado a los 5 años, así como evaluar si esta técnica puede ser un método útil para detectar y monitorizar cambios neurodegenerativos en los pacientes con TB.

Material y métodos: se seleccionaron 38 ojos de pacientes con TB y 122 ojos de controles sanos pareados por edad y sexo. Se les realizó el mismo protocolo de exploración en la visita basal y en la segunda visita a los cinco años, que incluía pruebas de función visual (agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión cromática y campo visual) y estudio estructural de la retina mediante OCT Spectralis. La comparación de variables se realizó mediante los test de Chi-cuadrado, T-Student y corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones.

Resultados: en todos los análisis se encontraron mayores diferencias a nivel estructural que a nivel de la función visual. Observamos que en el grupo de los pacientes TB el adelgazamiento de la neuro-retina se producía más precozmente que en el grupo de los controles, siendo más significativo en los sectores temporales y en el haz papilomacular. No obstante, la reducción de estos espesores fue menor que la documentada para otras enfermedades neurodegenerativas.

Conclusiones: el TB es una patología neuropsiquiátrica en la que existe una pérdida de fibras nerviosas a nivel del sistema nervioso central, detectable y cuantificable mediante el estudio del espesor de la neuro-retina como biomarcador de progresión de esta neurodegeneración. En el grupo de los pacientes con TB se registró una disminución de los espesores retinianos más precoz que en los controles, especialmente en los sectores temporales y el haz papilomacular. En la evaluación de la función visual no se observaron cambios significativos para ninguno de los dos grupos.

Palabras clave: trastorno bipolar, capa de fibras nerviosas de la retina, espesor, neurodegeneración, tomografía de coherencia óptica.

1. ABSTRACT:

Objectives: first, to analyze whether Bipolar Disorder (BD) patients show a decrease of visual function compared to healthy subjects of the same age and sex, and to compare the evolution of these parameters in both groups at five years follow-up. Secondly, to evaluate by means of optical coherence tomography (OCT) Spectralis the structural alterations of the neuro-retina in both groups and to compare the progression registered at 5 years follow-up, as well as to evaluate whether this technique can be a useful method to detect and monitor neurodegenerative changes in BD patients.

Methods: 38 eyes from BD patients and 122 eyes from healthy controls matched by age and sex were selected. The same examination protocol was performed at the baseline visit and at the second visit five years later, which included visual function tests (visual acuity, contrast sensitivity, color vision and visual field) and the structural study of the retina using OCT Spectralis. Variables were compared using Chi-square test, T-Student test, and Bonferroni correction for multiple comparisons.

Results: in all analysis, greater differences were found for the structural analysis of the neuro-retina than for the visual function tests. We observed that the decrease in the thickness of the neuro-retina developed earlier in the group of BD patients than in the control one. This was more significant in the temporal sectors and the papillomacular bundle. However, the reduction in these thicknesses was less than that documented for other neurodegenerative diseases.

Conclusions: BD is a neuropsychiatric pathology in which there is a loss of nerve fibers at the level of the central nervous system, detectable and quantifiable by studying the thickness of the neuro-retina as a biomarker of progression of this neurodegeneration. A decrease of retinal thicknesses was recorded earlier in the group of BD patients than in the control group, especially in the temporal sectors and the papillomacular bundle. Concerning visual function, no significant changes were observed for either group.

Key words: bipolar disorder, retinal nerve fiber layer, thickness, neurodegeneration, optical coherence tomography.

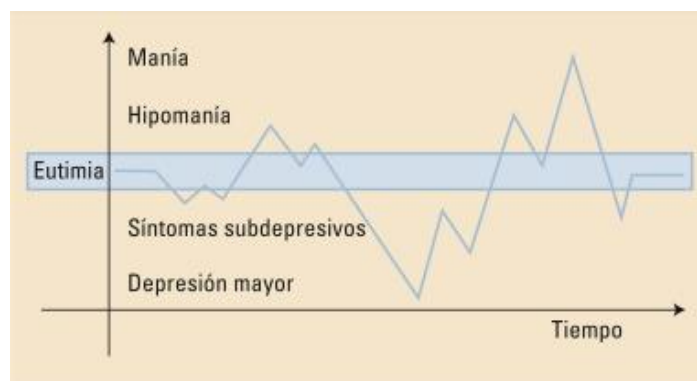
2. INTRODUCCIÓN

2.1 Concepto y generalidades del trastorno bipolar

Los trastornos del estado de ánimo se pueden clasificar en uni y bipolares. Los unipolares son aquellos que presentan únicamente un tipo de alteración afectiva, como puede ser la depresión, mientras que el trastorno de tipo bipolar alterna episodios de depresión con episodios de manía-hipomanía. La depresión se define como un estado de ánimo deprimido, con apatía, falta de motivación y otros síntomas como el insomnio o el predominio de emociones negativas de más de dos semanas de duración. La manía se define como un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, en el que se presenta un aumento de la actividad de al menos una semana de duración. La eutimia es un estado de ánimo que implica la ausencia de ánimo deprimido o elevado. (1)

El trastorno bipolar (TB) es una patología del estado de ánimo de carácter crónico, cíclico y recurrente, cuya prevalencia se encuentra en torno al 2% en la población general, sin diferencias geográficas, entre sexos ni en función del nivel socioeconómico. Puede presentarse a cualquier edad, aunque el debut es más frecuente al inicio de la edad adulta (figura 1). (2)(3)

Figura 1: Evolución natural del trastorno bipolar (2)



Los pacientes con TB presentan numerosas comorbilidades. En lo que se refiere a la comorbilidad psiquiátrica, presentan con mayor frecuencia otros trastornos psiquiátricos como ansiedad y alteraciones de la conducta alimentaria, ambos más prevalentes en mujeres. El TB también se asocia al consumo de sustancias tóxicas (la comorbilidad de ambos se denomina trastorno dual), el alcohol es concretamente la dependencia más frecuente en estos pacientes. Finalmente, también se ha descrito la comorbilidad con trastornos de la personalidad, como el trastorno límite de la personalidad y el trastorno antisocial, estrechamente relacionado con el trastorno dual. (2)(4)

Dentro de la comorbilidad psiquiátrica, adquieren especial importancia las elevadas tasas de suicidio respecto a la población general. Se estima que 800000 personas mueren cada año por suicidio (5). Es la segunda causa principal de muerte entre los 15 y los 29 años, siendo las tasas algo más elevadas en hombres que en mujeres (5). Son múltiples las causas implicadas en el suicidio, sin embargo, se ha observado que alrededor del 90% de los individuos que llevaron a cabo un suicidio cumplían criterios diagnósticos de algún trastorno psiquiátrico; los más frecuentemente asociados son el TB, el trastorno por abuso de sustancias y los trastornos

de la personalidad (6). Por lo tanto, el TB es una de las patologías psiquiátricas con mayores tasas de suicidio, siendo más elevada en el TB tipo II que en el tipo I. Además del diagnóstico de TB, existen otros cofactores de riesgo de suicidio en estos pacientes, como los antecedentes personales de intentos autolíticos, la comorbilidad con el trastorno por abuso de sustancias, con el trastorno ansiedad o con trastornos de la personalidad cluster B, el diagnóstico a edades tempranas o la presencia de un gran número de episodios depresivos (6).

En cuanto a la comorbilidad física, numerosos estudios han descrito un aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes (2–4,7,8). El origen de éste parece ser multifactorial, relacionado con estilos de vida no saludables, la medicación, así como la elevada frecuencia de diabetes y obesidad. La prevalencia de hábitos no saludables como el tabaquismo, el consumo de alcohol y la obesidad es llamativamente elevada en estos pacientes. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la obesidad en los pacientes con TB parecen ser múltiples e incluyen desde un aumento de las citoquinas proinflamatorias y un incremento del estrés oxidativo, hasta una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (4). Además, las medicaciones prescritas para el control de los síntomas en este trastorno pueden producir como efecto secundario síndrome metabólico, como es el caso de la Olanzapina (antipsicótico atípico) (2).

Este trastorno conlleva un gran deterioro de la funcionalidad de la persona, interfiriendo en su vida social y laboral, condicionando así el proyecto de vida de estos pacientes (2). Se ha demostrado que los sujetos afectados de TB, incluso en periodos de eutimia, aunque en menor grado, presentan mayor disfunción cognitiva que la población general (3)(9). Las alteraciones que presentan con mayor frecuencia estos pacientes son la dificultad de atención, la disminución de la velocidad de procesamiento de la información, así como alteraciones en la memoria de trabajo y la memoria visual. El grado de disfunción cognitiva se correlaciona positivamente con la disfunción social e ideación suicida (9), es decir: a mayor disfunción cognitiva, mayor disfunción social e ideación suicida. Se ha establecido una estrecha relación entre la disfunción cognitiva y la disfunción social (9), ya que se ha demostrado que la primera se relaciona con niveles socio-ocupacionales más bajos, es decir, los pacientes con mayor disfunción cognitiva tienen menos posibilidades de encontrar empleo.

La disfunción social es uno de los aspectos más limitantes en la vida de estos pacientes. El grado de disfunción social parecer estar también relacionado con la severidad de la psicopatología, es decir: los pacientes con mayor severidad clínica presentan también mayor disfunción social (10). Sin embargo, varios estudios (9,10) han detectado que la pérdida de funcionalidad social persistía incluso en periodos de remisión, lo que invita a pensar que la severidad de la psicopatología no es el único factor determinante. Por consiguiente, se han descrito varios factores que parecen influir también en este deterioro, como son el nivel educacional (se ha observado que, a mayor nivel educacional, menor disfunción social), la edad (los pacientes jóvenes presentan una disfunción social más llamativa, sobre todo aquellos con gran sintomatología), algunos factores físicos como la obesidad, el tabaquismo y la comorbilidad con patologías médicas, así como las medicaciones utilizadas en el tratamiento de este trastorno (antipsicóticos, antiepilépticos o benzodiazepinas, debido a los efectos sedantes de las mismas).

2.2 Etiopatogenia y etiología del trastorno bipolar

El TB es el trastorno psiquiátrico con mayor agregación familiar. Su heredabilidad se estima en torno al 70% y se considera poligénica, sin embargo, la herencia de determinados genes parece ser insuficiente para explicar su desarrollo, por lo que se considera que viene determinado por la interacción gen – ambiente. (2)(11)

Estudios de neuroimagen han encontrado una disminución significativa del volumen de sustancia gris en los pacientes con TB respecto a la población general (12)(13). Las regiones en las que esta pérdida de sustancia gris ha sido más consistentemente documentada son el área prefrontal y el hipocampo, implicadas en la regulación del estado de ánimo. Por otra parte, la utilización de técnicas de imagen para evaluar de forma estructural la neurodegeneración en este trastorno debe ser interpretada con cautela, ya que parece que el tratamiento con litio como eutimizante podría reducir algunas de las alteraciones documentadas (12)(14). Recientemente, algunos investigadores han tratado de reenfocar el uso de las técnicas de imagen. Se ha utilizado la RMN dinámica con contraste para evaluar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. En condiciones normales esta barrera impide el paso de la mayoría de los sustratos transportados en sangre, por lo que el desarrollo de alteraciones en su superficie permitiría la extravasación de sustratos del torrente sanguíneo al sistema nervioso central (SNC) provocando una inflamación. Kamintsky et al (15) encontraron que los pacientes con TB presentaban con mayor frecuencia alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que la población general. La propuesta de estos investigadores es que las regiones en las que esta barrera se encontrase afectada estarían en el origen de la sintomatología presentada.

Aunque las bases neurobiológicas del TB son todavía bastante desconocidas, clásicamente se describía la posible implicación de alteraciones neuroquímicas relacionadas con la dopamina, noradrenalina y serotonina. La hipótesis dopaminérgica del TB está basada en el desequilibrio entre los receptores dopaminérgicos D2/D3 y la proteína transportadora de dopamina. Así, el aumento de la biodisponibilidad de los receptores dopaminérgicos D2/D3 aumentaría la neurotransmisión dopaminérgica favoreciendo los estados maníacos; mientras que la elevación de la proteína transportadora de dopamina conllevaría una disminución de la biodisponibilidad de la dopamina y, por consiguiente, un descenso de la neurotransmisión dopaminérgica, dando lugar a episodios depresivos (16). También se ha descrito la asociación del polimorfismo del gen 5-HTTLPR (codificante del transportador de la serotonina) como factor de riesgo para el TB, principalmente el alelo pequeño (S) (17).

Actualmente, diferentes estudios moleculares han intentado identificar genes relacionados con este trastorno. Hasta el momento, los genes identificados son variantes de riesgo de genes comunes en la población general. Se ha descubierto la implicación de alelos de riesgo presentes también en la esquizofrenia (CACNA1C, TENM4, NCAN, ANK3, PLXNA2) (2). El estudio de genoma completo (GWAS) (18) en relación con el TB ha identificado varios genes de riesgo para este trastorno (ANK3, ODZ4, TRANK1, ADCY2, MIR2113/POU3F2), así como su relación con la etiopatogenia del mismo. Así, por ejemplo, ADCY2 se trata de un mediador de señalización de la neurotransmisión dopaminérgica, ODZ4 está implicado en la neuroplasticidad y POU3F2 en el neurodesarrollo. Si bien, la mayoría de estos genes son pequeñas variantes respecto a la población general, por lo que solamente conceden un pequeño riesgo individual.

2.3 Diagnóstico de la enfermedad

Dentro de los trastornos del estado de ánimo, los principales síndromes son la depresión y la manía. Ambos comparten la característica de constituir alteraciones prolongadas del estado de ánimo incongruentes con la situación vital del sujeto.

El DSM V (1) define el **episodio maniaco** como un periodo definido de tiempo en el que el sujeto presenta un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, con un marcado aumento de la actividad, de al menos una semana de duración. Esta sintomatología debe estar presente casi todos los días, así como ser lo suficientemente grave como para causar un deterioro importante de la función social o laboral, por necesitar hospitalización o presentar síntomas psicóticos. Durante este periodo deben darse tres o más de los siguientes síntomas: aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza, disminución de la necesidad de dormir, verborrea, fuga de ideas, facilidad para la distracción y/o participación en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas. Además, este episodio debe ser incompatible con los efectos de una sustancia o la sintomatología de otra patología médica.

Asimismo, también define el **episodio hipomaniaco** como un periodo definido de tiempo en el que se presenta un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, con las características y síntomas anteriormente descritas en la definición de episodio maniaco. Se diferencia de éste en que el episodio causa alteraciones en la funcionalidad del individuo que normalmente no presenta en ausencia de síntomas. Sin embargo, estas alteraciones no son lo suficientemente graves como para producir un deterioro importante de la vida social, laboral o salud del individuo. (1)

Finalmente, define **episodio depresivo mayor** como la presencia de cinco o más de los siguientes síntomas durante al menos dos semanas casi todos los días: estado de ánimo deprimido, disminución importante del interés o del placer, pérdida de peso no intencionada o anorexia, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva, disminución de la capacidad de concentración o decisión, pensamientos de muerte, ideas suicidas o intento de suicidio. Para tratarse de un episodio depresivo mayor deben encontrarse obligatoriamente los síntomas de estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o del placer, así como causar un deterioro significativo de la funcionalidad habitual de la persona. (1)

Los **criterios diagnósticos** de la **CIE 10** exigen que se hayan dado al menos un episodio de manía y uno de depresión para establecer el diagnóstico, mientras que, según los criterios del **DSM V**, se puede realizar el diagnóstico de TB tras un solo episodio maniaco. Además, el **DSM V** diferencia dos **tipos de TB**:

- **Tipo I** en el que el paciente ha presentado al menos un episodio maniaco y uno o más episodios depresivos.
- **Tipo II** en el que el paciente ha presentado varios episodios depresivos y uno o más episodios hipomaniacos.

Además de estos dos tipos de TB, el DSM V describe también el **trastorno ciclotímico** y el **TB inducido por sustancias o medicamentos**. El trastorno ciclotímico es definido como la presencia de numerosos episodios con síntomas hipomaniacos y depresivos, que no llegan a cumplir

criterios ni de episodio hipomaniaco ni de episodio depresivo mayor. Estos episodios deben darse durante al menos dos años, estando presentes al menos durante la mitad del tiempo y con periodos asintomáticos de duración mayor a dos meses. (1)

2.4 Tratamiento

El objetivo del tratamiento de mantenimiento del TB es mantener la estabilidad del paciente y prevenir recaídas. Para ello, el abordaje terapéutico debe ser integral, realizado desde distintas perspectivas: farmacológica, psicológica, social y educativa. Son muchos los factores que intervienen en la eficacia de estos tratamientos, como las comorbilidades psiquiátricas del paciente, la conciencia de la enfermedad (factor determinante en la adherencia al tratamiento), o los efectos adversos farmacológicos. Es muy importante recalcar al paciente que, una vez establecido el tratamiento debe mantenerse indefinidamente, independientemente de que pasen muchos años sin síntomas, ya que ha sido demostrado que la suspensión del mismo, incluso en situación de estabilidad clínica, conlleva un alto riesgo de recaídas. (2)(3)

Dentro del tratamiento farmacológico, los medicamentos de primera línea son el Litio, el Valproato, la Lamotrigina, la Carbamazepina y los antipsicóticos atípicos como la Olanzapina, la Quetiapina o el Aripiprazol. Estos fármacos pueden utilizarse en monoterapia o combinados entre ellos. Normalmente, el litio es el más utilizado en monoterapia, los demás suelen pautarse en asociación. (2)(3)

El litio es un fármaco antiguo, sin embargo, sigue siendo el tratamiento de elección en este trastorno. Su mecanismo de acción produce una disminución de la neurotransmisión excitatoria y un aumento de la actividad GABA, por lo que es eficaz en ambos polos de la enfermedad. Puede dar lugar a numerosos efectos adversos, la mayoría dosis-dependiente, siendo los más importantes y peligrosos las alteraciones del ritmo cardiaco (alargamiento del intervalo QT), el desarrollo de una nefritis intersticial y el debut o empeoramiento de una psoriasis. (2)

Otros fármacos utilizados en el control del TB son los anticonvulsivantes, como el Valproato, la Carbamazepina o la Lamotrigina. Los tres fármacos comparten el mismo mecanismo de acción: bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje, aunque a posteriori cada uno de ellos presente mecanismos de acción adicionales específicos. A pesar de no poseer una base empírica tan amplia como el litio, también pueden ser utilizados como estabilizadores del estado de ánimo. El Valproato provoca un aumento de la actividad GABA, por lo que se encuentra indicado en el tratamiento de la manía aguda, episodios mixtos y en el TB de polaridad maniaca. En cuanto a la Carbamazepina, inhibe el disparo neuronal repetitivo y disminuye la liberación de glutamato, así como el recambio de dopamina y noradrenalina. Por ello, presenta las mismas indicaciones que el Valproato. En cambio, la Lamotrigina inhibe la liberación de glutamato y aspartato, por lo que es especialmente eficaz en el tratamiento del TB de polaridad depresiva. (2)

Finalmente, la tercera familia de fármacos implicada en el tratamiento del TB son los antipsicóticos. Tradicionalmente, los antipsicóticos típicos como el Haloperidol o la Clorpromazina, han sido utilizados en el tratamiento de la manía aguda. En la actualidad, son los antipsicóticos atípicos como la Olanzapina, Quetiapina o Aripiprazol, los más estudiados y

empleados en el tratamiento del TB. Poseen efectos antimaniacos, antidepresivos y estabilizadores del humor, por lo que pueden ser utilizados tanto en episodios agudos como en el tratamiento de mantenimiento. (2)

Todos los fármacos citados anteriormente son eficaces en el tratamiento de la sintomatología del TB, sin embargo, hasta el momento, el litio ha sido el único que ha demostrado poseer efecto neuroprotector. Se ha descrito una pérdida de sustancia gris en los pacientes con TB, observada mediante estudios de neuroimagen. En estos mismos estudios llamó la atención de los investigadores que los pacientes en tratamiento con litio no presentaban una pérdida tan llamativa de sustancia gris (12)(14). Contrariamente, el Valproato se ha asociado a una disminución del espesor de la sustancia blanca. Pardoe HR et al (19) realizaron un estudio de neuroimagen en pacientes epilépticos en tratamiento con anticonvulsivantes, comparando aquellos tratados con valproato, con los tratados con fármacos diferentes al Valproato. Observaron que los pacientes en tratamiento con Valproato presentaban una pérdida más llamativa de volumen de sustancia blanca respecto a los tratados con otros anticonvulsivantes.

