

Pilar Sierra<sup>a,b,\*</sup>  
María Fernanda González<sup>c</sup>  
Julia Buesa<sup>a</sup>  
Gloria Zalve<sup>d</sup>  
Joana Catalina Cardozo<sup>e</sup>  
José Manuel Matamoros<sup>a</sup>  
Ana García- Blanco<sup>f</sup>  
Lorenzo Livianos<sup>a,b,g</sup>

# Un posible marcador de rasgo y estado en el Trastorno Bipolar: el Electrorretinograma-Patrón

<sup>a</sup>Departamento de Psiquiatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>c</sup>Departamento de Psiquiatría. Hospital Universitario Infanta Cristina, Madrid, España

<sup>d</sup>Departamento de Neurofisiología, Hospital Peset, Valencia, España

<sup>e</sup>Centro de Salud Mental de Llíria, Valencia, España

<sup>f</sup>Instituto de Investigación Sociosanitaria La Fe, Valencia, España

<sup>g</sup>CIBERESP-17, Valencia, España

## RESUMEN

**Introducción.** La similitud entre las células retinianas y las neuronas del sistema nervioso central permite que métodos no invasivos de estudio de la función retiniana, como el Electrorretinograma-Patrón (PERG) se postulen como posibles biomarcadores, útiles y seguros en el estudio de patologías psiquiátricas como el Trastorno Bipolar (TB). El objetivo del presente estudio es caracterizar las diferencias en los resultados en el PERG de pacientes con TB y sujetos sanos, así como evaluar una posible correlación entre estos resultados y las descompensaciones afectivas del polo maniaco en el grupo de pacientes bipolares.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio transversal en una muestra de 34 pacientes bipolares en diferentes estados clínicos y 36 controles sanos. Se recogieron las variables independientes: sexo, edad, fármacos y estado clínico, medidas mediante escalas validadas y posteriormente se realizó el PERG obteniendo la variable dependiente de interés, la amplitud media de la onda P50.

**Resultados.** Existe una diferencia estadísticamente significativa en los resultados del PERG entre pacientes con TB y controles, y también entre los diversos estados clínicos de los pacientes con TB. Asimismo, encontramos una correlación negativa entre la gravedad de la manía, y la amplitud media de la onda P50.

**Conclusiones.** Las diferencias encontradas, tanto entre sujetos sanos y pacientes bipolares, como entre los estados afectivos dentro del TB, sugieren que las alteraciones en la función retiniana, medidas mediante PERG, pueden ser un prometedor biomarcador de rasgo y de estado en TB.

**Palabras clave.** Trastorno Bipolar, Electrorretinograma-Patrón, retina, biomarcador, manía.

*Actas Esp Psiquiatr 2022;50(1):42-50*

## A POSSIBLE TRAIT AND STATUS MARKER IN BIPOLAR DISORDER: THE ELECTRORETINOGRAM-PATTERN

### ABSTRACT

**Background.** The similarity between retinal cells and neurons of the central nervous system allows non-invasive methods to study retinal function, such as the Electroretinogram-Pattern (PERG) to be postulated as possible biomarkers, useful and safe in the study of psychiatric pathologies such as Bipolar Disorder (BD). The objective of the present study is to characterize the differences in the results in the PERG of patients with BD and healthy subjects, as well as to evaluate a possible correlation between these results and the affective decompensations of the manic pole in the group of bipolar patients.

**Material and methods.** A cross-sectional study was carried out in a sample of 34 bipolar patients in different clinical states and 36 healthy controls. The independent variables were collected: sex, age, drugs and clinical status, measured using validated scales and later the PERG was performed, obtaining the dependent variable of interest, the mean amplitude of the P50 wave. **Results.** There is a statistically significant difference in the PERG results between BD patients

\*Autor de correspondencia:

Pilar Sierra, M.D., Ph.D.

Departamento de Psiquiatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Avda Fernando Abril Martorell 106. 46026. Valencia, Spain.

Teléfono: +34 651525427

e-mail: [sierra\\_pil@gva.es](mailto:sierra_pil@gva.es)

and controls, and also between the various clinical states of BD patients. Likewise, we found a negative correlation between the severity of the mania and the mean amplitude of the P50 wave. Conclusions. The differences found, both between healthy subjects and bipolar patients, and between affective states within BD, suggest that alterations in retinal function, measured by PERG, may be a promising biomarker of trait and status in BD.

**Key words.** Bipolar Disorder; Pattern electroretinogram; retina biomarker; mania

## INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental grave que afecta a más del 1% de la población mundial<sup>1</sup> y se caracteriza fundamentalmente por fluctuaciones anímicas que suelen asociar un deterioro funcional y cognitivo, y una reducción significativa en la calidad de vida<sup>2</sup>. Tanto el diagnóstico de TB como de los episodios de descompensación del mismo, se basan fundamentalmente en la valoración por un psiquiatra de acuerdo a los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición (DSM-5)<sup>3</sup> o la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (CIE-10)<sup>4</sup>. Esto supone que, a la dificultad diagnóstica derivada de factores intrínsecos en psiquiatría como son la superposición de síntomas o la heterogeneidad fenotípica, se añade la influencia de la subjetividad del clínico.

Por ello, la investigación actual se ha dirigido hacia la búsqueda de biomarcadores que permitan establecer un diagnóstico de certeza basado en hallazgos biológicos, e identificar o cuantificar el riesgo de descompensación clínica<sup>5,6</sup>. No obstante, en psiquiatría una limitación fundamental es la dificultad para acceder al cerebro humano vivo<sup>6</sup>. Dado que el cerebro y la retina derivan del mismo tejido embrionario, las técnicas de estudio funcional y estructural de la retina se postulan como técnicas mínimamente invasivas, cada vez más prometedoras en el estudio de los trastornos psiquiátricos. Este interés creciente se pone de manifiesto en la publicación reciente de monográficos al respecto en revistas de alto impacto<sup>7</sup>. De hecho, autores destacados han señalado la visión como la próxima frontera de la psiquiatría, en recientes reuniones de la especialidad<sup>8</sup>.

Entre las técnicas de estudio de la función retiniana se encuentra el Electroretinograma-Patrón (PERG), un tipo de Electroretinograma (ERG) que mediante un estímulo alterno o damero, mide específicamente la respuesta eléctrica de las células ganglionares de la retina al contraste. Esta respuesta se representa de forma gráfica mediante una onda positiva (P50) y una onda negativa (N95), siendo su amplitud y latencia los principales parámetros a medir<sup>9</sup>.

El estudio de las células ganglionares en psiquiatría se fundamenta en que estas células, cuyos axones forman el nervio óptico, constituyen el último relevo retiniano antes de la transmisión de la información visual a la corteza cerebral y comparten características anatómicas y funcionales con las neuronas talámicas y corticales, pudiendo así proporcionar información fundamental sobre el funcionamiento cerebral<sup>10</sup>. En este sentido, se ha demostrado su importante papel en la modulación del estado de ánimo y en la sincronización de los ritmos circadianos, en relación con la liberación de melatonina por la glándula pineal<sup>11</sup>.

Asimismo, entre los neurotransmisores que median en el procesamiento y transmisión de la información visual, el principal es la dopamina<sup>12</sup> que desempeña un papel fundamental en la adaptación a la luz<sup>13</sup>. Esta implicación de la dopamina, cuyo papel está ampliamente demostrado en la fisiopatología de las enfermedades mentales, respaldaría la utilidad de la electroretinografía en psiquiatría<sup>14,15</sup>. De hecho, se ha documentado una función retiniana anormal en la esquizofrenia, el abuso de drogas y el trastorno de hiperactividad por déficit de atención<sup>16-18</sup>.

La mayoría de los estudios de investigación con técnicas electrofisiológicas se han centrado en la depresión<sup>19-21</sup>, habiéndose descrito una menor ganancia de contraste retiniano en pacientes deprimidos medicados y no medicados en comparación con controles sanos y una correlación positiva entre la gravedad de la depresión y la ganancia de contraste<sup>22</sup>. Además salvo Oren et al,<sup>2</sup> la mayoría de estudios han encontrado anomalías en el ERG en pacientes con trastorno afectivo estacional (TAE)<sup>24,25</sup>, describiéndose una sensibilidad anormal de los bastones (fotorreceptores responsables de la visión en condiciones de baja luminosidad) en el mismo<sup>24,26</sup>.

Respecto al TB, se ha demostrado su asociación con déficits en el procesamiento visual<sup>27</sup>, así como una hiperestesia visual en los episodios maníacos<sup>28</sup>. Todo ello indicaría que la fisiopatología del TB puede afectar las vías sensoriales y que la función anormal de las células ganglionares puede ser la manifestación de una disfunción cerebral<sup>29</sup>. Sin embargo, a pesar de que se ha sugerido que estos déficits podrían ser un rasgo de TB<sup>30,31</sup>, existen pocos estudios al respecto. Cabe destacar, la reciente publicación de Hébert et al,<sup>3</sup> en la que se caracterizan y comparan los resultados en el ERG de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, TB y sujetos control. Los autores defienden el ERG como una herramienta fiable en la discriminación categórica entre el TB y la esquizofrenia, así como entre ambas entidades y los sujetos control. Entre sus conclusiones recogen la necesidad de analizar las diferencias en el PERG según el estado afectivo en el TB, a fin de estudiarlo como posible marcador de estado y no únicamente de diagnóstico<sup>32</sup>.