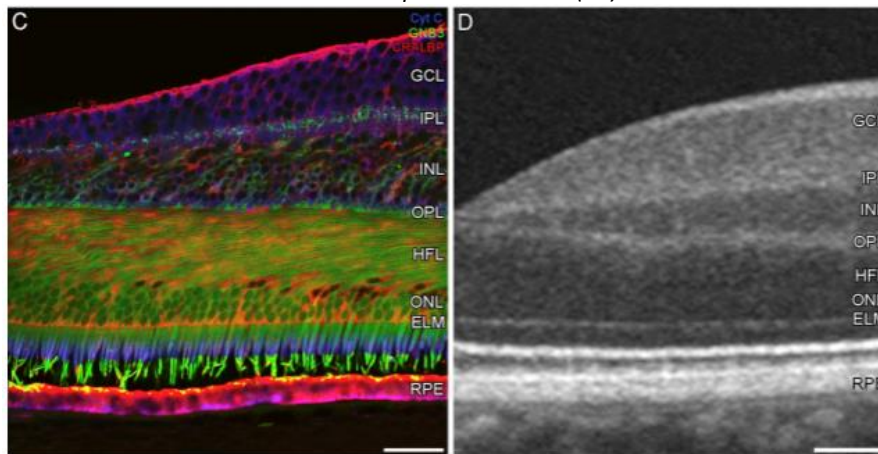
2.5 Estado actual del tema

La retina constituye la capa más interna del globo ocular. Su función es recoger los estímulos luminosos y transformarlos en impulsos eléctricos, que son llevados a través del nervio óptico al SNC. Proviene embriológicamente del neuroectodermo. Se forma a partir de una evaginación del diencéfalo, llamada vesícula óptica, que se invagina formando la copa óptica, la cual dará lugar posteriormente a la retina. Está compuesta por cinco tipos diferentes de neuronas (fotorreceptores, bipolares, amacrinas, horizontales y ganglionares) cuyos componentes se agrupan histológicamente en diez capas. La última capa es la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), formada por los axones de las células ganglionares, que confluyen dando lugar al nervio óptico. Los axones de estas células no están mielinizados, por lo que es posible su estudio individual mediante técnicas de imagen como la tomografía de coherencia óptica (OCT) (20). Al considerar la retina como parte del SNC podemos utilizarla como espejo del mismo, intentando detectar y establecer asociaciones entre los cambios neuronales que se producen a nivel de la retina y los que se producen a nivel cerebral.

La pérdida de función visual y el adelgazamiento de la CFNR ha sido estudiada en otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson y la esquizofrenia. Tanto la esclerosis múltiple como el Parkinson y la enfermedad de Alzheimer son enfermedades neurodegenerativas, crónicas y progresivas que producen una importante discapacidad. En cuanto a la esquizofrenia, se trata de un trastorno psiquiátrico en el que clásicamente se describe una pérdida de la funcionalidad de la persona que se incrementa con el número de brotes. Se cree que esta pérdida de funcionalidad podría ser debida a una degeneración neuronal (21). En todas las enfermedades citadas se ha detectado una pérdida axonal de la CFNR en comparación con la población general sana de la misma edad (20–25). En cuanto al TB, se aboga por la misma teoría que en el caso de la esquizofrenia: la neurodegeneración se encontraría en el origen de la pérdida de funcionalidad de estos pacientes. Sin embargo, son pocos los estudios que valoren estos parámetros en pacientes con TB.

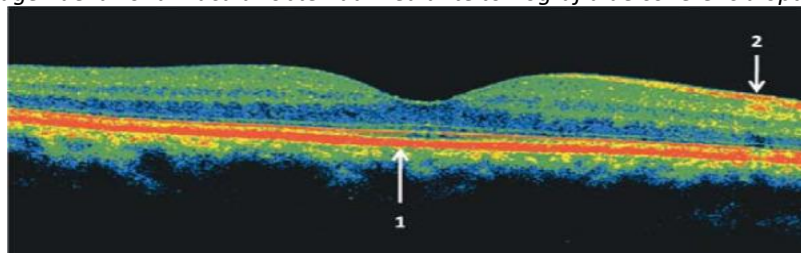
En general, los distintos estudios publicados coinciden en que los pacientes con TB presentan un adelgazamiento de la CFNR de forma global, así como de la capa de células ganglionares (CCG) (figuras 2-3). Sin embargo, difieren en las regiones en las que disminuye su espesor, así como en la correlación con el tiempo de evolución de la enfermedad. Khalil et al (26) y Garcia-Martin et al (27) describieron una pérdida axonal mayor en los cuadrantes temporales; mientras que Mehraban et al (28) la describieron en los cuadrantes nasales; finalmente, Kalenderoglu et al (29) no encontraron diferencias entre cuadrantes, describiendo únicamente una pérdida global. En cuanto a la correlación entre el espesor de la CCG y el tiempo de evolución de la enfermedad, Garcia-Martin et al (27) y Kalenderoglu et al (29) observaron que existía correlación entre el espesor de la CCG y el tiempo de evolución de la enfermedad. Sin embargo, estos hallazgos no son consistentes en todos los estudios, ya que por ejemplo Khalil et al (26) no llegaron a establecer ningún tipo de correlación. En relación a la función visual, no se han detectado alteraciones significativas de la agudeza visual, aunque sí que parece verse alterada la visión cromática (27)(30) y la sensibilidad al contraste (31). Se ha descrito que los pacientes con TB presentan un umbral para la discriminación de los colores más elevado que la población general: esto significa que presentan una menor discriminación en la visión cromática. Parece que estas alteraciones se presentan preferentemente en los sistemas rojo-verde, azul-amarillo. En cuanto a la sensibilidad al contraste, se ha descrito una disminución de la misma en los sujetos con trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia o el TB.

Figura 2: Correlación entre imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) e histología para las distintas capas de la retina (32)



Abreviaturas: GCL: Ganglionar cell layer (capa de células ganglionares). IPL: Inner plexiform layer (capa plexiforme interna). INL: Inner nuclear layer (capa nuclear interna). OPL: Outer plexiform layer (capa plexiforme externa). HFL: Henle fiber layer (capa de fibras de Henle). ONL: Outer nuclear layer (Capa nuclear externa). ELM: External limiting membrane (membrana limitante externa). RPE: Retinal pigment epithelium (epitelio pigmentario de la retina).

Figura 3: Imagen de la zona macular obtenida mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) (33)



2.6 Justificación del estudio

Considerando el TB como un proceso neurodegenerativo, nuestro proyecto pretende evaluar cómo se ven afectadas la función visual (expresada a través de la agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión cromática y campo visual) y la estructura de la neuro-retina (mediante el estudio de los espesores de la CFNR y CCG con tomografía de coherencia óptica) en los pacientes con TB a lo largo del tiempo (5 años de seguimiento) y compararlo con los cambios acontecidos en sujetos sanos.

3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis

El trastorno bipolar es una patología neuropsiquiátrica en la que existe una pérdida de fibras nerviosas a nivel del sistema nervioso central detectable y cuantificable mediante el estudio del espesor de la neuro-retina como biomarcador de progresión de esta neurodegeneración.

3.2. Objetivos

- I. Analizar si los pacientes con trastorno bipolar muestran una disminución de la función visual con respecto a los sujetos sanos de su misma edad y sexo.
- II. Evaluar y comparar el cambio de la función visual (agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión de colores, y campo visual) a lo largo de 5 años de seguimiento en el grupo de controles sanos y en los pacientes con trastorno bipolar.
- III. Evaluar si la tomografía de coherencia óptica Spectralis es un método de evaluación útil para detectar daños neurodegenerativos que tienen lugar a nivel de la neuro-retina en los pacientes con trastorno bipolar.
- IV. Evaluar las alteraciones que presenta la estructura de la neuro-retina (evaluada mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral Spectralis) en el grupo de pacientes con trastorno bipolar y en el grupo de controles sanos.
- V. Comparar el cambio registrado a lo largo de 5 años de seguimiento en pacientes con trastorno bipolar y en controles sanos en los espesores de las estructuras de la neuroretina, para evaluar si el trastorno bipolar asocia un componente neurodegenerativo y una pérdida axonal.
- VI. Analizar si la evaluación estructural de la neuro-retina mediante tomografía de coherencia óptica permite monitorizar la neurodegeneración a lo largo del tiempo en pacientes con trastorno bipolar.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

El presente proyecto es un estudio de cohortes longitudinal prospectivo, coordinado por el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), en colaboración con el Servicio de Psiquiatría del mismo hospital.

Este estudio comenzó en el año 2014. Al inicio del mismo se exploró la función visual y la estructura de la CFNR en sujetos sanos y en pacientes con TB. Posteriormente, entre noviembre de 2019 y febrero de 2020, los mismos individuos volvieron a ser evaluados utilizando el mismo protocolo.

4.2. Sujetos a estudio

Los sujetos a estudio que componen el grupo de los pacientes TB fueron pacientes diagnosticados en el Sector Zaragoza II, perteneciente al Hospital Universitario Miguel Servet, que accedieron a participar en el estudio después de leer y firmar el consentimiento informado.

El grupo control está compuesto por sujetos sanos, pareados a los casos por edad y sexo, que fueron reclutados entre el personal sanitario o sus familiares. Todos los sujetos que decidieron participar en el estudio también firmaron el consentimiento informado después de haberlo leído.

En el consentimiento informado se detallaban las características y objetivos del estudio (Anexo 3).

4.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de TB establecido por un Psiquiatra según los criterios del DSM-V en el grupo de pacientes.
- Edad mayor a 18 años.
- Firma del consentimiento informado para la inclusión en el estudio por todos los sujetos.

Criterios de exclusión:

- Patología oftálmica o sistémica diferente al TB que altere la función o estructura del nervio óptico, de la retina, o de los medios transparentes del sistema visual (cataratas, opacidades corneales...).
- Errores refractivos importantes, es decir, superiores a 5 dioptrías de defecto esférico (miopía o hipermetropía) y/o 3 dioptrías de defecto cilíndrico (astigmatismo).
- Presencia de otras patologías psiquiátricas o neurológicas.

4.4. Aprobación del CEICA

Este estudio ha sido aprobado por el CEICA (Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón) con el número PI15/0299 (Anexo 2).

4.5. Protocolo de exploración

Fue realizado en el servicio de Oftalmología del HUMS, e incluyó:

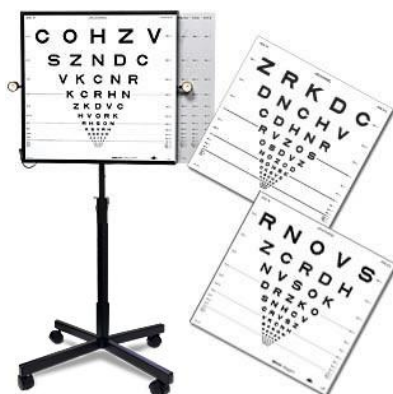
1. Tiempo de evolución de la enfermedad.
2. Evaluación funcional de la retina:
 - a. Medida de la agudeza visual mediante los optotipos ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) con contrastes del 100%, 2,5% y 1,25%.
 - b. Evaluación de la sensibilidad al contraste mediante los test de Pelli-Robson y CSV-1000E
 - c. Evaluación de la visión cromática mediante los test de Farnsworth D15 y Lanthony D15.
 - d. Campimetría visual Spark con estrategia “precision”.
3. Evaluación estructural de la retina con el dispositivo de tomografía de coherencia óptica (OCT) de última generación Spectralis mediante tres protocolos: fast-macula, axonal RNFL-N y glaucoma RNFL.

4.5.1 Evaluación funcional de la retina

Incluyó las siguientes pruebas:

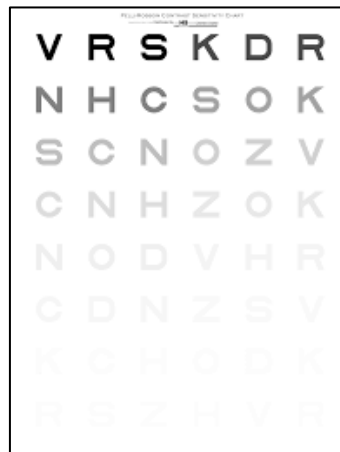
- Medida de la agudeza visual con los **optotipos ETDRS** en condiciones fotópicas, con corrección de lejos y con **contrastos del 100%, 2,5% y 1,25%**. El test se realizó a una distancia de 4 metros (para visión lejana), de manera monocular y con láminas retroiluminadas de los optotipos ETDRS para los tres contrastes anteriormente citados.
Los optotipos ETDRS se presentan en láminas en las que hay varias filas de letras, con al menos 5 letras en cada fila, y el mismo número de optotipos en cada nivel de agudeza visual. Los espacios entre filas y entre letras son iguales al tamaño de las letras (figura 4). Estos optotipos son de tipo logarítmico, esto significa que la progresión al pasar de una fila a la siguiente es de 0,1 unidades logarítmicas. (34)

Figura 4: optotipos ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)



- Sensibilidad al contraste mediante test de **Pelli – Robson**: se realizó en condiciones fotópicas a 1 metro de distancia y con corrección de lejos. El test de Pelli – Robson se muestra en una tarjeta de 86 x 63 cm. Presenta 16 tríos de letras del mismo tamaño (4,9 x 4,9 cm) con una frecuencia espacial de 1 ciclo (figura 5). Cada trío de letras presenta el mismo contraste, disminuyendo de un trío a otro con un factor de 0,15 unidades logarítmicas. En realidad, este test no evalúa la sensibilidad al contraste, ya que solo explora una frecuencia espacial. Únicamente evalúa la agudeza visual con bajo contraste. (34)

Figura 5: Test de Pelli-Robson



- Evaluación de la visión cromática mediante los **test de Farnsworth D15** y **Lanthony D15** con corrección de cerca. Ambas pruebas se realizaron en el ordenador. Al comienzo, la primera figura aparecía ya situada al inicio de la fila. El paciente debía seguir seleccionando el resto de las figuras según cómo percibía la gradación del color. Tanto la prueba de Farnsworth como el test de Lanthony consisten en ordenar una serie de figuras de colores según su similitud cromática, con el objetivo de formar una escala de color. Estas figuras varían en color, pero mantienen constante la luminancia y la saturación. La diferencia entre ambos test reside en la saturación de los colores. En las figuras del test de Lanthony D15 los colores tienen una menor saturación, por lo que generalmente cuesta más diferenciarlos (figuras 6 a 8). (34)

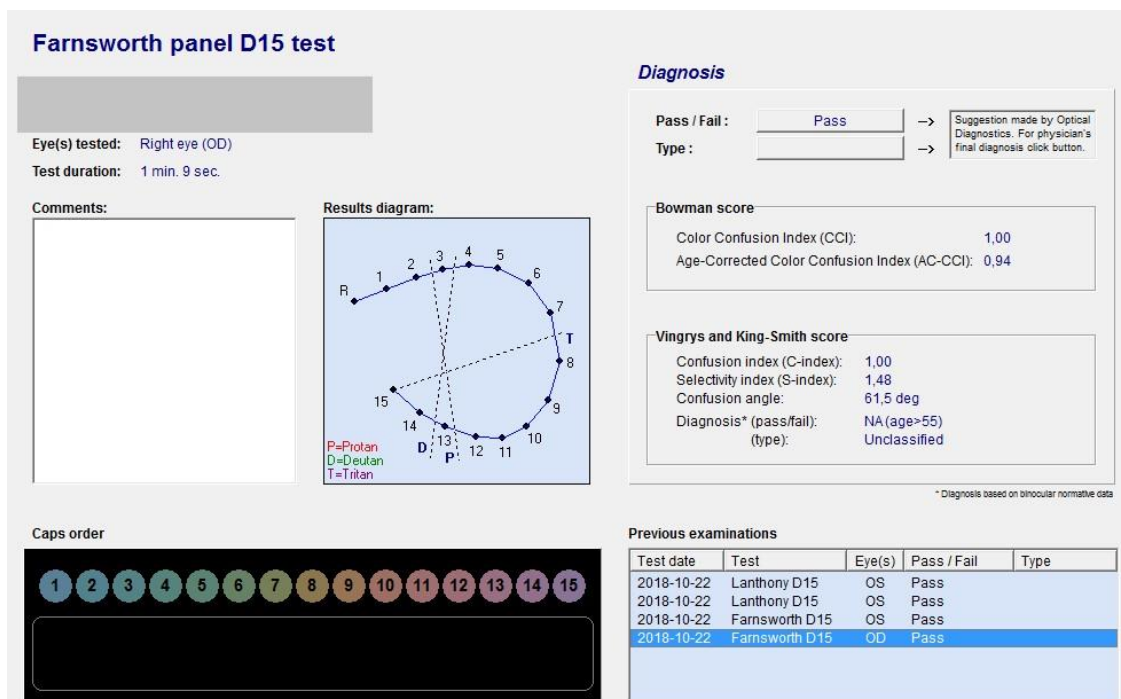
Figura 6: escala de color test de Farnsworth D15