Concretamente en el TB, se ha sugerido que este tipo de técnicas de estudio de las células ganglionares a través de la electroretinografía podrían constituir un abordaje de especial interés tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y prevención de recaídas<sup>15</sup>. Sin embargo, pese a tratarse de un campo emergente en la investigación psiquiátrica<sup>29,33,34</sup>, hasta donde conocemos este es el primer estudio que analiza la funcionalidad retiniana mediante la técnica PERG, como posible biomarcador de rasgo y estado en pacientes con TB.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar los registros de PERG en pacientes con TB y explorar cómo los diferentes estados afectivos pueden afectar los patrones de PERG. Según estudios previos en trastornos afectivos, esperamos que los pacientes con TB muestren una reducción significativa en el contraste retiniano en comparación con los controles sanos<sup>22</sup>. En segundo lugar, planteamos la hipótesis de una influencia del estado clínico en los registros de PERG<sup>20</sup>. En tercer lugar, basándonos en estudios previos que hallaron una correlación entre la amplitud del PERG y la gravedad de los síntomas maniácos, esperamos una correlación negativa entre la gravedad de la manía y la amplitud de onda P50<sup>19,21</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Participantes

La muestra consiste en 34 pacientes diagnosticados de TB (27 de TB tipo I, 3 de TB tipo II, y 4 de Trastorno Esquizoafectivo). De estos, 25 son pacientes ingresados de forma consecutiva en la sala de hospitalización de psiquiatría del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, y 9 son pacientes en régimen de tratamiento ambulatorio en la Unidad de Referencia de TB del mismo centro. Cinco pacientes adicionales fueron excluidos, dado que el estado clínico en el que se encontraban imposibilitó la realización correcta de la PERG.

El grupo control lo compone un total de 36 sujetos, apareados por edad y sexo con el grupo de pacientes, y cuyo reclutamiento se realizó de forma aleatoria a partir del personal sanitario y sus familiares. Previamente a su inclusión, se administró el Global Health Questionnaire (GHQ-12)<sup>35</sup>, cuya utilidad radica en identificar trastornos psiquiátricos menores en la población general y entornos clínicos comunitarios.

Previamente a la realización de la PERG, los pacientes dieron su consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Tanto los autores del estudio como el comité de ética concluyeron que no existía justificación para la interrupción o modificación del tratamiento por motivo del estudio, dado que gran parte de ellos se encontraba en un estado clínico de gravedad, en el que podría constituir un riesgo importante.

### Criterios de selección

A aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión descritos y los criterios DSM-IV-TR para TB<sup>36</sup> (vigente cuando se inició el reclutamiento) y aceptaron participar, se les realizó una entrevista semiestructurada de forma independiente por dos psiquiatras. Únicamente los pacientes en los que hubo acuerdo respecto al diagnóstico, fueron finalmente incluidos en el estudio.

En el caso de los pacientes ambulatorios, el psiquiatra realizó la evaluación utilizando la Escala de Impresión Clínica Global para el TB, CGI-BP<sup>37</sup> con puntuaciones de CGI-M = 1, CGI-D = 1 y CGI-G <3; la versión en español del Inventario Chino de Polaridad, ICP<sup>38</sup> con puntuación de depresión <20 y puntuación de manía <15; la Escala de Evaluación Numérica, NES<sup>39</sup> con puntuación de 50; la Escala de Depresión Montgomery-Asberg, MADRS<sup>40</sup> con puntuación <7, y la Escala de Young para la evaluación de la Manía, YMRS<sup>41</sup> con puntuación <6. De estos pacientes, siete habían permanecido estables en los últimos tres meses.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: existencia de otro trastorno psiquiátrico o neurológico, patología oftalmológica o de la vía visual y consumo activo de sustancias psicoactivas. En el caso del grupo control, se añadió como criterio de exclusión, la obtención de una puntuación superior a 5 en el GHQ-12<sup>35</sup>.

El estudio siguió un diseño naturalístico sin que existieran restricciones respecto al tratamiento farmacológico o psicoterapéutico.

### Procedimiento

Se administró la escala YMRS<sup>41</sup> a todos aquellos pacientes ingresados previamente a la realización del PERG. No obstante, el neurofisiólogo que realizó la prueba era ciego a los resultados. Un total de 25 pacientes bipolares cumplieron criterios para episodio maniaco (YMRS>20).

### Instrumentos

#### PERG

El PERG se realizó con el dispositivo Medelec Synergy versión 11,1 (Oxford Instruments Medical). Se utilizaron los siguientes ajustes: filtros bajos de 1 Hz y altos de 100 Hz, tiempo de adquisición de 200 ms, sensibilidad de 2 microvoltios y límite de barrido de 100. Concretamente se usó el PERG de tipo transitorio, ya que la frecuencia de alternancia del estímulo fue menor de 8 ciclos por segundo y se utilizó una variación continua de la amplitud.

Se siguió el patrón estándar establecido por la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV) para las grabaciones PERG: realización de la prueba binocularmente, sin midriasis, con el paciente frente a la pantalla de estímulo a una distancia de 1 metro, colocando dos electrodos de registro en la córnea o en la conjuntiva bulbar inferior sin que interfieran con el eje visual, dos electrodos de referencia en el borde exterior de cada ojo y un electrodo de referencia en la frente. Se obtuvieron, de acuerdo a las recomendaciones, entre 150 y 200 respuestas para aumentar la relación señal/ruido, siendo el tiempo total de la prueba de aproximadamente 30 minutos<sup>42</sup>.

En el presente estudio, preferimos utilizar la onda P50 en lugar de la N95, ya que la primera proporciona información sobre la respuesta macular y de los fotorreceptores. Asimismo, la N95 es una onda de larga duración con un pico peor definido y menos agudo que el de la P50, lo que conlleva mayor dificultad en su interpretación<sup>43</sup>. Basándonos en la bibliografía, se considera como normal una amplitud de onda P50 mayor o igual a 4,5 $\mu$ V<sup>44</sup>. Dado que el interés del estudio no es propiamente el resultado de cada ojo, sino que radica en la evaluación del SNC a través de la retina, hemos creado una nueva variable de medida, la media de la amplitud de ambos ojos, que, pese a no estar incluida en el procedimiento estándar, se adapta a nuestra investigación.

Cabe destacar que previamente a la realización del PERG, todos los sujetos fueron evaluados con potenciales evocados visuales (PEV) para verificar la integridad de la vía óptica. Ningún paciente fue eliminado del estudio por este motivo.

### Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron con SPSS v,23,0. Para las variables categóricas se aplicó una prueba de  $\chi^2$  con la pue-

ba exacta de Fisher. Para las variables continuas se utilizó una prueba t de Student o un ANOVA con la prueba post hoc de Games-Howell, ya que las varianzas no son iguales en ninguna de las pruebas realizadas. También se realizó un análisis de correlación entre los resultados de la YMRS y la amplitud de la P50 recogida en el PERG.

## RESULTADOS

### Descripción de la muestra

Cuatro pacientes del grupo control presentaron puntuaciones por encima de 5 en la escala GHQ-12, por lo que no fueron incluidos en el análisis. Finalmente, la muestra la forman 36 controles y 34 pacientes. No existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto al sexo siendo el porcentaje de mujeres del 69,4% en el grupo de control y del 52,9% en el experimental ( $\chi^2 = 2,01$ ;  $p = 0,22$ ). Asimismo, la distribución por edades es similar en ambos grupos ( $t = 0,05$ ;  $p = 0,96$ ), siendo la de los controles  $44,9 \pm 13,9$  y la de los pacientes  $44,7 \pm 10,8$ .

### Resultados electrofisiológicos

No se objetivó asociación entre los resultados del PERG y el sexo ( $t = 1,91$ ;  $p = 0,06$ ). Sí existe una correlación inversa entre la edad y la amplitud de la P50 de los participantes (coeficiente de correlación de Pearson =  $-0,28$ ;  $p = 0,02$ ). Dado que como hemos reflejado previamente, no hay diferencias en la edad entre ambos grupos, esta disminución de la amplitud de la P50 con la edad no sesga nuestros resultados.

Como se muestra en la Tabla 1, existe una diferencia importante en la amplitud de la onda P50 entre los controles y los pacientes con diagnóstico de TB (Controles  $9,43 \pm 3,82$  y pacientes  $6,4 \pm 1,39$ ,  $p=0,000$ ). Respecto al estado clínico, la

Tabla 1		Amplitud media de la onda P50			
Sujetos	Participantes (N)	YMRS	Amplitud media de P50	Significación	
Controles	36		$9,43 \pm 3,82$		
Pacientes	34	$32,24 \pm 17,19$	$6,64 \pm 1,39$	0,000 <sup>a</sup>	
Estado clínico	Controles	36	$9,43 \pm 3,82$		
	Manía/hipomanía	25	$41,44 \pm 8,02$	$4,33 \pm 1,21$	0,000 <sup>b</sup>
	Eutimia	7	$4,14 \pm 1,07$	$5,91 \pm 1,35$	0,001 <sup>b</sup>

a Amplitud media de ambos ojos. control/paciente. T de Student.

b Amplitud media de ambos ojos. control/paciente. ANOVA con prueba post hoc de Games-Howell.

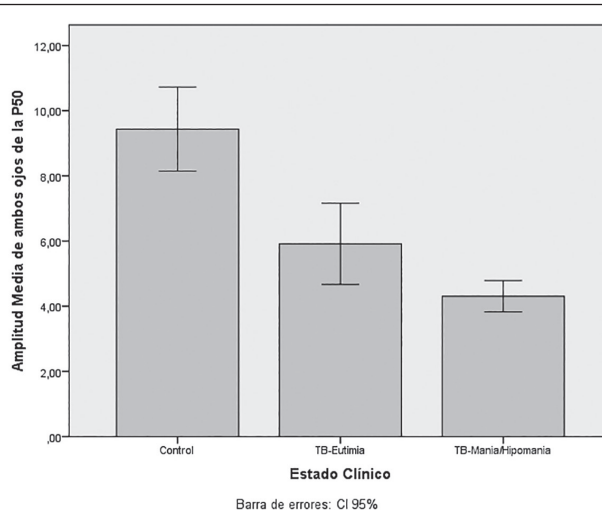
YMRS: Escala de Evaluación de la Manía de Young

amplitud de la P50 fue mayor en la eutimia que en la manía/hipomanía (eutimia  $5,91 \pm 1,35$  y manía/hipomanía  $4,33 \pm 1,21$ ,  $p=0,001$ ).