Figura 7: escala de color del test de Lanthony D15

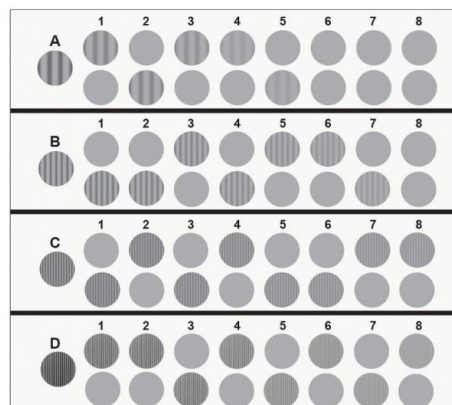


Figura 8: reporte de resultados del test de Farnsworth D15



- Se evaluó la sensibilidad al contraste mediante test de **CSV – 1000E** a una distancia de 2,5 metros con corrección de lejos. El test de CSV – 1000E tiene cuatro niveles de frecuencia (A, B, C, D), con dos filas en cada uno. En cada fila se presentan 8 láminas circulares. Los distintos niveles se diferencian por el número de frecuencias espaciales que presentan las figuras circulares de ese mismo nivel (3 ciclos por grado en A, 6 ciclos por grado en B, 12 ciclos por grado en C y 18 ciclos por grado en D) (figura 9). Dentro del mismo nivel, para cada frecuencia se presentan 8 niveles de contraste, de forma que conforme avanzamos en cada fila los pasos son de 0,14 unidades logarítmicas. En cada nivel, las láminas circulares de las dos filas están situadas una encima de la otra. En cada pareja de láminas, una presenta una red sinusoidal y la otra, un patrón gris uniforme. El paciente debe distinguir en cada nivel, cuál es la lámina de la pareja que presenta el patrón sinusoidal, la superior o la inferior. (34)

Figura 9: Test de sensibilidad al contraste CSV-1000



- **Campimetría computarizada Spark** con estrategia **precision**. Realizábamos la prueba en una sala en penumbra. El paciente debía situarse frente al campímetro apoyando la barbilla frente a él para identificar el punto de fijación. A continuación, se le colocaba la corrección óptica correspondiente en el ojo a explorar y se ocluía el contralateral. Antes de iniciar la prueba se le entregaba un pulsador que debía accionar tras visualizar los estímulos luminosos presentados por el campímetro (figura 10). El objetivo de esta prueba es determinar el umbral de sensibilidad de la retina, es decir, la mínima luminancia necesaria para detectar la presencia de un estímulo luminoso de tamaño constante en diferentes zonas del campo visual. (34)

Figura 10: Campo visual Spark (Oculus).



4.5.2. Estudio estructural de la neuro-retina

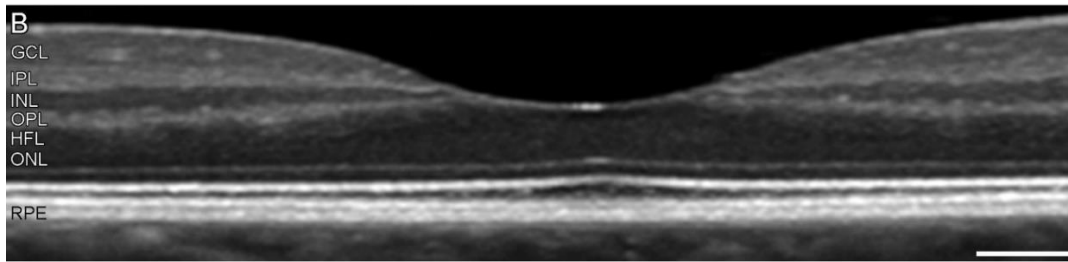
La medición de los distintos parámetros fue realizada por el dispositivo de **Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) Spectralis** mediante distintos protocolos: fast-macula, glaucoma RNFL (Retina Nerve Fiber Layer) y axonal RNFL-N (Nasal).

La OCT utiliza un láser de luz infrarroja de baja coherencia. Este laser de luz es transmitido a través de una fibra óptica a un separador de haces que envía parte de estos haces hacia la retina y parte hacia un espejo. Los haces enviados al espejo son reflejados y sirven de patrón de referencia, mientras que los haces enviados hacia la retina, la atraviesan y son reflejados de diferente manera en función de la capa que traspasan. La luz reflejada por la retina es comparada con el haz de referencia. Estas diferencias son procesadas mediante un software creando una imagen que representa las diferentes capas de la retina mediante un código de colores: las estructuras de alta reactividad son representadas en colores brillantes como el rojo (como la sangre o la fibrosis), las de reflectividad media, en verde y las de baja reflectividad, en azul (como los quistes o el edema) (figuras 11-12). (34)

Figura 11: dispositivo de tomografía de coherencia óptica (OCT) Spectralis



Figura 12: Imagen de tomografía de coherencia óptica (OCT) de las capas de la retina en la región foveal (32)



Abreviaturas: GCL: Ganglionar cell layer (capa de células ganglionares). IPL: Inner plexiform layer (capa plexiforme interna). INL: Inner nuclear layer (capa nuclear interna). OPL: Outer plexiform Layer (capa plexiforme externa). HFL: Henle fiber layer (capa de fibras de Henle). ONL: Outer Nuclear layer (capa nuclear externa). RPE: Retinal pigment epithelium (epitelio pigmentario de la retina).

El protocolo fast-macula para espesores maculares de la OCT Spectralis proporciona los espesores de las nueve áreas descritas en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Este estudio divide a la mácula en nueve áreas definidas por tres círculos ubicados a 1, 2 y 6 mm, siendo el centro la fovea (área 1). A excepción del área 1 (fóvea), que se establece como centro, los círculos están divididos en cuatro cuadrantes: superior, inferior, nasal y temporal. Las áreas 2, 3, 4 y 5 forman parte del anillo interno y las áreas 6, 7, 8 y 9 configuran el anillo externo (figuras 13-14).

Figura 13: Áreas del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)

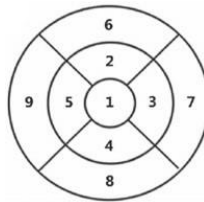
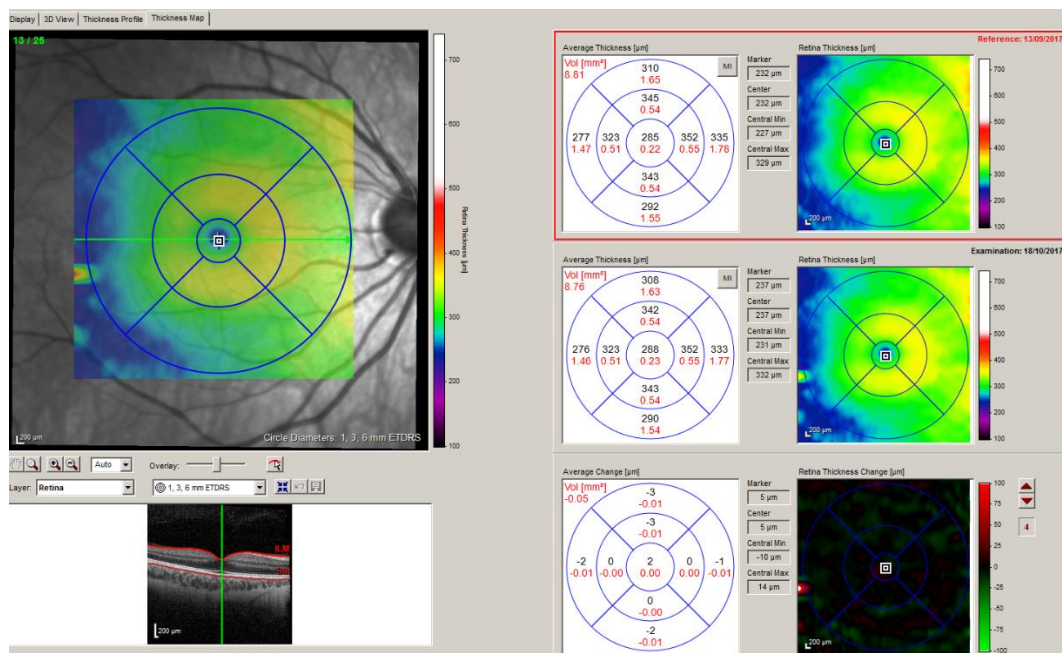
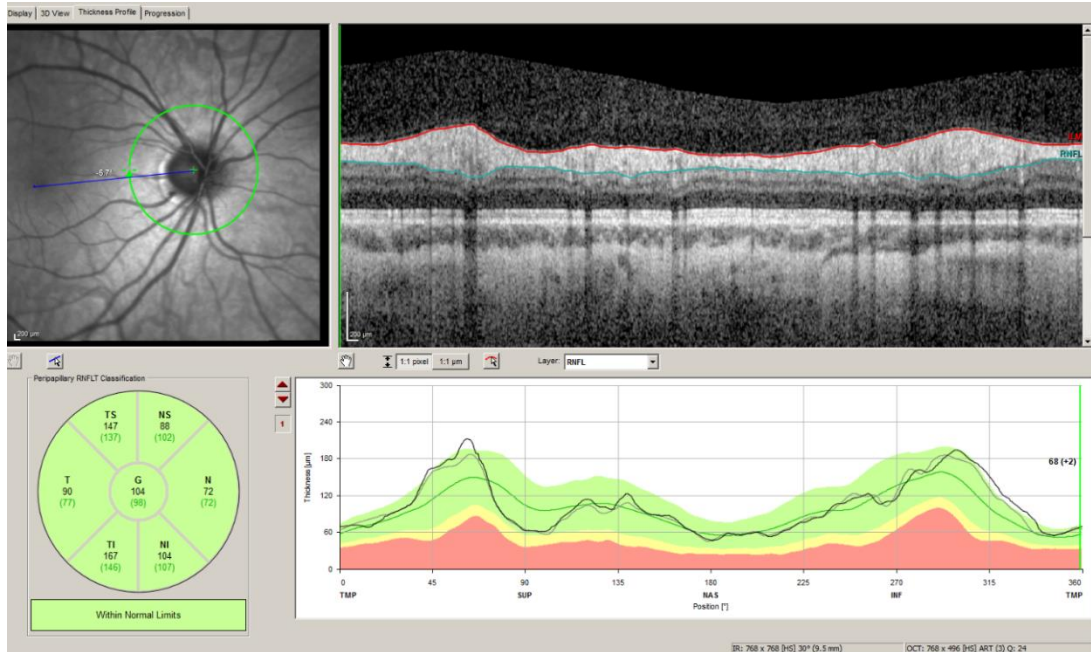


Figura 14: Protocolo fast-macula para tomografía de coherencia óptica (OCT) Spectralis



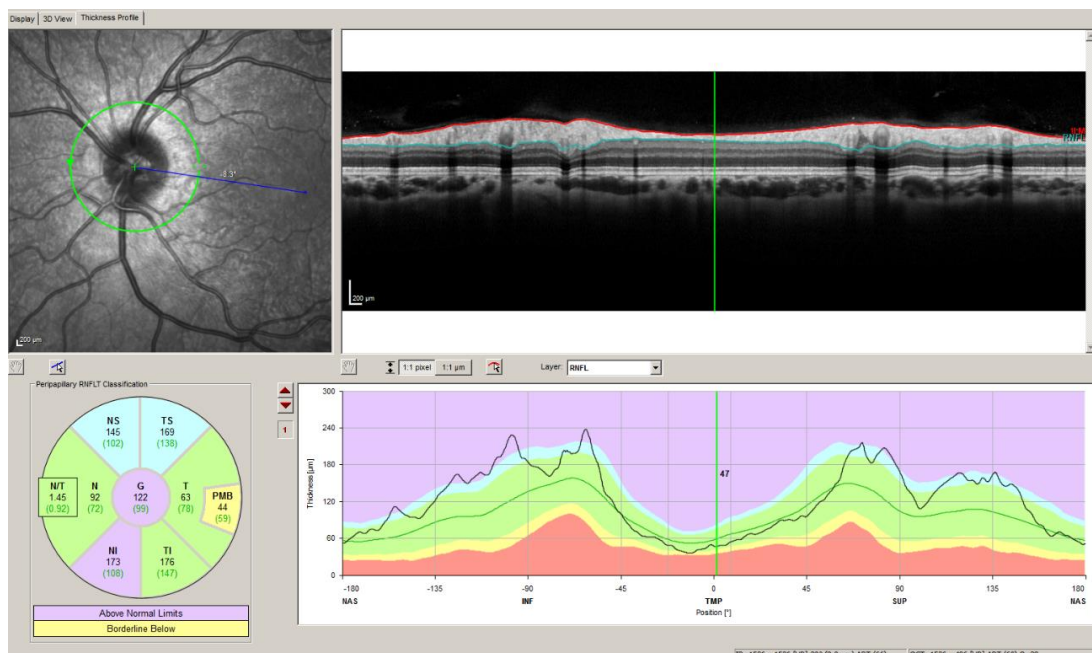
El protocolo RNFL de la aplicación de glaucoma genera un mapa que obtiene el espesor medio de la CFNR peripapilar y el espesor en seis cuadrantes: nasal superior, nasal, nasal inferior, temporal inferior, temporal, temporal superior. Mediante esta aplicación los espesores se recogen en dirección a las agujas del reloj para el ojo derecho, y en sentido contrario para el ojo izquierdo. El barrido comienza y termina en el sector temporal, por lo que las mediciones más fiables son las que se obtienen del sector nasal (figura 15).

Figura 15: Protocolo glaucoma RNFL para tomografía de coherencia óptica (OCT) Spectralis



El protocolo RNFL-N de la aplicación axonal mide los mismos parámetros que la aplicación para glaucoma (espesor medio y seis cuadrantes) y dos parámetros adicionales: el espesor medio del haz papilomacular (PMB), que transcurre desde la parte temporal de la papila hasta la mácula, y el índice N/T (ratio entre sector nasal y sector temporal) (figura 16). En esta aplicación el barrido comienza y termina en el cuadrante nasal, por lo que las mediciones más fiables son las que se obtienen del sector temporal. Estas modificaciones respecto a la aplicación de glaucoma son especialmente importantes para la detección de cambios en la CFNR en las enfermedades neurodegenerativas, ya que en estas enfermedades las áreas más precozmente afectadas son los sectores temporales y el haz papilomacular (25)(35)(36).

Figura 16: Protocolo axonal RNFL-N para tomografía de coherencia óptica (OCT) Spectralis



4.6 Análisis de datos

Se exportaron los datos obtenidos durante las visitas, que habían sido registrados en Excel, al programa estadístico SPSS versión 20.

Se depuró la base de datos comprobando que no existían variables con valores extremos o errores de registro. Posteriormente se comprobó el ajuste de las variables a la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov. En nuestra población el tamaño muestral fue mayor de 30 y la mayoría de las variables se ajustaban a la normalidad, por lo que se decidió utilizar test paramétricos para el análisis estadístico. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de Chi cuadrado y, para la comparación de variables cuantitativas, el test de T de Student, ambos con una significación estadística de $p < 0,05$. Además, se utilizó la corrección de Bonferroni para aumentar el nivel de exigencia en la significación estadística cuando se realizaron comparaciones de variables múltiples.

5. RESULTADOS

5.1 Características demográficas de la población

Se analizaron un total de 38 ojos de 38 pacientes TB y 122 ojos de 122 sujetos sanos que actuaron como grupo control. Se eligió al azar un ojo de cada sujeto. Con la finalidad de evitar factores de confusión añadidos, se comprobó que ambos grupos (pacientes TB y controles) tenían características demográficas similares, representadas en las tablas 1 y 2. Para ello se analizaron las posibles variables de confusión: edad y sexo (tablas 1 y 2). En el grupo de los pacientes, la edad media fue de 48,33 años, y en el grupo de los controles de 47,65 años. En cuanto al sexo, en el grupo de los pacientes había 23 mujeres (60,5%) y 15 hombres (39,5%), y en el grupo de los controles 77 mujeres (63,1%) y 45 hombres (36,9%) (gráficos 1-2). Para ninguna de las dos variables se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de los pacientes TB y el grupo de los controles ($p = 0,688$ respecto a la edad y $p = 0,158$ respecto al sexo). Esto es especialmente importante para la variable edad, ya que, si en alguno de los dos grupos la edad fuese significativamente más elevada que en el otro, podría observarse una reducción del espesor de la CFNR relacionada con la edad y no con la propia patología.

Tabla 1: Distribución de la población por edad

	N	Media	DE	P
Controles	122	47,65	16,61	0,688
Pacientes TB	38	48,33	11,92	

Abreviaturas: N (tamaño muestral), DE (desviación estándar), P (valor de p), TB (trastorno bipolar)

Tabla 2: Distribución de la población por sexo

	Controles		Pacientes TB		P
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Hombre	45	36,9	15	39,5	0,158
Mujer	77	63,1	23	60,5	

Abreviaturas: P (valor de p), TB (trastorno bipolar).

Gráfico 1: distribución por sexo en controles

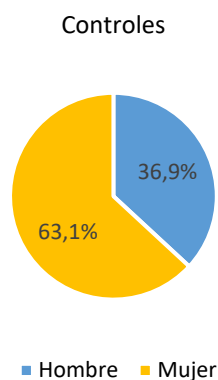
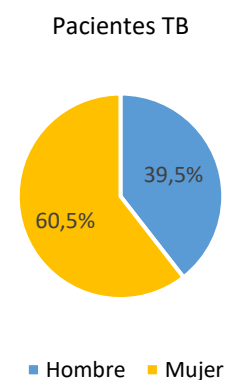


Gráfico 2: distribución por sexo en pacientes con trastorno bipolar



En los pacientes TB se analizó también el tiempo de duración de la enfermedad (tabla 3). La duración media fue de 20,00 años con una desviación estándar de 5,55.

Tabla 3: Duración de la enfermedad

	Min	Max	Media	DE
Duración de la enfermedad	11	30	20	5,55

Abreviaturas: Min (mínimo), Max (máximo), DE (desviación estándar).

5.2 Análisis de la función visual y estructura de la retina en el momento basal

5.2.1 Comparación de la función visual entre controles sanos y pacientes con trastorno bipolar (TB)

5.2.1.1 Agudeza visual y sensibilidad al contraste

Se encontraron diferencias en la agudeza visual (tabla 4) entre los pacientes TB y los controles al disminuir el contraste de las láminas. Estas diferencias aparecen con el contraste 2,5% y aumentan al disminuir el contraste a 1,25%. Sin embargo, llama la atención que el grupo de los pacientes TB presenta menores puntuaciones para las tres láminas del test, lo que significa que tienen una mejor agudeza visual que los controles sanos.

En lo que se refiere a la sensibilidad al contraste (tabla 4), únicamente se observaron diferencias para el test de Pelli-Robson, para el que obtuvieron mejor puntuación los pacientes TB, aunque no se consideraron relevantes al no superar la corrección de Bonferroni. En el test de CSV-1000 no se encontraron diferencias, aunque sí se observó que al aumentar la frecuencia de un nivel al siguiente disminuía considerablemente la sensibilidad al contraste en ambos grupos (gráficos 3-4).

Tabla 4: Análisis en la visita basal de la agudeza visual (AV) y sensibilidad al contraste

Agudeza visual y sensibilidad al contraste	Controles		Pacientes TB		Valor P
	Media	DE	Media	DE	
AV ETDRS 100%	0,01	0,09	-0,04	0,14	0,067
AV ETDRS 2,5%	0,32	0,10	0,28	0,18	0,132
AV ETDRS 1,25%	0,48	0,11	0,36	0,19	0,098
Pelli-Robson	1,83	0,16	1,90	0,12	0,109
CSV-1000 fotopica A	6,14	0,66	6,10	0,85	0,099
CSV-1000 fotopica B	5,83	1,01	5,93	1,39	0,732
CSV-1000 fotopica C	5,10	1,11	5,41	1,48	0,345
CSV-1000 fotopica D	4,45	1,25	4,89	1,66	0,267

Los p-valores marcados con un asterisco (*) indican diferencias estadísticamente significativas aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: AV (agudeza visual), ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), DE (desviación estándar), TB (trastorno bipolar).

Gráfico 3: Análisis en la visita basal de la agudeza visual (AV) con test ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

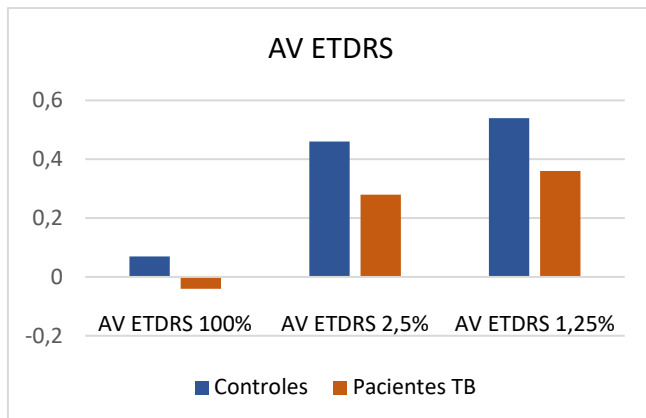
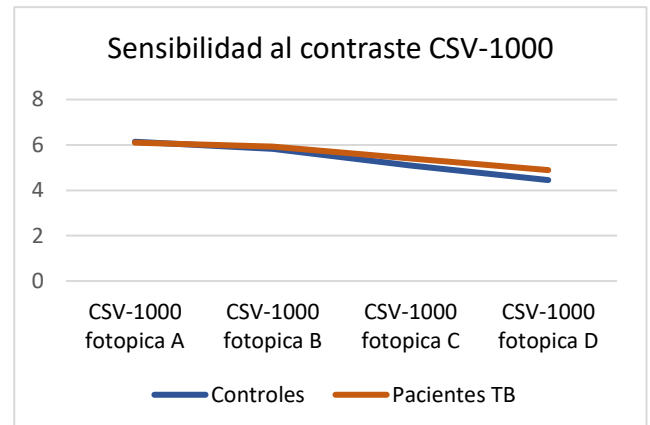


Gráfico 4: Análisis en la visita basal de la sensibilidad al contraste con el test de CSV-1000



5.2.1.2 Visión cromática

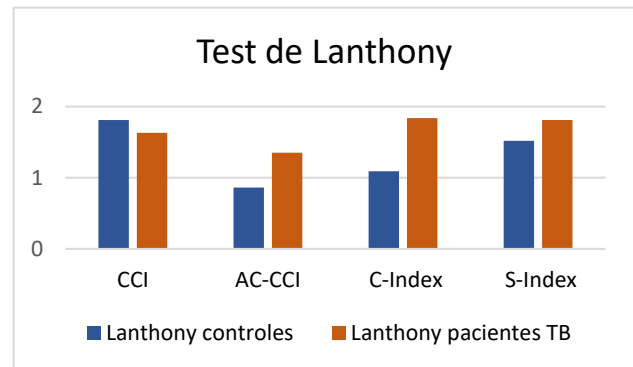
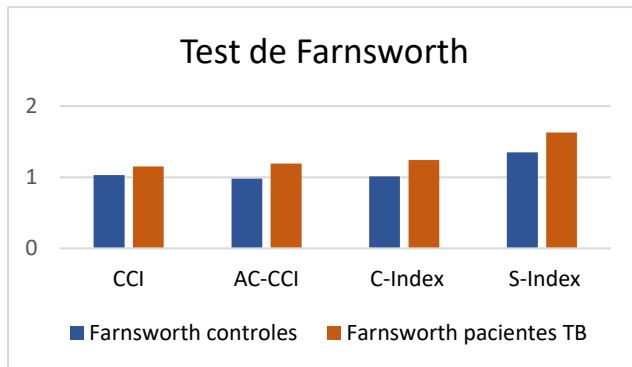
En el análisis de la visión cromática (tabla 5) cuanto menor es la puntuación, menor es el umbral de distinción del color, lo que se asocia con una mayor discriminación de los colores. Se detectaron diferencias para todos los parámetros en ambos test, obteniendo puntuaciones mayores para los pacientes TB (excepto CCI y Conf-Angle en el test de Lanthony, donde los controles obtienen mayor puntuación), lo que significa que presentan peor visión cromática que los controles sanos (gráficos 5-6).

Tabla 5: Análisis en la visita basal de la visión cromática: test de Farnsworth y Lanthony

Visión cromática	Controles		Pacientes TB		Valor P
	Media	DE	Media	DE	
Farnsworth CCI	1,03	0,06	1,15	0,22	0,017
Farnsworth AC-CCI	0,98	0,06	1,19	0,31	0,002*
Farnsworth C-Index	1,01	0,01	1,24	0,35	0,003*
Farnsworth S-Index	1,35	0,21	1,63	0,42	0,004*
Farnsworth Conf-Angle	46,7	23,98	63,56	3,96	<0,001*
Lanthony CCI	1,81	4,83	1,63	0,62	<0,001*
Lanthony AC-CCI	0,86	0,06	1,35	0,52	<0,001*
Lanthony C-Index	1,09	0,08	1,84	0,80	<0,001*
Lanthony S-Index	1,52	0,07	1,81	0,54	0,017
Lanthony Conf-Angle	65,15	5,42	53,32	23,74	0,027

Los p-valores marcados con un asterisco (*) indican diferencias estadísticamente significativas aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: CCI (índice de confusión del color), AC-CCI (índice de confusión del color corregido por edad), C-Index (índice de confusión), S-Index (índice de dispersión), Conf-Angle (ángulo de confusión), TB (trastorno bipolar), DE (desviación estándar).

Gráficos 5-6: Análisis en la visita basal de los test de visión cromática de Farnsworth y Lanthony.
Parámetros representados: CCI, AC-CCI, C-Index y S-Index.



5.2.1.3 Campimetría visual Spark

En la evaluación del campo visual (tabla 6) se detectaron diferencias estadísticamente significativas para los índices MS (sensibilidad media), MD (defecto medio). Estas diferencias indican que el grupo de los pacientes TB presenta menor capacidad en esta prueba que los controles sanos.

Tabla 6: Análisis en la visita basal del campo visual Spark

Campo visual Spark	Controles		Pacientes TB		Valor P
	Media	DE	Media	DE	
MS	29,44	0,96	26,34	4,46	0,003
MS corregido por edad	28,58	0,23	28,79	0,37	0,254
MD	0,86	0,87	-2,65	4,54	0,001
RF	0,93	0,06	0,90	0,09	0,248

Abreviaturas: MS (sensibilidad media), MD (defecto medio), RF (factor de fiabilidad), DE (desviación estándar), TB (trastorno bipolar).

5.2.2 Comparación de la estructura de la retina entre controles sanos y pacientes con trastorno bipolar (TB):

5.2.2.1 OCT protocolo fast-macula para espesores maculares (CFNR y CCG):

En el análisis de espesores maculares (tabla 7) se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los sectores.

En la CFNR se detectó una disminución significativa de los sectores nasal interno, nasal externo e inferior interno en el grupo de los pacientes TB, superando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p < 0,004$) (gráfico 7).

En la CCG, los pacientes con TB mostraron una disminución significativa del espesor foveal, nasal interno, superior interno, superior externo, temporal interno e inferior interno, superando todos ellos la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples (gráfico 8).

Tabla 7: Análisis en la visita basal de los espesores maculares medidos mediante el protocolo Fast-macula (tomografía de coherencia óptica Spectralis) en micrómetros (μm)

OCT Macular (μm)	CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA					CAPA DE CELULAS GANGLIONARES				
	Controles		Pacientes TB		Valor P	Controles		Pacientes TB		Valor P
	Media	DE	Media	DE		Media	DE	Media	DE	
Fóvea - C0	14,15	7,05	12,72	4,81	0,046	18,62	9,14	15,61	5,50	0,001*
Nasal interno-N1	24,26	10,69	20,65	2,81	<0,001*	52,98	6,50	47,58	6,05	<0,001*
Nasal externo-N2	54,92	18,08	49,13	11,40	0,001*	38,61	5,69	38,40	3,74	0,719
Superior interno-S1	27,24	10,74	28,72	31,16	0,463	53,47	6,17	50,42	4,62	<0,001*
Superior externo-S2	39,81	10,26	39,82	26,92	0,996	36,00	6,34	33,34	5,75	<0,001*
Temporal interno-T1	18,23	3,50	17,78	3,59	0,242	48,52	6,66	44,56	5,27	<0,001*
Temporal externo-T2	19,54	3,60	21,25	13,98	0,044	35,31	6,65	35,91	4,22	0,368
Inferior interno-I1	28,43	8,71	25,20	3,37	<0,001*	53,41	6,19	49,47	6,48	<0,001*
Inferior externo-I2	41,62	8,16	39,72	6,83	0,027	33,19	4,85	32,79	3,38	0,412
Centro	3,18	9,08	3,26	5,12	0,922	4,69	7,01	5,84	7,68	0,142

Los p-valores marcados con un asterisco (*) indican diferencias estadísticamente significativas aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: CFNR (capa de fibras nerviosas de la retina), CCG (capa de células ganglionares), DE (desviación estándar), TB (trastorno bipolar).

Gráfico 7: Análisis en la visita basal de los espesores maculares de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en micrómetros (μm)

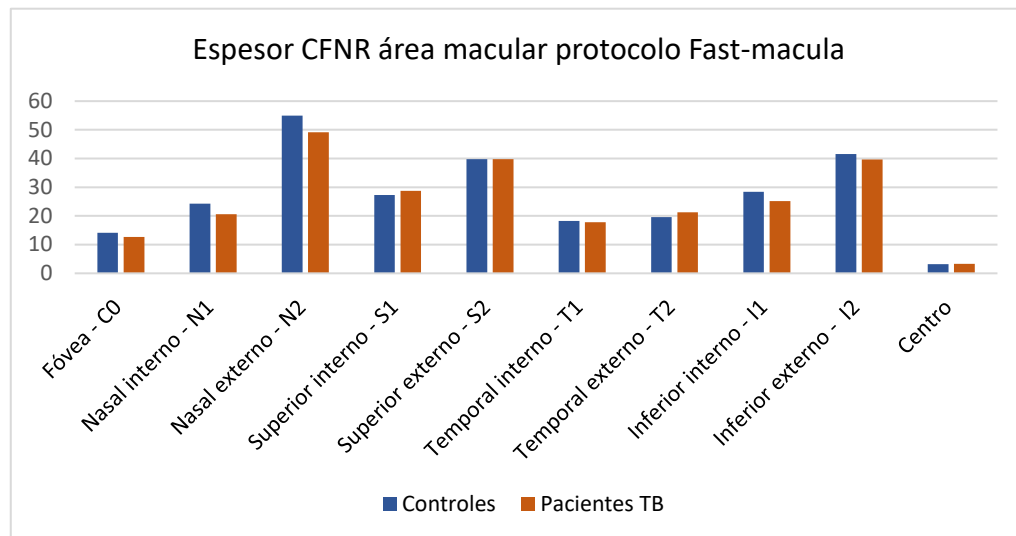
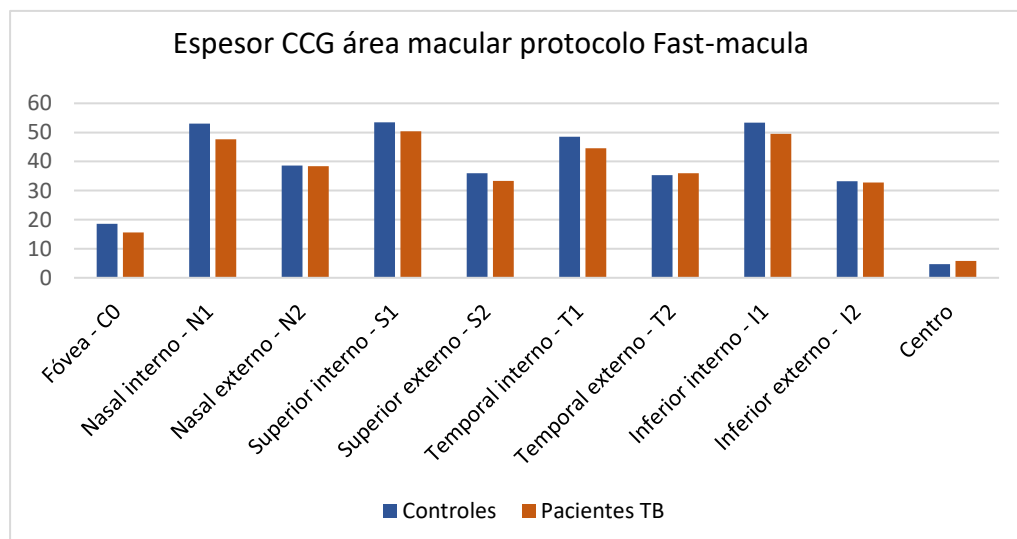


Gráfico 8: Análisis en la visita basal de los espesores maculares de la capa de células ganglionares (CCG) del área macular en micrómetros (μm)



5.2.2.2 OCT protocolo axonal RNFL-N

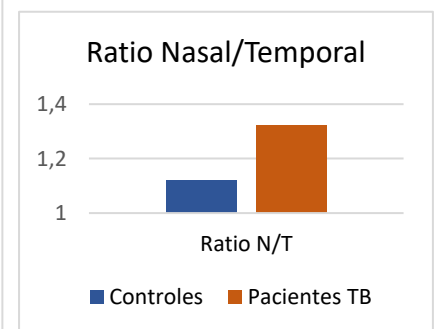
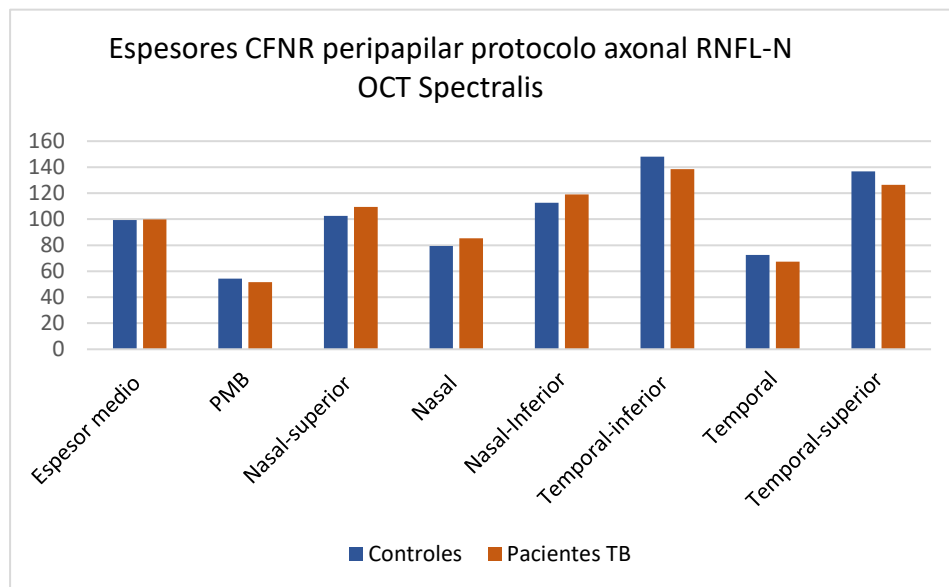
En el análisis de los espesores de la CFNR (tabla 8) se encontraron diferencias entre los dos grupos en casi todos los sectores. Los únicos parámetros para los que no se detectaron diferencias fueron el espesor medio de la CFNR y el sector nasal inferior. Los pacientes con TB presentaron espesores significativamente mayores que los controles en los sectores nasales (nasal superior, nasal, nasal inferior) y menores en los sectores temporales (temporal superior, temporal y temporal inferior) y en el haz papilomacular (gráfico 9). En cuanto la ratio Nasal/Temporal, se encuentra significativamente más elevada en el grupo de los pacientes TB, lo que implica que en estos sujetos los sectores temporales se encuentran más adelgazados que los sectores nasales (gráfico 10). Las modificaciones detectadas en los pacientes con TB (adelgazamiento de los sectores temporales y del haz papilomacular, así como aumento de la ratio Nasal/Temporal) son típicas de procesos neurodegenerativos.