Tal y como se muestra en la Figura 1, la amplitud de la onda P50 es mayor en los participantes sanos que en los pacientes, con valores dentro del rango de normalidad (muy superiores a  $4,5\mu V$ ). Asimismo, esta es mayor en los pacientes eutímicos respecto a los pacientes en manía/hipomanía. En estos últimos, la amplitud de la P50 está por debajo del umbral de normalidad, llegando a adquirir valores patológicos en la mayoría de los pacientes con TB.

### Efectos de la medicación

Dado que los psicofármacos no fueron retirados, un punto crucial en este estudio es el análisis de la posible influencia ejercida por los diferentes tipos de psicofármacos en los resultados del PERG en TB. Como se muestra en la Tabla 2, no existen diferencias significativas entre los diferentes grupos.



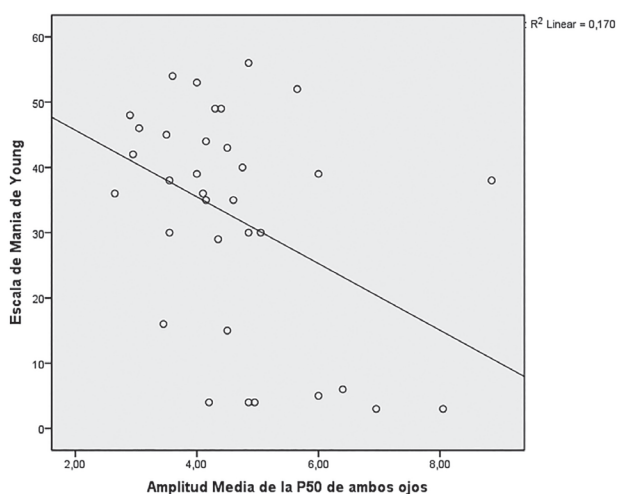
**Figura 1** Amplitud media de ambos ojos de la Onda P50

Tabla 2		Amplitud de la onda P50 según grupo de psicofármacos			
Fármaco	Prescripción	N	Media de la amplitud de la onda P 50	Significación*	
Litio	No	10	4,09 ± 0,71	0,137	
	Sí	24	4,87 ± 1,54		
Valproato	No	24	4,77 ± 1,61	0,202	
	Sí	10	4,30 ± 0,51		
Lamotrigina	No	27	4,69 ± 1,43	0,685	
	Sí	7	4,44 ± 1,27		
Gabapentina	No	32	4,52 ± 1,34	0,520	
	Sí	3	6,47 ± 0,67		
APS 1ºG	No	27	4,70 ± 1,48	0,578	
	Sí	7	4,37 ± 0,95		
Aripiprazol	No	23	4,84 ± 1,57	0,224	
	Sí	11	4,21 ± 0,79		
Olanzapina	No	31	4,64 ± 1,45	0,895	
	Sí	3	4,53 ± 0,35		
Quetiapina	No	19	4,88 ± 1,47	0,243	
	Sí	14	4,32 ± 1,24		
Risperidona	No	30	4,55 ± 1,24	0,307	
	Sí	4	5,31 ± 2,36		
Paliperidona	No	27	4,69 ± 1,50	0,696	
	Sí	7	4,45 ± 0,90		
Amisulpirida	No	25	4,82 ± 1,39	0,062	
	Sí	5	3,57 ± 0,78		
Antidepresivo	No	31	4,66 ± 1,44	0,698	
	Sí	3	4,33 ± 0,71		
Benzodiazepina	No	2	4,93 ± 1,03	0,767	
	Sí	2	4,62 ± 1,42		

\* Prueba T de Student

## Gravedad de la manía

Para verificar la relación entre la gravedad de la manía medida por la YMRS y la amplitud media de la onda P50 realizamos un análisis de correlación entre ambas variables que incluyó solo pacientes, a fin de evitar un énfasis excesivo en el coeficiente de correlación. Como era de esperar, la correlación es alta y negativa (coeficiente de correlación de Pearson =  $-0,41$ ;  $p = 0,015$ ) e indica que la amplitud de la onda P50 disminuye con la gravedad clínica de la manía medida mediante la YMRS. Estos resultados están recogidos en el diagrama de dispersión representado en la Figura 2.



**Figura 2**

Diagrama de dispersión de la Escala de manía de Young y de la amplitud media de la onda P50 en ambos ojos

## DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos que los pacientes con TB muestran cambios en el procesamiento de contraste medido por el PERG, con una reducción significativa en la amplitud de la onda P50 en comparación con los controles sanos. Asimismo, evidenciamos que la amplitud de la misma difiere entre los tres estados de la enfermedad (eutimia, hipomanía y manía) y que existe una correlación negativa entre las puntuaciones en la YMRS y la amplitud máxima de la P50; es decir, una mayor disminución de la amplitud a mayor gravedad clínica.