Tabla 8: valores de espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) obtenidos mediante el protocolo axonal RNFL-N (tomografía de coherencia óptica Spectralis) en micrómetros (μm)

OCT PROTOCOLO AXONAL RNFL-N	Controles		Pacientes TB		Valor P
	Media	DE	Media	DE	
Espesor medio	99,42	12,33	99,88	9,29	0,765
PMB	54,39	10,78	51,55	8,31	0,039
Ratio N/T	1,12	0,28	1,32	0,37	<0,001*
Nasal-superior	102,62	21,32	109,42	20,44	0,017
Nasal	79,50	14,97	85,22	13,47	0,004*
Nasal-Inferior	112,54	27,94	118,92	35,07	0,116
Temporal-inferior	148,00	19,70	138,55	20,77	0,001*
Temporal	72,51	12,13	67,30	11,63	0,001*
Temporal-superior	136,75	17,04	126,45	19,20	<0,001*

Los valores marcados con un asterisco (*) indican diferencias estadísticamente significativas aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: RNFL (retinal nerve fiber layer), DE (desviación estándar), TB (trastorno bipolar), PMB (haz papilomacular), Ratio N/T (ratio Nasal/Temporal).

Gráficos 9-10: Análisis en la visita basal del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) peripapilar y de la ratio Nasal/Temporal mediante protocolo axonal en micrómetros (μm)



5.2.2.3 OCT protocolo glaucoma RNFL

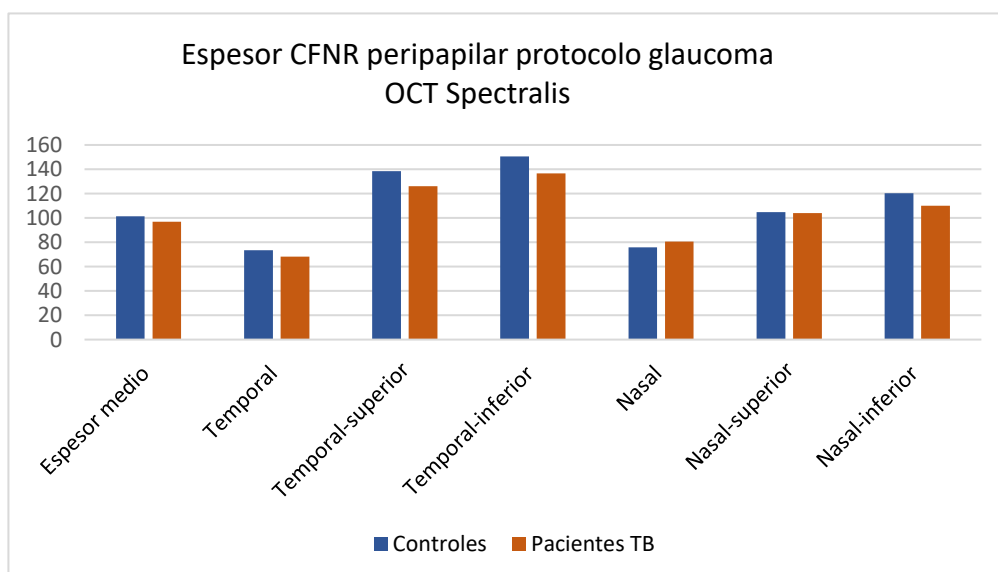
En el análisis de los espesores de la CFNR (tabla 9) mediante la aplicación de glaucoma también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en prácticamente todos los sectores (a excepción del sector nasal superior), así como en el espesor medio de la CFNR. En los pacientes TB se identificaron espesores significativamente menores que en los controles para los sectores temporales (temporal, temporal superior y temporal inferior), nasal inferior y en el espesor medio de esta capa. Sin embargo, se observó que los pacientes TB presentaban espesores significativamente mayores que los controles en el sector nasal (gráfico 11). Como hemos mencionado en el apartado anterior (OCT protocolo axonal RNFL-N), el adelgazamiento de la CFNR detectado en el grupo de los pacientes para los sectores temporales es típico de procesos neurodegenerativos.

Tabla 9: Valores de espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) obtenidos mediante el protocolo glaucoma RNFL (tomografía de coherencia óptica Spectralis) en micrómetros (μm)

OCT PROTOCOLO GLAUCOMA RNFL	Controles		Pacientes TB		Valor P
	Media	DE	Media	DE	
Grosor medio	101,33	13,96	96,80	10,53	0,006*
Temporal	73,49	12,72	68,21	11,16	0,001*
Temporal-superior	138,56	18,55	126,07	17,77	<0,001*
Temporal-inferior	150,70	16,96	136,62	20,93	<0,001*
Nasal	75,92	16,27	80,70	15,76	0,018
Nasal-superior	104,84	22,42	103,87	20,85	0,723
Nasal-inferior	120,34	34,26	109,93	29,52	0,012

Los valores marcados con un asterisco (*) indican diferencias estadísticamente significativas aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: RNFL (retinal nerve fiber layer), DE (desviación estándar), TB (trastorno bipolar).

Gráfico 11: Análisis en la visita basal del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) peripapilar mediante protocolo glaucoma en micrómetros (μm)



5.3 Análisis longitudinal y de los cambios de la función visual y de la estructura de la retina

5.3.1 Evaluación de la función visual

5.3.1.1 Agudeza visual y sensibilidad al contraste

Al comparar el cambio en la función visual entre los pacientes TB y los controles sanos (tabla 10), en general no se observaron cambios significativos a lo largo del seguimiento (gráficos 12 a 15). El único parámetro para el que se identificaron diferencias fue el nivel C del test de CSV-1000, en el análisis de los cambios, con una $p=0,046$, por lo que al no superar el valor de p establecido mediante la corrección de Bonferroni ($p=0,006$) se consideró una diferencia poco valorable.

Tabla 10: Análisis longitudinal y de los cambios entre la visita basal y la 2ª visita (controles vs pacientes TB) de la agudeza visual y sensibilidad al contraste

Controles					Pacientes TB				Valor P cambio intervisita Controles vs Pacientes TB
Agudeza visual y sensibilidad al contraste	Basal	2ª visita	Cambio intervisita	Valor P	Basal	2ª visita	Cambio intervisita	Valor P	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		
AV ETDRS 100%	0,01 ± 0,09	0,00 ± 0,047	-0,01 ± 0,07	0,321	-0,04 ± 0,14	0,00 ± 0,13	0,04 ± 0,18	0,330	0,767
AV ETDRS 2,5%	0,32 ± 0,10	0,28 ± 0,10	-0,14 ± 0,19	0,198	0,28 ± 0,18	0,25 ± 0,19	-0,08 ± 0,33	0,954	0,521
AV ETDRS 1,25%	0,48 ± 0,11	0,45 ± 0,22	-0,03 ± 0,20	0,202	0,36 ± 0,19	0,37 ± 0,18	0,07 ± 0,23	0,917	0,061
Pelli-Robson	1,83 ± 0,16	1,68 ± 0,22	-0,15 ± 0,17	0,156	1,90 ± 0,12	1,92 ± 0,08	0,01 ± 0,08	0,320	0,121
CSV-1000 fotopica A	6,14 ± 0,66	4,53 ± 2,45	-1,61 ± 3,01	0,097	6,10 ± 0,85	5,97 ± 0,86	-0,08 ± 0,90	0,429	0,076
CSV-1000 fotopica B	5,83 ± 1,01	4,55 ± 2,33	-1,28 ± 2,98	0,623	5,93 ± 1,39	5,78 ± 1,31	-0,50 ± 1,45	0,806	0,091
CSV-1000 fotopica C	5,10 ± 1,11	4,89 ± 1,43	-0,90 ± 2,23	0,578	5,41 ± 1,48	5,09 ± 1,25	-0,33 ± 1,67	0,252	0,046
CSV-1000 fotopica D	4,45 ± 1,25	4,14 ± 1,04	-0,31 ± 2,10	0,600	4,89 ± 1,66	4,69 ± 1,53	-0,92 ± 2,47	0,692	0,340

Los p -valores marcados con un asterisco (*) indican diferencias estadísticamente significativas aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: AV (agudeza visual), ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), DE (desviación estándar), TB (trastorno bipolar), vs (versus).

Gráfico 12: Análisis longitudinal de la agudeza visual (AV) ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

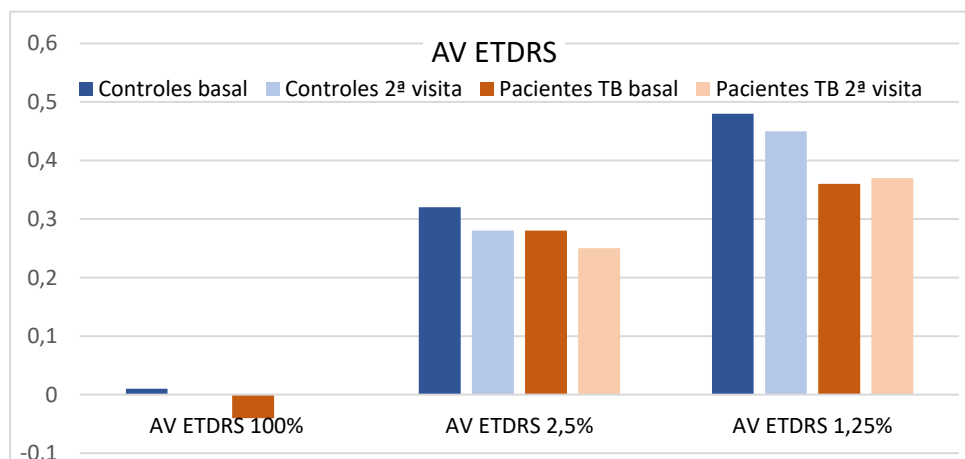


Gráfico 13: Análisis longitudinal de la sensibilidad al contraste mediante el test de CSV-1000

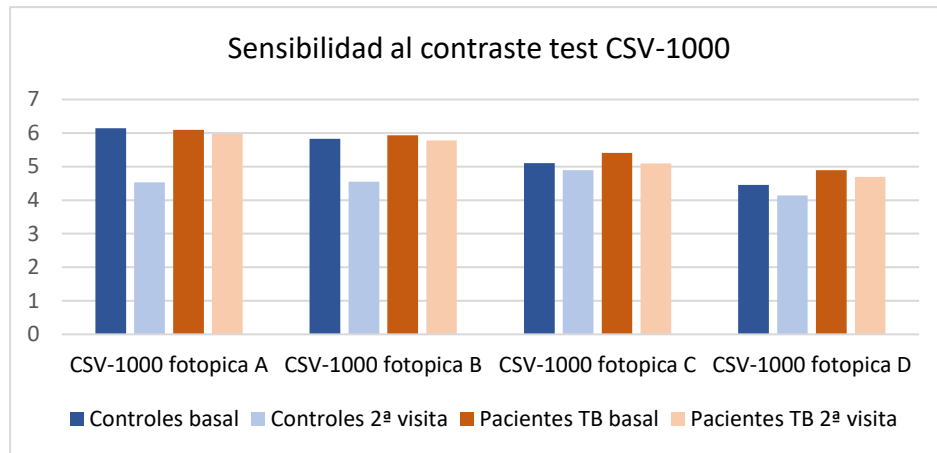


Gráfico 14: Análisis longitudinal de la sensibilidad al contraste en el grupo control

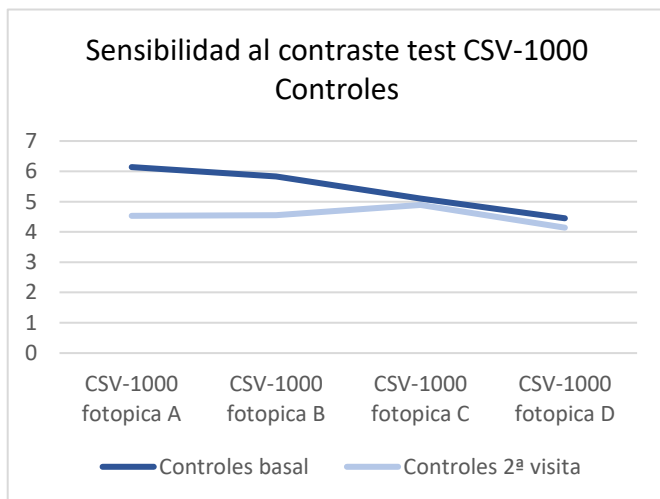
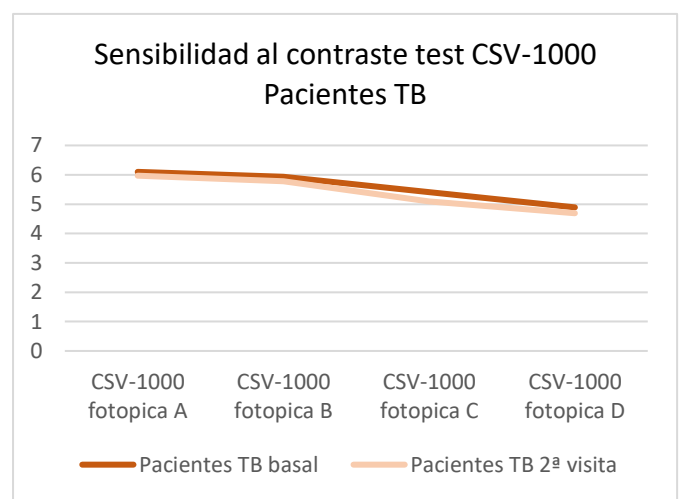


Gráfico 15: Análisis longitudinal de la sensibilidad al contraste en el grupo de los pacientes TB



5.3.1.2 Visión cromática

En el análisis longitudinal de ambos grupos por separado (tabla 11), se observó que el grupo de los pacientes con TB presentaba mayores valores para casi todos los parámetros de visión cromática (gráficos 16-17), lo que significa que padecen mayores dificultades para la discriminación de los colores. Si bien, los valores obtenidos no fueron patológicos.

En el análisis de los cambios entre los dos grupos (tabla 11), se observó que los pacientes con TB presentaban una menor reducción de la visión cromática que los controles sanos, sin llegar a detectarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los análisis.

Los únicos parámetros para los que se encontraron diferencias en el análisis de los cambios entre ambos grupos fueron AC-CCI y C-Index (con $p=0,032$ y $p=0,013$ respectivamente) del test de Farnsworth. Ambos parámetros habían disminuido en el grupo de los pacientes TB, lo que implica que habían mejorado su visión cromática respecto a la visita anterior, aunque estos valores seguían siendo superiores en el grupo de los pacientes TB que en el grupo control. No obstante, dado que estas diferencias no superaron el valor p obtenido mediante la corrección de Bonferroni ($p=0,005$) se consideraron poco valorables y posiblemente atribuibles al “efecto aprendizaje”.

Tabla 11: Análisis longitudinal y de los cambios entre la visita basal y la 2ª visita (controles vs pacientes con trastorno bipolar) de la visión cromática mediante los test de Farnsworth y Lanthony.

Visión cromática	Controles				Pacientes TB				Valor P cambio intervisita Controles vs Pacientes TB
	Basal	2ª Visita	Cambio intervisita	Valor P	Basal	2ª Visita	Cambio intervisita	Valor P	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		
Farnsworth CCI	1,03 ± 0,06	1,01 ± 0,03	-0,04 ± 0,07	0,519	1,15 ± 0,22	1,01 ± 0,16	-0,26 ± 0,27	0,057	0,098
Farnsworth AC-CCI	0,98 ± 0,06	1,01 ± 0,11	0,05 ± 0,13	0,457	1,19 ± 0,31	1,12 ± 0,27	-0,24 ± 0,26	0,064	0,032
Farnsworth C-Index	1,01 ± 0,01	1,13 ± 0,25	0,17 ± 0,28	0,519	1,24 ± 0,35	1,16 ± 0,27	-0,39 ± 0,40	0,082	0,013
Farnsworth S-Index	1,35 ± 0,21	1,18 ± 0,66	-0,49 ± 0,85	0,519	1,63 ± 0,42	1,59 ± 0,38	-0,26 ± 0,42	0,489	0,489
Farnsworth Conf-Angle	46,70 ± 23,98	50,12 ± 13,26	3,12 ± 1,26	0,519	63,56 ± 3,96	63,09 ± 3,51	-3,99 ± 5,85	0,215	0,384
Lanthony CCI	1,81 ± 3,83	1,18 ± 0,19	0,09 ± 0,21	0,520	1,63 ± 0,62	1,53 ± 0,58	-0,45 ± 0,93	0,232	0,229
Lanthony AC-CCI	0,86 ± 0,06	1,04 ± 0,27	0,21 ± 0,28	0,483	1,35 ± 0,52	1,29 ± 0,49	-0,37 ± 0,77	0,284	0,170
Lanthony C-Index	1,09 ± 0,08	1,34 ± 0,29	0,30 ± 0,29	0,319	1,84 ± 0,80	1,70 ± 0,78	-0,56 ± 1,26	0,156	0,156
Lanthony S-Index	1,52 ± 0,07	1,41 ± 0,18	-0,14 ± 0,24	0,884	1,81 ± 0,54	1,74 ± 0,57	-0,05 ± 0,68	0,438	0,783
Lanthony Conf-Angle	65,15 ± 5,42	54,69 ± 30,54	-19,42 ± 33,63	0,853	53,32 ± 23,74	57,33 ± 22,58	3,32 ± 33,41	0,213	0,311

Abreviaturas: CCI (índice de confusión del color), AC-CCI (índice de confusión del color corregido por edad), C-Index (índice de confusión), S-Index (índice de dispersión), Conf-Angle (ángulo de confusión), TB (trastorno bipolar), DE (desviación estándar), vs (versus).

Gráfico 16: Análisis longitudinal de la visión cromática mediante el test de Farnsworth. Parámetros representados: CCI, AC-CCI, C-Index y S-Index

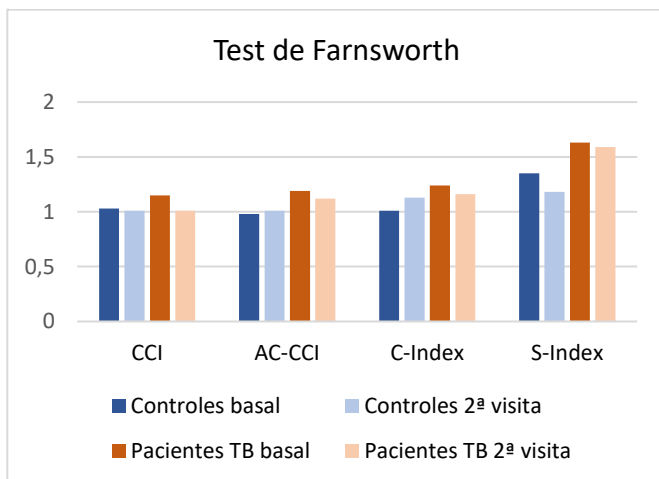
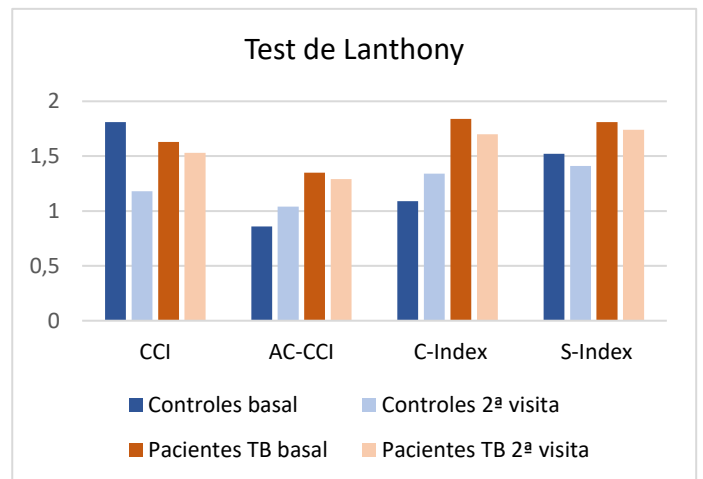


Gráfico 17: Análisis longitudinal de la visión cromática mediante el test de Lanthony. Parámetros representados: CCI, AC-CCI, C-Index y S-Index



5.3.1.3 Campimetría visual Spark

En líneas generales los pacientes con TB presentan peores resultados que los controles sanos para la mayoría de los parámetros del campo visual (tabla 12), aunque no llegan a identificarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los análisis (longitudinal de ambos grupos por separado y de los cambios entre los dos grupos).

Tabla 12: Análisis longitudinal y de los cambios entre la visita basal y la 2ª visita (controles vs pacientes con trastorno bipolar) de la campimetría visual Spark

Campo visual Spark	Controles				Pacientes TB				Valor P cambio intervisita Controles vs Pacientes TB
	Basal	2ª visita	Cambio intervisita	Valor P	Basal	2ª Visita	Cambio intervisita	Valor P	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		
MS	29,44 ± 0,96	28,52 ± 1,33	1,87 ± 1,69	0,502	26,34 ± 4,46	26,58 ± 4,91	-0,33 ± 1,04	0,871	0,164
MS corregido por edad	28,58 ± 0,23	28,37 ± 0,22	0,02 ± 0,12	0,250	29,01 ± 0,37	29,07 ± 0,40	-0,12 ± 0,45	0,135	0,675
MD	0,61 ± 0,96	0,52 ± 0,94	0,50 ± 2,17	0,845	-2,65 ± 4,54	-2,46 ± 5,00	-0,10 ± 1,34	0,784	0,993
RF	0,93 ± 0,06	0,96 ± 0,05	0,03 ± 0,12	0,606	0,90 ± 0,09	0,93 ± 0,09	0,05 ± 0,10	0,237	0,513

Abreviaturas: MS (sensibilidad media), MD (defecto medio), RF (factor de fiabilidad), DE (desviación estándar), TB (trastorno bipolar), vs (versus).

5.3.2 Evaluación estructural de la retina

5.3.2.1 OCT protocolo fast-macula para espesores maculares (CFNR y CCG)

En el análisis longitudinal, tanto en el grupo de los controles (tabla 13) como en el de los pacientes con TB (tabla 14), se observó una tendencia al adelgazamiento de la CFNR en la mayoría de los sectores (gráficos 18-19). Sin embargo, solo la reducción del espesor del sector inferior interno (I1) en sujetos sanos mostró un cambio significativo que superara la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p=0,004$).

Al comparar las modificaciones detectadas en el espesor de la CFNR y la CCG entre las dos visitas (tabla 15), se observaron varias diferencias entre ambos grupos, si bien ninguna de las diferencias descritas superó el valor de p obtenido mediante la corrección de Bonferroni ($p=0,005$), por lo que se consideraron poco valorables.

Los resultados de los espesores maculares obtenidos mediante el protocolo fast-macula del dispositivo OCT Spectralis no mostraron diferencias significativas durante el periodo de seguimiento de 5 años; con todo, en el grupo de pacientes con TB los sectores temporales fueron más afectados que en el grupo control, rasgo típico de enfermedades neurodegenerativas.

Tabla 13: Análisis longitudinal de los espesores maculares del grupo control, obtenidos mediante el protocolo Fast-macula (tomografía de coherencia óptica Spectralis) en micrómetros (μm)

OCT Macular (μm)	CFNR			CCG		
	Basal	2ª Visita	Valor P	Basal	2ª Visita	Valor P
	Media \pm DE	Media \pm DE		Media \pm DE	Media \pm DE	
Fóvea-C0	14,15 \pm 7,05	10,56 \pm 5,76	0,252	18,62 \pm 9,14	14,24 \pm 9,71	0,575
Nasal interno-N1	24,26 \pm 10,69	20,00 \pm 5,85	0,019	52,98 \pm 6,50	44,43 \pm 16,15	0,545
Nasal externo-N2	54,92 \pm 18,08	45,20 \pm 17,05	0,041	38,61 \pm 5,69	41,28 \pm 9,72	0,768
Superior interno-S1	27,24 \pm 10,74	30,29 \pm 10,38	0,040	53,47 \pm 6,17	49,98 \pm 8,71	0,264
Superior externo-S2	39,81 \pm 10,26	34,73 \pm 10,85	0,014	36,00 \pm 6,34	38,59 \pm 11,71	0,589
Temporal interno- T1	18,23 \pm 3,50	20,14 \pm 6,85	0,094	48,52 \pm 6,66	44,93 \pm 8,96	0,013
Temporal externo-T2	19,54 \pm 3,60	18,94 \pm 2,55	0,417	35,31 \pm 6,65	38,14 \pm 9,34	0,424
Inferior interno-I1	28,43 \pm 8,71	24,38 \pm 4,85	0,004*	53,41 \pm 6,19	48,93 \pm 8,48	0,112
Inferior externo-I2	41,62 \pm 8,16	26,90 \pm 18,03	0,014	33,19 \pm 4,85	37,43 \pm 11,98	0,607
Centro	3,18 \pm 9,08	8,06 \pm 14,51	0,607	4,69 \pm 7,01	8,28 \pm 12,85	0,861

Los p-valores marcados con un asterisco (*) indican diferencias estadísticamente significativas aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: DE (desviación estándar), CFNR (capa de fibras nerviosas de la retina), CCG (capa de células ganglionares).

Tabla 14: Análisis longitudinal de los espesores maculares del grupo de los pacientes TB, medidos mediante el protocolo fast-macula (OCT Spectralis) en micrómetros (μm)

OCT Macular (μm)	CFNR			CCG		
	Basal	2ª Visita	Valor P	Basal	2ª Visita	Valor P
	Media \pm DE	Media \pm DE		Media \pm DE	Media \pm DE	
Fóvea - C0	12,72 \pm 4,81	11,44 \pm 2,29	0,116	15,61 \pm 5,50	14,75 \pm 3,39	0,374
Nasal interno - N1	20,65 \pm 2,81	19,78 \pm 2,46	0,097	47,58 \pm 6,05	45,63 \pm 5,76	0,065
Nasal externo - N2	49,13 \pm 11,40	44,88 \pm 7,68	0,010	38,40 \pm 3,74	38,94 \pm 3,93	0,385
Superior interno - S1	28,72 \pm 31,16	23,81 \pm 2,88	0,293	50,42 \pm 4,62	50,03 \pm 3,72	0,757
Superior externo - S2	39,82 \pm 26,92	35,13 \pm 5,93	0,215	33,34 \pm 5,75	33,88 \pm 3,00	0,477
Temporal interno - T1	17,78 \pm 3,59	17,03 \pm 1,43	0,181	44,56 \pm 5,27	44,38 \pm 4,78	0,938
Temporal externo - T2	21,25 \pm 13,98	18,97 \pm 1,91	0,249	35,91 \pm 4,22	35,50 \pm 4,06	0,610
Inferior interno - I1	25,20 \pm 3,37	24,66 \pm 2,88	0,296	49,47 \pm 6,48	49,38 \pm 3,47	0,968
Inferior externo - I2	39,72 \pm 6,83	33,95 \pm 14,82	0,506	32,79 \pm 3,38	32,72 \pm 2,16	0,981
Centro	3,26 \pm 5,12	2,81 \pm 4,53	0,907	5,84 \pm 7,68	4,32 \pm 4,52	0,391

Abreviaturas: DE (desviación estándar), CFNR (capa de fibras nerviosas de la retina), CCG (capa de células ganglionares).

Tabla 15: Análisis de los cambios detectados en los espesores maculares de ambos grupos entre sí (controles vs pacientes con trastorno bipolar). Mediciones obtenidas mediante el protocolo fast-macula (tomografía de coherencia óptica Spectralis) en micrómetros (μm)

OCT Macular (μm)	CFNR			CCG		
	Controles	Pacientes TB	Valor P	Controles	Pacientes TB	Valor P
	Media \pm DE	Media \pm DE		Media \pm DE	Media \pm DE	
Fóvea - C0	-4,46 \pm 9,88	-1,66 \pm 5,96	0,137	-2,85 \pm 3,89	-0,34 \pm 3,97	0,095
Nasal interno - N1	-6,05 \pm 13,45	-1,09 \pm 3,80	0,043	-9,40 \pm 15,60	-3,38 \pm 6,00	0,036
Nasal externo - N2	-13,50 \pm 20,80	-5,38 \pm 9,49	0,036	1,50 \pm 10,03	0,38 \pm 3,90	0,540
Superior interno - S1	0,69 \pm 17,72	-0,50 \pm 2,93	0,708	-4,70 \pm 9,14	-0,78 \pm 3,51	0,020
Superior externo - S2	-6,70 \pm 13,51	-1,78 \pm 10,47	0,067	1,69 \pm 12,46	0,59 \pm 7,21	0,643
Temporal interno - T1	2,65 \pm 9,50	-1,13 \pm 5,07	0,036	-2,63 \pm 6,58	-0,69 \pm 4,45	0,088
Temporal externo - T2	-1,04 \pm 3,74	-0,78 \pm 2,77	0,726	2,38 \pm 8,79	-1,31 \pm 3,77	0,024
Inferior interno - I1	-5,19 \pm 9,69	-1,34 \pm 3,40	0,031	-5,74 \pm 9,11	-1,56 \pm 3,08	0,013
Inferior externo - I2	-15,12 \pm 18,88	-6,54 \pm 14,58	0,013	2,90 \pm 12,39	-0,44 \pm 1,70	0,133
Centro	4,96 \pm 18,04	-0,49 \pm 5,82	0,074	3,43 \pm 15,39	-2,19 \pm 9,95	0,040

Abreviaturas: DE (desviación estándar), CFNR (capa de fibras nerviosas de la retina), CCG (capa de células ganglionares), TB (trastorno bipolar), vs (versus).

Gráfico 18: Análisis longitudinal de los espesores maculares de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en micrómetros (μm)

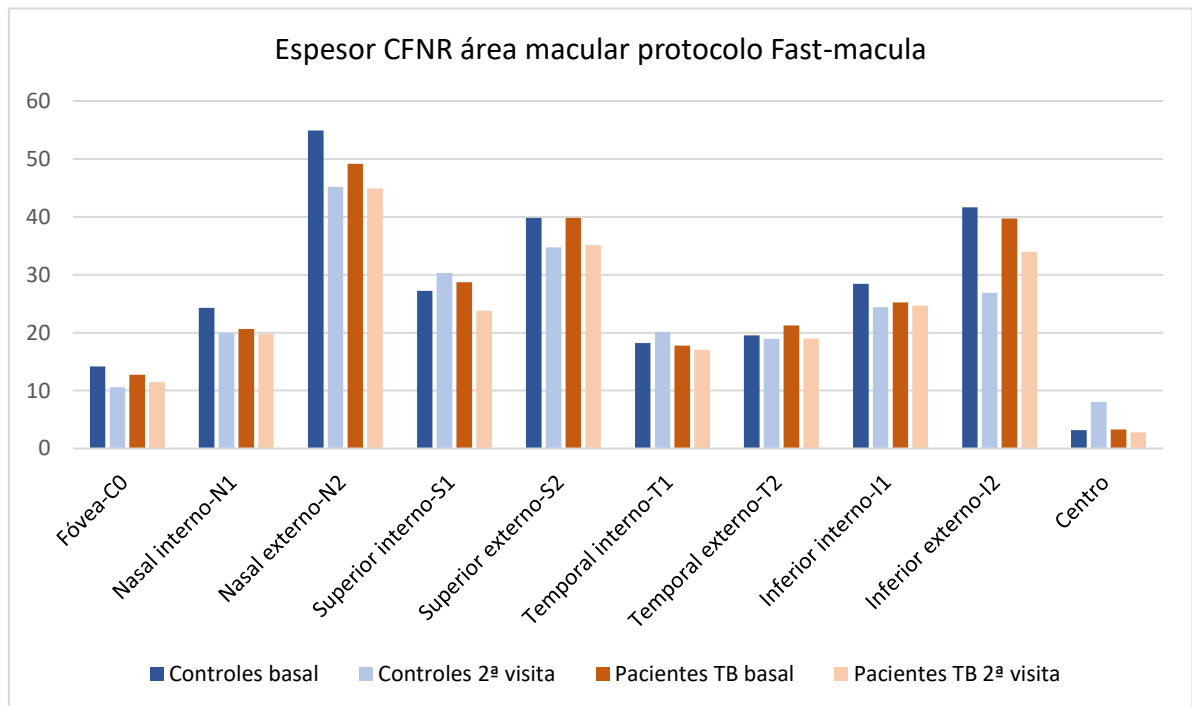
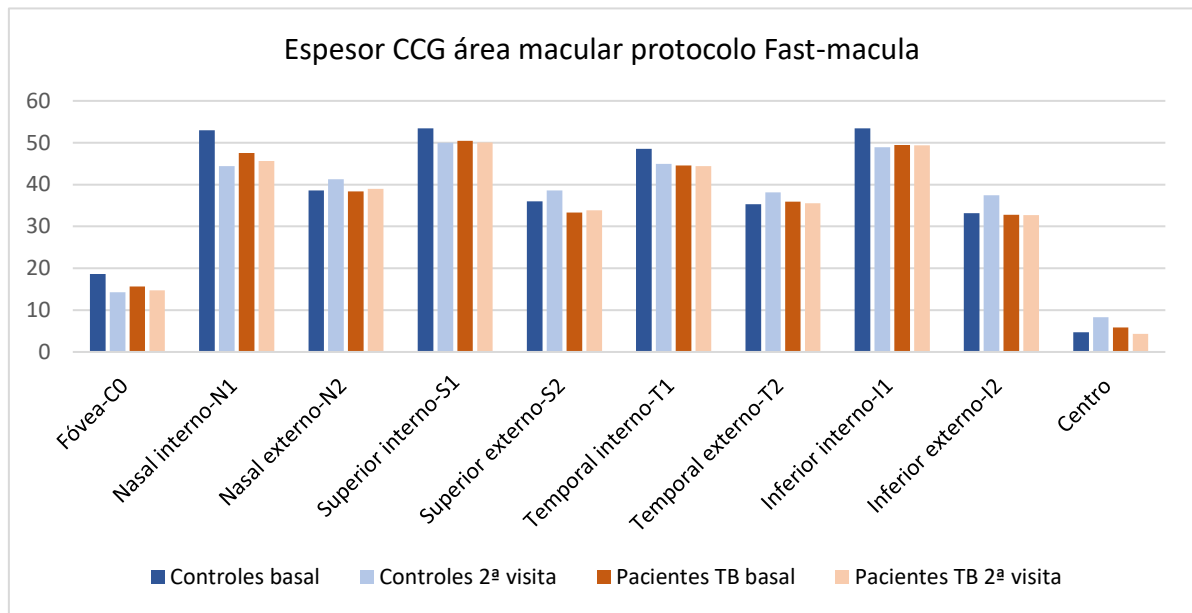


Gráfico 19: Análisis longitudinal de los espesores maculares de la capa de células ganglionares (CCG) en micrómetros (μm)



5.3.2.2 OCT protocolo axonal RNFL-N

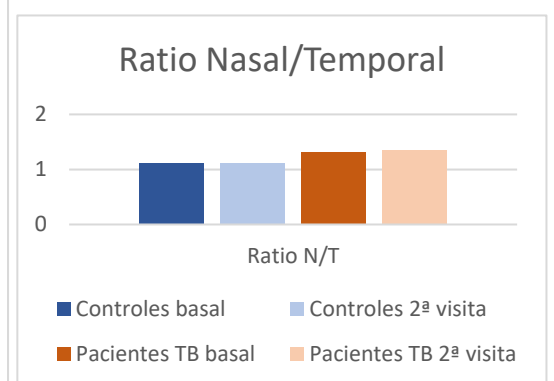
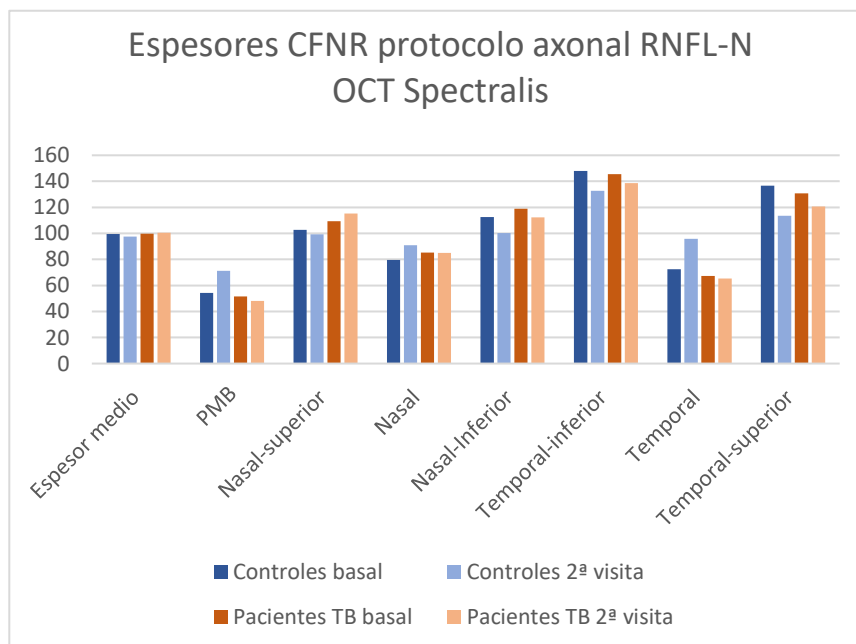
En el análisis longitudinal de los dos grupos por separado (tabla 16) se observó una disminución del espesor de la CFNR sin llegar a detectarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los sectores para ninguno de los dos grupos (gráficos 20-21). Sin embargo, al comparar los cambios entre ambos grupos (tabla 16) se observó que en el grupo de los pacientes con TB se había producido una disminución significativa del espesor del **haz papilomacular (PMB)** ($p < 0,001$), así como de los **sectores nasal inferior** ($p = 0,005$) y **temporal** ($p = 0,004$) respecto al grupo control. En el sector nasal también se detectó una mayor disminución del espesor de la CFNR en el grupo de los pacientes TB ($p = 0,018$), aunque en este caso, el valor de p no superó el fijado mediante la corrección de Bonferroni ($p \leq 0,006$), por lo que se consideró una diferencia poco relevante.