Las diferencias encontradas entre pacientes y controles, concuerdan con lo descrito en investigaciones previas<sup>15,19,21</sup>. Un ejemplo es el estudio de Schwitzer et al., en el que se observó una reducción significativa en la ganancia de contraste retiniana en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor no medicados y medicados en comparación con controles

apareados por edad y sexo<sup>45</sup>. De la misma forma, un estudio que comprobó el efecto de la terapia de luz en pacientes con TAE durante el invierno descubrió que previamente a la misma, los pacientes presentaban una amplitud máxima de ERG significativamente más baja en comparación con controles. Sin embargo, en verano y tras 4 semanas de fototerapia estos cambios desaparecieron<sup>25</sup>, por lo que la hipótesis planteada fue que la desregulación de neurotransmisores cerebrales podría ser el origen tanto del trastorno del estado de ánimo como del cambio de sensibilidad retiniana<sup>24</sup>. Estos resultados contrastan con los del estudio realizado por Oren et al., en el que no se encontraron diferencias entre pacientes con TAE y controles<sup>23</sup>, si bien cabe destacar el pequeño tamaño muestral del mismo.

En nuestro estudio nos encontramos con la imposibilidad de retirar el tratamiento a los pacientes, por lo que la posible influencia de este es un punto crucial en la evaluación de los resultados. Sin embargo, los análisis muestran que no hay diferencias entre los pacientes que toman o no determinados fármacos. Los resultados obtenidos en nuestro estudio, respecto a la influencia de la terapia farmacológica, manifiestan que son independientes de la misma, lo que concuerda con los resultados de otros investigadores relativos a los antidepresivos<sup>19,20,45</sup>. En relación a la influencia del sexo, en nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas, a diferencia de estudios previos que sí describen una mayor variabilidad en la forma de la onda ERG de los hombres, fundamentalmente aquellos diagnosticados de esquizofrenia, observándose mayor homogeneidad en los resultados de las mujeres, ya sean controles o pacientes<sup>34</sup>.

Sobre la base de lo descrito, los trastornos afectivos y la visión parecen compartir un vínculo fisiológico<sup>14,15,32,46</sup>. Nuestro estudio apoyado en la literatura disponible, señala que los déficits en el procesamiento visual están presentes en los períodos eutímicos y que la fisiopatología del TB afecta las vías visuales, lo que apoya la idea de que los déficits en el procesamiento visual pueden ser un rasgo de TB<sup>30</sup>.

En nuestra investigación, evidenciamos además que la amplitud es diferente entre los tres estados de la enfermedad, lo que aparentemente contrasta con lo expuesto por Balogh et al., en cuyo estudio con pacientes con esquizofrenia o TB tipo I, solo el primer grupo tenía un ERG patológico<sup>47</sup>. Esta aparente discordancia en los hallazgos, puede explicarse por el hecho de que la prueba electrofisiológica utilizada fue el Electroretinograma Flash (FERG), cuyo objetivo de estudio, a diferencia de lo que ocurre en el PERG son los fotorreceptores y las células no neuronales de la retina.

Nuestros resultados muestran una correlación negativa entre la amplitud de la onda P50 y la gravedad del TB, de forma que la amplitud máxima de la P50 disminuye con la gravedad

de la manía. También Bubl et al. encontraron una ganancia de contraste reducida en pacientes con depresión mayor, que se correlacionó con la gravedad clínica<sup>21</sup> y se han descrito resultados similares en la enfermedad de Parkinson<sup>48</sup>.

Como se mencionó anteriormente, la dopamina es el neurotransmisor principal para el procesamiento y la transmisión de información visual<sup>12</sup>, por lo que una teoría que podría explicar nuestros resultados es la de la alteración de la transmisión dopaminérgica. Esta hipótesis propone que una desregulación intrínseca en la regulación homeostática de la función dopaminérgica conduciría a cambios cíclicos que resultarían en fases depresivas y maníacas. Por lo tanto, las fases maníacas subyacerían a un estado de hiperdopaminergia debido a un aumento en los niveles del receptor D2/D3, mientras que el aumento de los niveles de transporte de dopamina podría estar detrás de los episodios depresivos<sup>49</sup>. En este sentido, la actividad basal de dopamina funcionaría como una función U invertida, por lo que los niveles basales altos de la misma conducirían a una actividad neuronal reducida después de la estimulación, dando como resultado una amplitud disminuida, y los niveles bajos resultarían en un mayor nivel de actividad. Nuestros resultados respaldan esta hipótesis y son acordes a los obtenidos por Bubl et al. quienes encuentran una reducción en los PEV y el PERG según la gravedad de la depresión<sup>20,21</sup>. En este sentido, llama la atención que distintas fases de la afección cursan con alteraciones similares en la PERG y por lo tanto este método no permite distinguir el signo de la fase (depresiva o maníaca/hipomaníaca) ni por ende los estados mixtos.

## FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Respecto a las fortalezas de nuestro estudio, una de las principales es la fiabilidad diagnóstica obtenida mediante la exploración independiente realizada por dos psiquiatras, tanto en los pacientes pertenecientes a la unidad especializada de TB como en los ingresados. Asimismo, la realización de la GHQ-12 a los controles, garantizó que no existiesen otras entidades clínicas que pasasen inadvertidas y pudiesen influir en los resultados. Cabe destacar también el uso del PERG como técnica elegida, ya que es un tipo de ERG de realización más rápida, sencilla y no invasiva, no requiriendo dilatación pupilar ni periodo de adaptación<sup>45</sup>. No obstante, su principal ventaja sobre otras técnicas radica en que sus mediciones no se ven alteradas por las variaciones en el estado atencional, por lo que subsanamos lo que podría haber sido una importante limitación en pacientes en estado maníaco o hipomaníaco.

Como limitaciones, el tamaño muestral es pequeño, sobre todo respecto al estado de hipomanía resultando en una muestra de pacientes algo heterogénea. Esta falta de paridad entre los distintos grupos de pacientes bipolares se produce

porque al tratarse del primer estudio que se realiza sobre el TB con esta técnica, este era en gran parte exploratorio e interesaba conseguir una población en distintos grados de enfermedad. No obstante, los resultados obtuvieron significación estadística, existiendo una fuerte correlación entre la puntuación de la YMRS y las alteraciones en la PERG. También debe tenerse en cuenta la imposibilidad de descartar efectos específicos de los psicofármacos, pese a que en investigaciones previas, los resultados no difirieron según la terapia farmacológica<sup>19,20</sup>. Respecto a la metodología, cabe destacar que el neurofisiólogo que realizó el PERG, desconocía el diagnóstico y los resultados de las valoraciones psicométricas de todos los participantes, si bien dadas las características de la prueba no pudo evitarse un contacto directo. No obstante, la calibración del aparato fue la estándar y no se modificó en ningún momento del estudio.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados concuerdan con la literatura disponible, encontrando diferencias entre los participantes sanos y los diagnosticados de TB independientemente de si se encontraban en manía o eutimia. Esto apoya la hipótesis de que las alteraciones en la funcionalidad retiniana podrían ser un biomarcador de rasgo de TB. De esta forma el PERG podría postularse como una técnica objetiva, complementaria a la evaluación clínica en el diagnóstico de TB.

Asimismo, encontramos que el procesamiento de información visual, se ve afectado durante los estados afectivos del TB, existiendo una correlación negativa entre la gravedad de la manía y la amplitud media de la onda P50. Esto sugiere que la monitorización de la funcionalidad retiniana mediante PERG podría utilizarse como un marcador biológico de las fluctuaciones del estado de ánimo en TB.

No obstante, nuestros resultados, aunque positivos son preliminares y necesitan ser replicados. Resulta de especial importancia el poder realizar estudios de tipo longitudinal, que permitan comparar los resultados en un mismo paciente en diferentes fases afectivas. De la misma forma, disponer de estudios que profundizasen sobre los efectos de la medicación en la función retiniana permitirían distinguir los efectos del propio trastorno mental, de los derivados de los psicofármacos. En definitiva, es necesario profundizar en esta línea de investigación a fin de comprobar si el PERG puede postularse definitivamente como una técnica con un futuro prometedor en el estudio de las enfermedades mentales.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con esta publicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241–51.
2. Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disord*. 2005;7(2):159–65.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.; 2013.
4. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Vol. 2. World Health Organization; 1993.
5. Razafsha M, Khaku A, Azari H, Alawieh A, Behforuzi H, Fadlallah B, et al. Biomarker identification in psychiatric disorders: from neuroscience to clinical practice. *J Psychiatr Pract*. 2015;21(1):37–48.
6. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696–709.
7. Maziade M, Silverstein SM. The place of the retina in psychiatry: Uniting neurobiological and neurodevelopmental research with clinical research in psychiatric disorders. *Schizophr Res*. 2020;219:1–4.
8. Levin S, Abel R. Vision: The next frontier for psychiatry. *Am Psychiatry Assoc Meet*. 2020.
9. van Elst LT, Bach M, Blessing J, Riedel A, Bubl E. Normal Visual Acuity and Electrophysiological Contrast Gain in Adults With High-Functioning Autism Spectrum Disorder. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:460.
10. Famiglietti Jr E V, Kolb H. Structural Basis for ON-and OFF-center Responses in Retinal Ganglion Cells. *Sci (New York, NY)*. 1976;194(4261):193–5.
11. Berson DM. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*. 2007;454(5):849–55.
12. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol*. 2004;108(1):17–39.
13. Marshak DWBT-P in BR. Chapter 5 Synaptic inputs to dopaminergic neurons in mammalian retinas. In: *Concepts and Challenges in Retinal Biology (Progress in Brain Research)*. Elsevier; 2001. p. 83–91.
14. Lavoie J, Illiano P, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Beaulieu J-M, Hébert M. The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2014;75(6):479–86.
15. Schwitzer T, Lavoie J, Giersch A, Schwan R, Laprevote V. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: a review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2015;70:113–20.
16. Laprevote V, Schwitzer T, Giersch A, Schwan R. Flash electroretinogram and addictive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;56:264.
17. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2017;76:155–62.
18. Roy M, Roy A, Smelson D, Brown S, Weinberger L. Reduced blue cone electroretinogram in withdrawn cocaine dependent patients: a replication. *Biol Psychiatry*. 1997;42(7):631–3.
19. Bubl E, Kern E, Ebert D, Bach M, Tebartz Van Elst L. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol Psychiatry*. 2010;68(2):205–8.
20. Bubl E, Ebert D, Kern E, Van Elst LT, Bach M. Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2012;201(2):151–8.
21. Bubl E, Kern E, Ebert D, Riedel A, Tebartz van Elst L, Bach M. Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(4):343–50.
22. Bubl E, Kern E, Ebert D, Bach M, Van Elst LT. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol Psychiatry*. 2010;68(2):205–8.
23. Oren DA, Moul DE, Schwartz PJ, Alexander JR, Yatnada EM, Rosenthal NE. An investigation of ophthalmic function in winter seasonal affective disorder. *Depression*. 1993 Jan 1;1(1):29–37.
24. Hébert M, Beattie CW, Tam EM, Yatham LN, Lam RW. Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*. 2004;127(1–2):27–34.



25. Lavoie MP, Lam RW, Bouchard G, Sasseville A, Charron MC, Gagné AM, et al. Evidence of a Biological Effect of Light Therapy on the Retina of Patients with Seasonal Affective Disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;66(3):253–8.
26. Hébert M, Dumont M, Lachapelle P. Electrophysiological evidence suggesting a seasonal modulation of retinal sensitivity in subsyndromal winter depression. *J Affect Disord*. 2002;68(2–3):191–202.
27. Maekawa T, Katsuki S, Kishimoto J, Onitsuka T, Ogata K, Yamasaki T, et al. Altered visual information processing systems in bipolar disorder: evidence from visual MMN and P3. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:403.
28. Lewy A, Wehr T, Goodwin F, Newsome D, Rosenthal N. Manic-depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet*. 1981;317(8216):383–4.
29. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2017;76:155–62.
30. O'Bryan RA, Brenner CA, Hetrick WP, O'Donnell BF. Disturbances of visual motion perception in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(4):354–65.
31. García-Portilla MP, García-Álvarez L, de la Fuente-Tomás L, Velasco-Iglesias Á, Sáiz PA, González-Blanco L, et al. Could structural changes in the retinal layers be a new biomarker of mental disorders? A systematic review and thematic synthesis. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12(2):116–29.
32. Hébert M, Mérette C, Gagné AM, Paccalet T, Moreau I, Lavoie J, et al. The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2020;87(3):263–70.
33. Werner AL, Tebartz van Elst L, Ebert D, Friedel E, Bubl A, Clement H-W, et al. Normalization of increased retinal background noise after ADHD treatment: A neuronal correlate. *Schizophr Res*. 2020;219:77–83.
34. Moghimi P, Torres Jimenez N, McLoon LK, Netoff TI, Lee MS, MacDonald A, et al. Electroretinographic evidence of retinal ganglion cell-dependent function in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2020;219:34–46.
35. Goldberg DP. The detection of psychiatric illness by questionnaire. *Maudsley Monogr*. 1972;21.
36. López Ibor Aliño VM. DSM-IV-TR : manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. *Am Psychiatr Assoc*. 2002;1:205.
37. Vieta EP, Torrent CF, Martínez-Arán A, Colom FV, Reinares MG, Benabarre AH, et al. A user-friendly scale for the short and long term outcome of bipolar disorder: the CGI-BP-M. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002;30(5):301–4.
38. Benavent P, Álvarez P, García-Valls M, Livianos L, Rojo L. Inventario Chino de Polaridad: Su adaptación a nuestro ámbito. *Actas Espec Psiquiatr*. 2004;32(6):363–70.
39. Livianos L, Benavent P, Alvarez P, Rojo L. Validation of self-administered numerical rating scale in bipolar patients. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003;31(Suppl 1):41–3.
40. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J psychiatry*. 1979;134(4):382–9.
41. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J psychiatry*. 1978;133(5):429–35.
42. Vision IS for CE of. *Visual Electrodiagnostics: A Guide to Procedures*. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision; 1996.
43. Borrás AMG. Electroretinograma patrón y su utilidad en el diagnóstico precoz de glaucoma primario de ángulo abierto. Universidad Autónoma de Madrid; 2017.
44. Bach M, Hawlina M, Holder GE, Marmor MF, Meigen T, Miyake Y. Standard for pattern electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2000;101(1):11–8.
45. Schwitzer T, Schwan R, Bernardin F, Jeantet C, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Commentary: Anatomical constitution of sense organs as a marker of mental disorders. *Front Behav Neurosci*. 2016;10(MAR):1–3.
46. Bubl E, Tebartz Van Elst L, Gondan M, Ebert D, Greenlee MW. Vision in depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4–2):377–84.
47. Balogh Z, Benedek G, Kéri S. Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2008;32(1):297–300.
48. Ikeda H, Head GM, Ellis CJ. Electrophysiological signs of retinal dopamine deficiency in recently diagnosed Parkinson's disease and a follow up study. *Ophthalmic Lit*. 1995;4(48):308.
49. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry*. 2017;22(5):666–79.