Tabla 16: Análisis longitudinal (controles y pacientes por separado) y de los cambios (controles vs pacientes con trastorno bipolar) del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina obtenidos mediante el protocolo axonal RNFL-N (tomografía de coherencia óptica Spectralis) en micrómetros (μm)

OCT PROTOCOLO AXONAL RNFL-N (μm)	Controles				Pacientes TB				Valor P cambio intervisita Controles vs Pacientes TB
	Basal	2ª visita	Cambio intervisita	Valor P	Basal	2ª visita	Cambio intervisita	Valor P	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		
Espesor medio	99,42 ± 12,33	97,67 ± 14,87	1,30 ± 14,85	0,763	99,88 ± 9,29	100,61 ± 9,05	-1,17 ± 12,05	0,792	0,554
PMB	54,39 ± 10,78	71,21 ± 24,32	17,71 ± 25,92	0,220	51,55 ± 8,31	48,06 ± 10,13	-5,50 ± 10,08	0,07	<0,001*
Ratio N/T	1,12 ± 0,28	1,11 ± 0,31	-0,01 ± 0,65	0,758	1,32 ± 0,37	1,35 ± 0,37	-0,02 ± 0,42	0,707	0,221
Nasal-superior	102,62 ± 21,32	99,22 ± 25,69	-4,51 ± 62,67	0,554	109,42 ± 20,44	115,17 ± 22,27	3,67 ± 19,55	0,213	0,095
Nasal	79,50 ± 14,97	90,98 ± 25,59	12,40 ± 25,45	0,905	85,22 ± 13,47	84,94 ± 12,67	-3,06 ± 14,44	0,906	0,018
Nasal-Inferior	112,54 ± 27,94	100,25 ± 32,44	-9,42 ± 36,46	0,613	118,92 ± 35,07	112,33 ± 34,12	-19,28 ± 42,67	0,369	0,005*
Temporal-inferior	148,00 ± 19,70	132,79 ± 23,40	-17,08 ± 29,18	0,453	145,56 ± 15,50	138,55 ± 20,77	7,67 ± 29,19	0,102	0,102
Temporal	72,51 ± 12,13	95,87 ± 21,75	13,59 ± 42,84	0,220	67,30 ± 11,63	65,39 ± 12,72	-1,50 ± 14,98	0,452	0,004*
Temporal-superior	136,75 ± 17,04	113,65 ± 38,06	-23,50 ± 43,13	0,184	130,74 ± 15,61	120,65 ± 19,06	-10,11 ± 19,06	0,436	0,088

Los valores marcados con un asterisco (*) indican diferencias estadísticamente significativas aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: RNFL (retinal nerve fiber layer), DE (desviación estándar), TB (trastorno bipolar), PMB (haz papilomacular), Ratio N/T (ratio Nasal/Temporal), vs (versus).

Gráficos 20-21: Análisis longitudinal de los espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y ratio Nasal/Temporal peripapilar protocolo axonal en micrómetros (μm).



5.3.2.3 OCT protocolo glaucoma RNFL

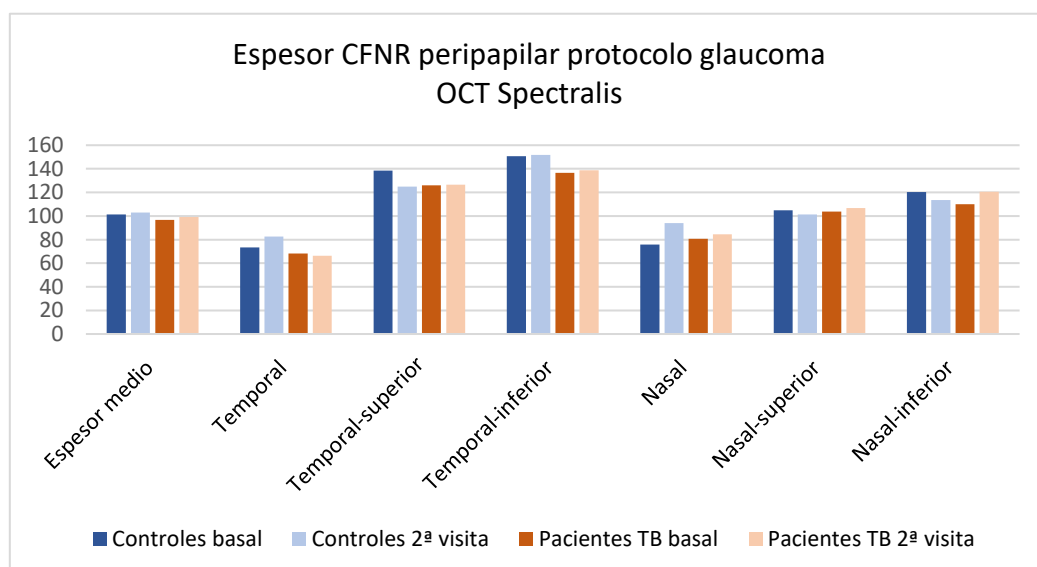
En el análisis longitudinal de los dos grupos por separado (tabla 17) únicamente se observó un aumento del espesor del sector nasal de la CFNR en el grupo control (gráfico 22), sin llegar a superar el valor de p obtenido mediante la corrección de Bonferroni ($p=0,007$). Al comparar las modificaciones de ambos grupos entre sí (tabla 17), se observó que en el grupo de los pacientes se había producido una disminución del espesor de la CFNR en el cuadrante temporal con respecto al grupo control. Por otra parte, en el grupo de los controles se observó un mayor aumento del espesor del cuadrante nasal con respecto al grupo de los pacientes TB. En este caso las diferencias también fueron consideradas poco valorables, ya que los valores p no superaron la corrección de Bonferroni (temporal $p=0,044$, nasal $p=0,028$).

Tabla 17: Análisis longitudinal (controles y pacientes por separado) y de los cambios (controles vs pacientes con trastorno bipolar) del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina obtenidos mediante el protocolo glaucoma RNFL (tomografía de coherencia óptica Spectralis) en micrómetros(μm)

Controles					Pacientes TB				Valor P cambio intervisita Controles vs Pacientes TB
OCT PROTOCOLO GLAUCOMA RNFL (µm)	Basal	2ª Visita	Cambio intervisita	Valor P	Basal	2ª Visita	Cambio intervisita	Valor P	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		
Espesor medio	101,33 ± 13,96	102,95 ± 19,72	6,40 ± 21,23	0,078	96,80 ± 10,53	99,24 ± 8,38	2,57 ± 12,18	0,302	0,436
Temporal	73,49 ± 12,72	82,49 ± 22,84	10,00 ± 24,52	0,889	68,21 ± 11,16	66,19 ± 9,00	-1,43 ± 14,46	0,265	0,044
Temporal-superior	138,56 ± 18,55	124,99 ± 35,81	-11,33 ± 43,84	0,283	126,07 ± 17,77	126,43 ± 13,41	-0,95 ± 19,44	0,814	0,294
Temporal-inferior	150,70 ± 16,96	151,00 ± 19,29	2,80 ± 22,99	0,317	136,62 ± 20,93	138,67 ± 13,99	5,76 ± 25,81	0,664	0,610
Nasal	75,92 ± 16,27	93,99 ± 34,34	20,29 ± 32,21	0,011	80,70 ± 15,76	84,48 ± 10,24	3,71 ± 20,79	0,155	0,028
Nasal-superior	104,84 ± 22,42	101,26 ± 26,39	-0,04 ± 32,48	0,300	103,87 ± 20,85	106,81 ± 20,35	0,05 ± 22,52	0,455	0,991
Nasal-inferior	120,34 ± 34,26	113,64 ± 27,46	-1,41 ±43,04	0,324	109,93 ± 29,52	120,52 ± 32,39	11,33 ± 45,66	0,109	0,236

Abreviaturas: DE (desviación estándar), RNFL (retina nerve fiber layer), TB (trastorno bipolar), vs (versus).

Gráfico 22: Análisis longitudinal del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) peripapilar protocolo glaucoma micrómetros (μm)



6. DISCUSIÓN

El objetivo del trabajo es observar si, con el paso del tiempo, se aprecia un deterioro de la función visual y una pérdida del espesor de las fibras nerviosas a nivel de la neuro-retina mayor en los pacientes con TB que en los controles sanos de su misma edad y sexo. La OCT ha sido una prueba muy utilizada en el estudio de la retina en otras patologías neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o la esquizofrenia (37). En estas enfermedades, se observó una disminución global del espesor de la CFNR mayor a la esperable como consecuencia del deterioro fisiológico por la edad. Se ha descrito que esta pérdida de espesor es más marcada en los sectores temporales, así como en el haz papilomacular, por lo que el adelgazamiento de estos sectores se considera un hallazgo sugestivo de neurodegeneración (22–24).

Los resultados de estudios anteriores sobre la neurodegeneración de la CFNR en el TB detectaron una disminución global del espesor de esta capa (predominantemente en los sectores temporales) en estudios transversales, así como un adelgazamiento de la CCG. Como consecuencia de estos hallazgos, se considera que el TB podría tratarse de una enfermedad neurodegenerativa y por lo tanto, provocar una reducción paulatina del espesor de la CFNR y CCG con el transcurso del tiempo (26)(27)(29).

En el análisis de la **sensibilidad al contraste** se observó que, contrariamente a lo documentado en la literatura (31), el grupo de los controles presentó una disminución más llamativa de la misma que el grupo de los pacientes TB en la segunda visita. Pensamos que el grupo de sujetos con TB está formado por pacientes crónicos que deben ser controlados periódicamente por su salud mental, y que además presentan más comorbilidades que la población sana de su misma edad (2–4,6,38). Esto favorece que los pacientes con TB frecuenten más los servicios de salud (7)(8). Por lo tanto, tienen más accesibilidad a la atención sanitaria y pueden modificar con más facilidad la graduación de sus gafas. En segundo lugar, muchos de los controles que participaron en este estudio fueron profesionales del servicio de Oftalmología del HUMS, de los cuales algunos habían sido intervenidos de cirugía refractiva mediante LASIK (queratomileusis in situ asistida por láser). En el grupo control 16,4% de los sujetos habían sido intervenidos mediante este tipo de técnica, mientras que en el grupo de los pacientes TB solo el 2,6% de los individuos tenía este antecedente. La modificación de la curvatura corneal mediante esta técnica quirúrgica impide que la luz penetre a través de la pupila como normalmente ocurría, por lo que aumenta el umbral de sensibilidad al contraste, de forma que estos sujetos necesitan mayor cantidad de luz para distinguir los contrastes. Por esta misma razón, los pacientes intervenidos de cirugía refractiva mediante LASIK pueden presentar una disminución de la visión nocturna. (39)(40)

En cuanto a la **visión cromática**, se observó que en el momento basal el grupo de los pacientes obtuvo puntuaciones menores que el grupo de los controles para todos los parámetros. Y aunque en el análisis longitudinal y de los cambios no se detectaron diferencias que superaran la corrección de Bonferroni para ninguno de los ellos, podemos concluir que los pacientes con TB presentan una disminución de la visión cromática respecto a los controles. Pese a ello, no podemos afirmar que esto sea debido a un deterioro de la neuro-retina con el paso del tiempo, ya que en la segunda visita no se registraron reducciones significativas.

En cuanto a la última prueba en el análisis de la función visual, en la **campimetría computarizada Spark Precision** tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de los pacientes con TB y el grupo de los controles en el análisis longitudinal y de los cambios. Sin embargo, sí se observó que en el grupo de los pacientes con TB existía una tendencia hacia el deterioro del campo visual. Quizás con el paso del tiempo, el deterioro de la neuro-retina tendría repercusión sobre la función visual y podría afectarse el campo visual.

En cuanto al **estudio de la neuro-retina mediante OCT**, numerosos estudios han utilizado anteriormente esta prueba de imagen para cuantificar el espesor de las distintas capas de la retina. En nuestro estudio se midieron los espesores de las capas de la retina con la OCT Spectralis mediante tres protocolos: fast-macula para espesores maculares, axonal RNFL-N y glaucoma RNFL para los espesores de la CFNR peripapilar.

En el análisis longitudinal de los **espesores maculares** se observó en ambos grupos una tendencia generalizada hacia el adelgazamiento de muchos de los sectores, tanto en la CFNR como en la CCG. Llama la atención que, en ambas capas, varios sectores que se encontraban significativamente más adelgazados en el grupo de los pacientes TB en el momento basal (sectores nasales interno y externo y sectores inferiores interno y externo para la CFNR; sectores internos para la CCG), son precisamente los más afectados en el análisis longitudinal en el grupo de los controles. Estos resultados sugieren que la degeneración de la neuro-retina en los pacientes TB se desarrolla más precozmente que en los sujetos sanos, aunque con el paso del tiempo observamos las mismas alteraciones en ambos grupos. Es decir, el TB puede ser un factor que envejece precozmente la neuro-retina.

En el análisis longitudinal del grupo de los controles se encontraron diferencias para los sectores anteriormente nombrados y los sectores superiores, aunque no superaron la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Esto significa que los controles sanos presentan un mayor adelgazamiento que los pacientes con TB en estos cuadrantes a lo largo del periodo de seguimiento de 5 años. Diferentes proyectos han evaluado la disminución del espesor de las distintas capas de la retina en relación con la edad, describiendo una pérdida del espesor de la CFNR más marcada en los sectores nasales, como ocurre en nuestro estudio (41)(42). Si bien, contrariamente a lo encontrado en nuestro trabajo, en la literatura se describe que los sectores inferiores son los menos afectados con la edad (42)(43). Además, en nuestro estudio las pérdidas de espesor de la CFNR en los sectores afectados son algo mayores a las documentadas en la literatura. Estas pérdidas se estiman entre 0,05 $\mu\text{m/año}$ y 0,5 $\mu\text{m/año}$ (42)(44)(41)(45). Sin embargo, en nuestro estudio se cuantificaron en $-6,05\mu\text{m} \pm 13,45$ y $-13,5\mu\text{m} \pm 20,8$ para los sectores nasal interno y externo, $-5,19\mu\text{m} \pm 9,69$ y $-15,12\mu\text{m} \pm 18,88$ para los sectores inferior interno y externo tras el periodo de seguimiento de 5 años. Este aspecto llama la atención, ya que la distribución por edad y sexo en ambos grupos era homogénea. La disminución del espesor de la CFNR en relación con la edad parece incrementarse a partir de los 50 años, sin embargo la edad media de nuestra población es próxima, no superior, a esa edad ($47,65 \pm 16,61$ años en el grupo de los controles y $48,33 \pm 11,92$ años en el grupo de los pacientes con TB). Otro aspecto que pensamos que pudo influir en el adelgazamiento de la CFNR en el grupo de los controles es la miopía. Aunque en principio no pensamos que este aspecto pudiera verse reflejado en nuestro trabajo, ya que excluimos a los sujetos con errores refractivos importantes (superiores a 5 dioptrías de defecto esférico y/o 3 dioptrías de defecto cilíndrico), 84 de los sujetos del grupo control (68,9%) padecían miopía simple (entre 1 y 5 dioptrías), 20 de

ellos tratada mediante LASIK (16,4%), hecho que tuvo reflejo en nuestro trabajo. En el grupo de pacientes la incidencia de miopía y de antecedente de LASIK era menor (50% presentaban miopía y sólo 2,6% de antecedente de LASIK). Pensamos que la degeneración de los sectores afectados en el grupo control (nasales e inferiores) podría estar en relación con el aumento de la longitud axial del globo ocular relacionado con este defecto de refracción. Se ha descrito una disminución significativa del espesor total de la CFNR en pacientes miopes, más marcada en los sectores nasales e inferiores, como sucede en nuestro estudio (46)(47). Dado que las pruebas de función visual las realizamos con la agudeza visual corregida y no se registró la graduación de los sujetos, este aspecto puede verse únicamente reflejado en las mediciones obtenidas mediante OCT.

En el análisis de los cambios de los espesores maculares se detectó una disminución del espesor de los sectores temporales (temporal interno en el caso de la CFNR y temporal externo en el caso de la CCG) en el grupo de los pacientes TB. El sector temporal interno de la CFNR ya se encontraba adelgazado en la visita basal, aunque no de manera significativa. Este hallazgo apoya los resultados de otros estudios en los que también parece que los sectores temporales son los más afectados en el TB, disminuyendo su espesor a lo largo del tiempo (26)(27)(29). En otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer, la disminución de los espesores maculares son más llamativos que los resultados obtenidos en nuestro estudio (22,23,36). Por ello pensamos que el TB puede tratarse de una enfermedad neurodegenerativa cuyo proceso de deterioro sea más paulatino. Otro aspecto que podría estar relacionado con la degeneración más progresiva de la CFNR en el TB es el tratamiento con litio. Se ha descrito que el litio puede tener un efecto neuroprotector (12)(14), por lo que teniendo en cuenta que es uno de los tratamientos más utilizados en el manejo del TB, nuestras mediciones podrían haberse visto afectadas por este aspecto.

Las diferencias más significativas las obtuvimos en la **región peripapilar de la CFNR** mediante el protocolo axonal de la OCT Spectralis. Este protocolo es el más utilizado en el estudio de enfermedades neurológicas (37), ya que comienza el barrido en los sectores nasales obteniendo los valores más reproducibles y precisos en los sectores temporales. En el momento basal, los cambios detectados en el grupo de los controles, así como en el de los pacientes con TB, coinciden con los hallazgos típicos de adelgazamiento de la CFNR en relación con la edad (en el caso de los controles) y los hallazgos típicos de enfermedades neurodegenerativas (en el caso de los pacientes TB), lo que resulta congruente con la hipótesis de nuestro estudio. En el grupo de los controles se observó un mayor adelgazamiento de los sectores nasales, mientras que en el grupo de los pacientes con TB se identificó en los sectores temporales y en el haz papilomacular. En la segunda visita a los 5 años, se detectó de nuevo que, en los pacientes con TB, el espesor del sector temporal y del haz papilomacular había disminuido significativamente con respecto al grupo de los controles. Estos hallazgos apoyan los resultados de otros estudios sobre degeneración de la neuro-retina en el TB. Khalil et al (26) observaron una disminución del espesor de casi todos los sectores peripapilares, excepto de los sectores nasales, aunque para ninguno de ellos encontraron diferencias estadísticamente significativas. Kalenderoglu et al (29) detectaron una disminución del espesor de todos los sectores de la CFNR peripapilar, pero de forma similar al estudio de Khalil et al, únicamente se detectaron diferencias significativas para la disminución del espesor global de esta capa. Garcia-Martin et al (27) en un estudio transversal sí detectaron diferencias estadísticamente significativas en el espesor de los sectores temporales, más adelgazados en el grupo de los pacientes con TB.

Este estudio es el primero que analiza los cambios longitudinales de la neuro-retina en un grupo de pacientes con TB. Teniendo en cuenta la homogeneidad de las características demográficas de los sujetos incluidos en el estudio, los resultados deberían relacionarse únicamente con la presencia o ausencia de TB. Las alteraciones detectadas mediante OCT para la CFNR y CCG no son tan llamativas como se podría esperar en una patología neurodegenerativa, si bien, como ocurre en otros estudios, las diferencias son mayores a nivel estructural (OCT) que a nivel de la función visual. Pensamos que el deterioro de la neuro-retina en el TB puede ser más paulatino que en otras enfermedades neurodegenerativas, y que el tratamiento con litio puede tener un efecto neuroprotector, minimizando o ralentizando la degeneración neuronal. Por ello, un seguimiento más prolongado en el tiempo (por ejemplo 10 años), con mayor tamaño muestral y con un análisis de correlación entre el tratamiento con litio y la degeneración de la CFNR podrían aportar datos más sólidos sobre este tema. Posiblemente con un seguimiento más prolongado podríamos detectar cambios en la función visual secundarios a la degeneración de la neuro-retina.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En primer lugar, no se ha realizado un análisis comparativo entre los dos grupos (sanos y pacientes con TB) de la **longitud axial del globo ocular** y, de la **incidencia de miopía y de cirugía refractiva**. Se consideró criterio de exclusión presentar más de 5 dioptrías de miopía (en la actualidad o previamente a la cirugía refractiva si ésta tuvo lugar), pero una longitud axial mayor en el grupo control, así como una mayor frecuencia de cirugía refractiva, podría en parte justificar el cambio en las pruebas de análisis estructural y de función visual respectivamente. Los sujetos miopes presentan un mayor adelgazamiento de la CFNR que la población emélope, afectando principalmente a los sectores nasales e inferiores (46)(47).

En segundo lugar, un **seguimiento de 5 años** para una enfermedad cuya base fisiopatológica no es la neurodegeneración puede resultar escaso, ya que la disminución del espesor axonal en los sectores temporales y en el haz papilomacular es menor al detectado en otras enfermedades neurodegenerativas y parece que la neurodegeneración presente en el TB se desarrolla de manera más progresiva.

En tercer lugar, en nuestro estudio no registramos las medicaciones que tomaban los pacientes. En la literatura se ha descrito un posible **efecto neuroprotector del litio** (12)(14), por lo que el tratamiento con este fármaco pudo minimizar las alteraciones detectadas en los espesores axonales mediante OCT. Monitorizar el tratamiento durante el seguimiento o comparar grupos de diferente tratamiento podría arrojar luz con respecto a ello.

8. CONCLUSIONES

- I. El trastorno bipolar es una patología neuropsiquiátrica en la que existe una pérdida de fibras nerviosas a nivel del sistema nervioso central detectable y cuantificable mediante el estudio del espesor de la neuro-retina como biomarcador de progresión de esta neurodegeneración.
- II. La evaluación de la función visual demuestra una disminución de la visión cromática y del campo visual en los pacientes con trastorno bipolar en comparación con los sujetos sanos de su misma edad y sexo.
- III. El estudio longitudinal de la función visual (agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión de colores, y campo visual) no mostró cambios significativos a lo largo de 5 años de seguimiento ni en el grupo de controles sanos ni en los pacientes con trastorno bipolar.
- IV. La tomografía de coherencia óptica Spectralis, particularmente el protocolo axonal RNFL-N, es un método de evaluación útil para detectar daños neurodegenerativos que tienen lugar a nivel de la neuro-retina en los pacientes con trastorno bipolar. Se registró una disminución de los espesores retinianos más precoz que en el grupo de los controles, afectando especialmente a los espesores de los sectores temporales y del haz papilomacular en el grupo de los pacientes con trastorno bipolar.
- V. El estudio longitudinal estructural de la neuro-retina mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral Spectralis es capaz de detectar disminución significativa de los espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina, de la capa de células ganglionares y de los espesores peripapilares en algunos sectores, tanto para el grupo de pacientes como para el de controles sanos.
- VI. La comparación del cambio registrado a lo largo de 5 años en pacientes con trastorno bipolar y en controles sanos mostró una mayor pérdida de espesores de la neuro-retina en algunos sectores de los pacientes, lo cual sugiere que el trastorno bipolar tiene un componente neurodegenerativo y de pérdida axonal. Las mayores diferencias se registraron con el protocolo axonal RNFL-N de la tomografía de coherencia óptica Spectralis para el espesor del haz papilomacular ($p < 0,001$), del sector nasal inferior ($p = 0,005$) y del sector temporal ($p = 0,004$).
- VII. La evaluación del estado de la estructura de la neuro-retina en pacientes con trastorno bipolar con tomografía de coherencia óptica permite monitorizar la neurodegeneración a lo largo del tiempo.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 [Internet]. Fifth edition. Arlington, VA : American Psychiatric Association, [2013]; 2013. Available from: <https://search.library.wisc.edu/catalog/9910187853902121>
2. Arrieta M, Santos PM. Trastorno bipolar. *Medicine (Baltimore)*. 2019;12(86):5052–66.
3. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* [Internet]. 2016;387:1561–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
4. Schoepf D, Heun R. Bipolar disorder and comorbidity: Increased prevalence and increased relevance of comorbidity for hospital-based mortality during a 12.5-year observation period in general hospital admissions. *J Affect Disord*. 2014;169:170–8.
5. Geneva: World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and region, 2000-2016. 2018; Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_%0Aburden_disease/estimates/en/index1.html
6. Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;242:111–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.054>
7. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjwani G, Bouffard B, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: Implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv*. 2006;57(8):1140–4.
8. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Older men with bipolar disorder diagnosed in early and later life: Physical health morbidity and general hospital service use. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;241:269–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.035>
9. Luo X, Zhu Y, Lu D, Zong K, Lin X. Subjective cognitive dysfunction in patients with bipolar disorder: The prevalence, related factors and effects on predicting psychosocial functioning and suicidal ideation. *Psychiatry Res*. 2020;284:112669.
10. Porcelli S, Kasper S, Zohar J, Souery D, Montgomery S, Ferentinos P, et al. Social dysfunction in mood disorders and schizophrenia: Clinical modulators in four independent samples. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2020;99:109835. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109835>
11. Guzman-Parra J, Rivas F, Strohmaier J, Forstner A, Streit F, Auburger G, et al. The Andalusian Bipolar Family (ABiF) Study: Protocol and sample description. *Rev Psiquiatr Salud Ment* [Internet]. 2018;11(4):199–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.03.004>
12. Wise T, Radua J, Via E, Cardoner N, Abe O, Adams TM, et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2017;22:1455–63.
13. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2018;23:932–42.

14. Won E KY. An oldie but goodie: Lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2679.
15. Kamintsky L, Cairns KA, Veksler R, Bowen C, Beyea SD, Friedman A, et al. Blood-brain barrier imaging as a potential biomarker for bipolar disorder progression. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102049>
16. Caravaggio F, Scifo E, Sibille EL, Hernandez-Da Mota SE, Gerretsen P, Remington G, et al. Expression of dopamine D2 and D3 receptors in the human retina revealed by positron emission tomography and targeted mass spectrometry. *Exp Eye Res.* 2018;175:32–41.
17. Rao S, Han X, Shi M, Siu CO, Waye MMY, Liu G, et al. Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) with bipolar disorder and treatment response: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2019;89:214–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.035>
18. Prata DP, Costa-neves B, Cosme G, Vassos E. Unravelling the genetic basis of schizophrenia and bipolar disorder with GWAS: A systematic review. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2019;114:178–207. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.007>
19. Heath R. Pardoe, PhD, Anne T. Berg, PhD, and Graeme D. Jackson M. Sodium valproate use is associated with reduced parietal lobe thickness and brain volume. *Neurology.* 2013;80(20):1895–900.
20. García-Martín E, Pueyo V, Fernández J, Almarcegui C, Dolz I, Martín J, et al. Atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio prospectivo con dos años de seguimiento. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2010;85(5):179–86.
21. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, et al. Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.022>
22. Garcia-Martin E et al. Retinal and Optic Nerve Degeneration in Patients with Multiple Sclerosis Followed up for 5 Years. *Ophthalmology* [Internet]. 2017;124(5):688–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.01.005>
23. Chan VTT et al. Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* [Internet]. 2019;126(4):497–510. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.08.009>
24. Haan J, Verbraak FD, Visser PJ BF. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;6:162–70.
25. Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Park Relat Disord* [Internet]. 2019;64:40–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.023>
26. Khalil MA, Saleh AA, Gohar SM, Khalil DH, Said M. Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;218:115–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.055>

27. Garcia-Martin E, Gavin A, Garcia-Campayo J, Vilades E, Orduna E, Polo V, et al. Visual Function and Retinal Changes in Patients with Bipolar Disorder. *Retina*. 2019;39(10):2012–21.
28. Mehraban A, Samimi SM, Entezari M et al. Peripapillar retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:365–71.
29. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME. Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr Psychiatry*. 2016;67:66–72.
30. Fernandes TMP, Andrade SM, De Andrade MJO, Nogueira RMTBL, Santos NA. Colour discrimination thresholds in type 1 Bipolar Disorder: A pilot study. *Sci Rep [Internet]*. 2017;7:16405. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-16752-0>
31. Schallmo MP, Sponheim SR, Olman CA. Reduced contextual effects on visual contrast perception in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Psychol Med*. 2015;45(16):3527–37.
32. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. *Prog Retin Eye Res [Internet]*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100828>
33. Juan Verdaguer T. Degeneración macular relacionada a la edad. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2010;21(6):949–55.
34. Martín Herranz R, Vecilla Antolínez G. Manual de optometría [Internet]. Panamericana; 2011. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat00574a&AN=cbzara.b1998090&site=eds-live>
35. Perez del Palomar AP, Cegoñino J, Montolío A, Orduna E, Vilades E, Sebastián B, et al. Swept source optical coherence tomography to early detect multiple sclerosis disease. The use of machine learning techniques. *PLoS One*. 2019;14(5).
36. Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, Otin S, Larrosa JM, Fuertes MI, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. *Eye*. 2017;31:1034–41.
37. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes MI, Vilades E, et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *J Ophthalmol*. 2016;2016:8503859.
38. Loftus J, Scott J, Vorspan F, Ickick R, Henry C, Gard S, et al. Psychiatric comorbidities in bipolar disorders : An examination of the prevalence and chronology of onset according to sex and bipolar subtype. *J Affect Disord [Internet]*. 2020;267:258–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.035>
39. Mai EL, Lian IB CD. Assessment of contrast sensitivity loss after intrastromal femtosecond laser and LASIK procedure. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(12):1798–801.
40. Lin HT, Chan HJ, Ho CW, Tai MC, , JT Chen LC. Impact of hypoxic and mesopic environments on visual acuity, contrast sensitivity and accommodation in subjects with LASIK surgery and aircrew candidate. *J Chinese Med Assoc [Internet]*. 2018;81:998–1007. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2018.04.009>



41. Chauhan BC, Danthurebandara VM, Sharpe GP, Demirel S, Girkin CA, Mardin CY et al. Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Normal White Population. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1786–94.
42. Wang XY, Pan Z, You QS XL et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One*. 2013;8(6).
43. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG TR. Normal Age-Related Decay of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. *Ophthalmology*. 2007;114(5):921–6.
44. Won JY, Kim SE PY-H. Effect of age and sex on retinal layer thickness and volume in normal eyes. *Med*. 2016;95(46):1–6.
45. Patel NB, Lim M, Gajjar A, Evans KB, Harwerth RS. Age-associated changes in the retinal nerve fiber layer and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):5134–43.
46. Tai ELM, Ling JL, Gan EH, Adil H W-HW. Comparison of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness between myopia severity groups and controls. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(2):274–8.
47. Zha Y, Zhuang J, Lin D, Feng W, Zheng H CJ. Evaluation of myopia on retinal nerve fiber layer thickness measured by spectralis optical coherence tomography. *Exp Ther Med*. 2017;14(3):2716–20.

10. ANEXOS

10.1 Anexo 1: abreviaturas

DSM V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders nº V

CIE 10: Clasificación Internacional de Enfermedades nº10

SNC: Sistema Nervioso Central

AV: Agudeza Visual

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina

CCG: Capa de Células Ganglionares

RNFL: Retina Nerve Fiber Layer (capa de fibras nerviosas de la retina)

GCL: Ganglionar Cell Layer (capa de células ganglionares)

IPL: Inner Plexiform Layer (capa plexiforme interna)

INL: Inner Nuclear Layer (capa nuclear interna)

OPL: Outer Plexiform Layer (capa plexiforme externa)

HFL: Henle Fiber Layer (capa de fibras de Henle)

ONL: Outer Nuclear Layer (capa nuclear externa)

EML: External limiting membrane (membrana limitante externa)

RPE: Retinal Pigment Epithelium (epitelio pigmentario de la retina)

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet

TB: Trastorno Bipolar

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética)

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

GABA: Ácido γ -aminobutírico

CEICA: Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón

PMB: papillomacular bundle (haz papilomacular)

Índice N/T: índice nasal/temporal

CCI: índice de confusión del color

AC-CCI: índice de confusión del color corregido por edad

C-Index: índice de confusión

S-Index: índice de dispersión

Conf-Angle: ángulo de confusión

MS: sensibilidad media

MD: defecto medio

RF: factor de fiabilidad

TB (Trastorno Bipolar)

BD: Bipolar Disorder (trastorno bipolar)

DE (desviación estándar)

F0: fovea

N1: sector nasal interno

N2: sector nasal externo

I1: sector inferior interno

I2: sector inferior externo

S1: sector superior interno

S2: sector superior externo

T1: sector temporal interno

T2: sector temporal externo

DE: desviación estándar

vs: versus

LASIK: queraomileusis in situ asistida por láser

10.2 Anexo 2: aceptación del CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI15/0299

16 de diciembre de 2015

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 16/12/2015, Acta Nº CP20/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con trastorno bipolar.

Investigador Principal: Elena García Martín. HU Miguel Servet

Versión protocolo: noviembre/2015

Versión hoja de información a los participantes: v 1.0, de 14/12/2015

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y la compensación por los daños que pudieran derivarse de la participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 16 de diciembre de 2015

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

10.3 Anexo 3: consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN

La evaluación de la función visual es de gran interés e importancia en los pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas como el trastorno bipolar.

Con el objetivo de mejorar continuamente la calidad asistencial a los pacientes, los Servicios de Oftalmología y Psiquiatría del Hospital Miguel Servet de Zaragoza están desarrollando un estudio de investigación en que se pretende ampliar la información que tenemos actualmente sobre la afectación visual de los pacientes afectados de trastorno bipolar.

Para ello, se llevará a cabo una exploración única en la que se incluirán las exploraciones enumeradas a continuación: agudeza visual (consiste en decir las letras que vea proyectadas sobre una pared, que son cada vez más pequeñas) y visión de colores (consiste en colocar unas fichas en orden de la intensidad de color que usted considere), sensibilidad al contraste (consiste en decir las letras que vea proyectadas sobre una pared, algunas de las cuales se ven con menor intensidad), campimetría visual (consiste en pulsar un botón cuando perciba un estímulo de luz que se le mostrará sobre una pantalla), tomografía de coherencia óptica y fotografía de la papila o cabeza del nervio óptico (consiste en fijar la mirada en un punto fijo mientras le hacemos una foto del ojo). Todas estas exploraciones son no invasivas, perjudiciales ni dolorosas y se llevarán a cabo en el Hospital Miguel Servet, en el servicio de Oftalmología en una revisión realizada conjuntamente por el servicio de Oftalmología y Psiquiatría. La exploración se realizará en un tiempo aproximado de 45 minutos de duración y no generará ninguna molestia posterior, salvo en algunos casos una visión de halos después de fijar la mirada que desaparece al cabo de pocos minutos (similar a cuando te hacen una foto con flash y notas deslumbramiento durante unos segundos).

Su participación en este estudio implica la aceptación de que, de modo absolutamente confidencial, sean recogidos y utilizados los resultados de sus exploraciones con el objetivo de dicho proyecto de investigación.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede abandonarlo en el momento en que así lo decida, sin que esto tenga repercusión alguna en su atención sanitaria futura.



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con trastorno bipolar

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Si procede: Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

Firma del representante legal:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha: