



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

**ANISOTROPIA FRACCIONAL EN EL FASCÍCULO UNCINADO
DERECHO PORCIÓN FRONTAL EN PACIENTES CON MANIA DE
INICIO TARDIO**

TESIS

Para optar por el grado de:
Médico Especialista en Psiquiatría

Presenta:

Dra. Cecilia Berlanga Flores

Tutores de tesis:

Dr. Jesús Ramírez-Bermúdez

Dr. Oscar René Marrufo-Meléndez

México, Distrito Federal, Agosto del 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. NICASIO ARRIADA MENDICOA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suarez”

DR. JESÚS RAMÍREZ-BERMÚDEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suarez”

DR. OSCAR RENÉ MARRUFO-MELÉNDEZ
FÍSICO MÉDICO UNIDAD DE IMAGEN
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suarez”

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que sólo me han dado cariño y sabiduría todos los días de mi vida, quienes nada me han otorgado más que todo...

A mis hermanas, amigas que el universo me otorgó como el mejor regalo que pudo obsequiarme...

A mis amigos y profesores que están en este mar conmigo, enseñándome lo importante, en medio de las olas, mirando hacia donde está la paz...

Al acompañante de mi vida, que haciendo camino al andar hemos aprendido y hemos tenido el honor de disfrutar juntos, de estar a tu lado; nada más que el agradecimiento me queda darte. Te quiero.

Gracias familia.

Mis respetos, ¡Maestros!

"No hay algo que conozcamos que no provenga de la percepción de los sentidos, de la comprensión del alma y del entendimiento de la mente."

"La dignidad no consiste en nuestros honores sino en el reconocimiento de merecer lo que tenemos."

Aristóteles. 384 a. C.- 322 a. C.

INDICE

Lista de Figuras	vi
Lista de Tablas	vii
Lista de Gráficas.....	viii
Glosario.....	ix
Resumen	1
Synopsis	2
Introducción	3
Marco Teórico	4
Manía de inicio tardío: Generalidades	4
Manía de inicio tardío: Semiología y Diagnóstico Diferencial	6
Manía de inicio tardío como Trastorno	
Afectivo Bipolar de Inicio Tardío.....	7
Escala de manía de Young: Generalidades y Aplicaciones	8
Cognición en trastorno afectivo bipolar y	
trastorno afectivo bipolar tipo I de inicio tardío	9
Cognición social	10
Neuropsicología en pacientes con trastorno afectivo bipolar	11
Neuroanatomía, conectividad y	
fascículo uncinado: Generalidades.....	12
Fascículo uncinado: Generalidades y	
asociaciones de relevancia clínica	14
Neurorradiología en trastorno afectivo bipolar de inicio tardío	16
Imágenes por resonancia magnética	16
Tensor de difusión y fracción de anisotropía: Generalidades	16
Tensor de difusión y fracción de anisotropía en	
trastorno afectivo bipolar	17
Planteamiento del problema	19
Hipótesis	19
Objetivos.....	20
Justificación	21
Metodología	22
Resultados	26
Discusión.....	37
Conclusiones.....	40
Anexos	45
Anexos1.Figuras	46
Anexos 2. Consentimiento informado	54
Anexos 3. Tablas estadísticas	57
Referencias	59

LISTA DE FIGURAS

	<i>Página</i>
Figura 1. Programa FSL.....	46
Figura 2. Regiones con diferencia significativa en fracción de anisotropía.....	47
Figura 3. Cuerpo calloso derecho. Fórceps menor.....	48
Figura 4. Cuerpo calloso izquierdo. Fórceps menor.....	49
Figura 5. Fascículo uncinado derecho. Porción frontal.....	50
Figura 6. Fascículo uncinado izquierdo. Porción frontal.....	51
Figura 7. Cápsula externa izquierda.....	52
Figura 8. Cíngulo izquierdo. Porción posterior.....	53
Figura 9. Circuito de Yakovlev.....	38
Figura 10. Circuito de Papez.....	40

LISTA DE TABLAS

	<i>Página</i>
Tabla 1. Variables.....	23
Tabla 2. Comparación demográfica.....	26
Tabla 3. Medidas cognitivas y cuerpo caloso derecho.	28
Tabla 4. Medidas cognitivas y cuerpo caloso izquierdo.....	30
Tabla 5. Resultados de desempeño en pruebas neuropsicológicas.....	35
Tabla A-1. Distribución Chi Cuadrada	57
Tabla A-2. Coeficiente de correlación de Pearson r	58

LISTA DE GRÁFICAS

	<i>Página</i>
Gráfica 1. Cuerpo caloso derecho. Fórceps menor.....	28
Gráfica 2. Cuerpo caloso izquierdo. Fórceps menor.	29
Gráfica 3. Correlación entre cognición y cuerpo caloso izquierdo.....	30
Gráfica 4. Fascículo uncinado derecho. Porción frontal.	31
Gráfica 5. Fascículo uncinado izquierdo. Porción frontal.....	32
Gráfica 6. Cápsula externa izquierda.	33
Gráfica 7. Cíngulo izquierdo. Porción posterior.	34

Glosario

Anisotropía. La difusión de agua en los tejidos cerebrales es medida por medio de secuencias por tensor de difusión en el resonador magnético. Cuando la difusión es igual en todas las direcciones, la isotropía, se define como una falta de barrera que modifique la difusión del agua; cuando existe una barrera, la difusión sigue los ejes de dichas barreras, a esto se denomina anisotropía. El grado de anisotropía fraccional depende de la integridad estructural de las membranas y fibras axonales. Mide los cambios en la difusión de agua medida por el tensor de difusión en la resonancia magnética.

Cápsula interna. Conjunto de fibras que contiene gran parte de las fibras de proyección desde la corteza cerebral hasta los núcleos subcorticales y viceversa. Es la principal estructura de sustancia blanca del cerebro que contiene las fibras de proyección.

Coefficiente de correlación lineal r . Mide la fuerza de la relación lineal entre los valores cuantitativos apareados x , y en una muestra. Se conoce también como el *coeficiente de correlación producto momento de Pearson*. Para la correlación lineal los pares de datos tienen una distribución normal bivariada. El valor r , siempre debe estar entre -1 y $+1$. Si r se acerca a 0 , concluimos que no hay una correlación lineal significativa, pero si se acerca a -1 o $+1$ concluimos que hay una correlación lineal significativa: “Si el valor absoluto del valor que se calculó de r excede el valor de la **tabla A-2**, se concluye que hay una correlación lineal significativa, de lo contrario, no existe evidencia suficiente para sustentar la conclusión de una correlación lineal significativa”¹ (**Ver Tabla A-2**).

Correlación. Inferencias entre datos muestrales que se ordenan en pares. Su función es determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre dos variables. Un diagrama de dispersión y el coeficiente de correlación lineal (dirección y poder de la asociación lineal entre dos variables) son las herramientas para describir este parámetro.

Diagrama de dispersión. Una gráfica en la que los datos muestrales apareados (x,y) se grafican en un eje x horizontal y un eje y vertical. Cada par individual (x,y) se grafica como un solo punto. Se describe el patrón, en la relación entre variables, es decir observar si cuando una variable incrementa la otra aumenta o disminuye. Se describen los datos distantes puntos: que se ubican lejos de todos los demás.

Distribución chi cuadrada. La distribución no es asimétrica, todos los valores no son negativos. Se utiliza para desarrollar estimados de varianzas o desviaciones estándar (**Ver Tabla A-1**).

Distribución t de Student. La distribución elegida para muestras con valores distribuidos normalmente. Se utiliza para estimados de proporciones y medias. La desviación estándar varía con el tamaño de la muestra pero es mayor que 1. Es en forma de campana simétrica pero refleja una mayor variabilidad (con distribuciones más amplias) de la que se espera con muestras pequeñas.

Fascículos cerebrales. Conjunto de fibras mielínicas que contienen prolongaciones nerviosas, dendritas y axones, cuya función es conducir información. Haces de fibras de asociación corresponden a axones de neuronas que proyectan a otras áreas corticales tanto ipsilateral como contra lateralmente. Los haces de fibras de proyección son aquellos que se originan en la corteza cerebral dirigiéndose a estructuras subcorticales y aquellos que se originan en estructuras subcorticales terminando su trayecto en la corteza cerebral.

Fascículo uncinado. Haz de fibras en forma de gancho que une las porciones más frontales del lóbulo temporal con la circunvolución frontal inferior y las superficies ventrales del lóbulo frontal. Es un tracto de materia blanca en el cerebro humano que conecta las partes del sistema límbico con el hipocampo y la amígdala en el lóbulo temporal con el lóbulo frontal, en la corteza orbitofrontal. Cuenta con una extensión ventral o frontal, un segmento intermedio llamado istmo o segmento insular y un segmento dorsal o temporal.

Fracción de anisotropía fraccional. La medida de anisotropía fraccional se mide por medio de gradientes de difusión. Reportada por medio de una unidad que oscila entre el 0 a 1, midiendo el 1 como mayor integridad de la barrera mielínica.

Intervalo de confianza. El rango de valores que da un nivel de confianza del 95% (o 0.95), nos ofrece la tasa de éxito del procedimiento. El nivel de confianza suele expresarse como la probabilidad o área $1 - \alpha$, donde α es el complemento del nivel de confianza. Para un nivel de confianza del 95% $\alpha = 0.05$, para un nivel de confianza del 99%, $\alpha = 0.01$.

Manía. Periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos una semana, o cualquier duración si es necesaria la hospitalización. Durante el periodo de alteración persisten tres o más de los siguientes síntomas o cuatro si el ánimo es sólo irritable: autoestima exagerada o grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, más hablador de lo habitual o verborrérico, fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado; distraibilidad, aumento de la actividad intencionada,

implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves. Los síntomas son suficientemente graves para provocar disfunción o problemas sociales, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás o si hay síntomas psicóticos. Los síntomas no son causados por efectos directos de una sustancia, enfermedad médica u por algún tratamiento.

Manía de inicio tardío. Definimos manía de inicio tardío aquellos pacientes mayores de 40 años que presenten un episodio de manía por primera vez.

Media muestral. Es el mejor estimado puntual de la media de la población. Un valor individual para estimar un parámetro poblacional. Muestra el mejor estimado porque: 1. Para muchas poblaciones las medias muestrales \bar{X} tienden a tener menor variación que las distribuciones de otros estadísticos muestrales. 2. La media muestral \bar{X} para muchas poblaciones es un estimador sin sesgo de la media poblacional, tiende a centrarse alrededor del valor de la media poblacional μ ¹. La media muestral y la media poblacional deben ser iguales, para descartar un margen de error.

Tensor de difusión. El tensor de difusión es una técnica no invasiva realizada por medio de la resonancia magnética aplicando una simulación de difusión y comparándolo en la misma zona en tres dimensiones, así definiendo las barreras que no permiten la difusión del agua, delimitando los esquemas de tractos cerebrales.

Tractografía cerebral. : La tractografía cerebral es una técnica que permite visualizar los fascículos de sustancia blanca que conectan distintas partes del cerebro y realizar estudios cuantitativos sobre ellos. En este trabajo se realizó un estudio cuantitativo por tractografía cerebral mediante imágenes de resonancia magnética potenciadas por tensión de difusión, midiendo la anisotropía fraccional.

Valor P, o valor de probabilidad. Es la probabilidad de obtener un valor del estadístico de prueba que sea al menos tan extremo como el que representa a los datos muestrales, suponiendo que la hipótesis nula es verdadera. La hipótesis nula se rechaza si el valor P es muy pequeño, tanto como 0.05 o menos. El valor de significancia es α . Nivel de significancia para nuestra población es de 0.05, es decir $p < 0.05$ la hipótesis nula se rechaza.

ANISOTROPIA FRACCIONAL EN FASCÍCULO UNCINADO PORCIÓN FRONTAL EN PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO

RESUMEN

El presente es un estudio de investigación realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez, en la Ciudad de México. Idea concebida dentro de la rama de las neurociencias cognitivas y de las emociones, llevado a cabo por medio del estudio integral de pacientes mayores de 40 años con presencia de un primer episodio maniaco integrando valoraciones neuropsiquiátricas, neuropsicológicas y neurorradiológicas. De esta forma, reforzando la importancia del estudio de las enfermedades cerebrales con manifestaciones psiquiátricas, de manera integral y profunda. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles, en pacientes con diagnóstico de episodio maniaco (de acuerdo a los criterios del DSM-IV) de inicio tardío (mayores de 40 años) y sujetos controles, sanos, sin antecedentes de enfermedad neurológica o psiquiátrica pareados por edad y años de escolaridad. Se realizó entrevista MINI para descartar enfermedad psiquiátrica en los sujetos control previa o actual. A ambos grupos se les realizó escalas clínicas y pruebas neuropsicológicas, entre ellas el *Young Mania Rating Scale* para evaluar el grado de severidad del episodio maniaco; *COGNISTAT*, *Frontal Assesment Battery* y *el Trail Making Test*, escalas para valorar funciones cognitivas, con énfasis en las funciones ejecutivas. A la par, se llevó a cabo un protocolo de resonancia magnética, con imágenes de tensor de difusión, con el objetivo de determinar la fracción de anisotropía, en la sustancia blanca, la cual es un indicador de la integridad de la mielina. El objetivo principal de este estudio es determinar si los pacientes con episodio maniaco de inicio tardío tienen una menor fracción de anisotropía en la región frontal del fascículo uncinado derecho en relación con sujetos controles y si esto se relaciona con los resultados de sus pruebas neuropsicológicas así como con el grado de severidad del episodio maniaco, medido con la escala de manía de Young.

FRACTIONAL ANISOTROPY IN THE UNCINATE FASCICULUS, FRONTAL PORTION, IN PATIENTS WITH LATE ONSET MANIA.

SYNOPSIS

The present research is a project made in the National Institute of Neurology and Neurosurgery "Manuel Velasco Suarez" in Mexico City. A project intended to contribute knowledge associated within the branch of studies of neuroscience of cognition and emotions. We integrated neuropsychiatric, neuropsychological and radiology evaluations in patients over 40 years old with a first mania episode. This is a control and case study, in patients with a mania episode by DSMIV-TR standards, of 40 years or older, and a control group with healthy individuals paired by age and level of education. The control group was evaluated to ensure absence of neurological or psychiatric illness. We applied the MINI scale, to ensure absence of previous or actual psychiatric disease. Both groups were evaluated with COGNISTAT, and with the Frontal Assessment Battery and the Trail Making Test, to evaluate cognition, given special interest in executive functions. The clinical scale used to measure severity of the mania episode is the Young Mania Rating Scale.

We measured with magnetic resonance with tensor diffusion white matter of patients and healthy subjects, with diffusion tensor images, to determine the anisotropy fraction in the right frontal uncinata fasciculus. Then, measure the level of association between the degrees of severity of the mania episode using the Young Mania Rating Scale. The principal goal of the study is to know if patients with altered white matter have more cognitive alterations than controls, and its relation with the degree of severity of their mania episode.

ANISOTROPIA FRACCIONAL EN FASCÍCULO UNCINADO PORCIÓN FRONTAL EN PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO

INTRODUCCION

La investigación en el área de neurociencias cognitivas y de las emociones es un campo que ha adquirido importancia en esta última década. La biología, neurología, fisiología, imagenología y la psiquiatría son ramas que se unen para lograr avances, investigaciones y descubrimientos sobre el encéfalo y la expresión de sus distintas funciones en el ser humano. La organización en términos de conectividad y cambios en neurotransmisores es la base de la investigación neurocientífica de esta tesis; considerar la expresión clínica mostrada por el paciente y asociarlas a las funciones de los sistemas de conectividad frontal². La evolución de los sistemas neurales como estructuras anatómicas críticas para el comportamiento social, como la amígdala por ejemplo, el componente límbico de la corteza frontal y la interconexión con regiones moduladoras de su actividad, son el foco de la investigación, por la alteración obvia observable en pacientes en manía³. Con la evolución de las técnicas imagenológicas, la posibilidad de investigar en pacientes y sujetos sanos ciertas zonas del cerebro y la conectividad entre ellas, dan información relevante sobre el uso y función de dichas regiones⁴.

El estudio de pacientes con alteraciones neurológicas y con el estado de ánimo aumentado, irritable o expansivo se ha detallado desde el inicio de los 90's con clasificaciones para la asociación entre alteraciones neurológicas con el cuadro clínico: trastorno bipolar, manía secundaria y síndromes de desinhibición^{5, 136}. Existiendo hasta la fecha falta de información sobre la expresión clínica entre síndromes de desinhibición y el episodio maniaco del trastorno afectivo bipolar tipo I⁵. Al intentar distinguir estos tres grupos, los tres comparten alteraciones neurológicas y una tasa de antecedentes heredofamiliares de trastorno bipolar menor que aquellas personas que presentan el primer episodio maniaco por primera vez en la juventud.

Lesiones encefálicas que involucran zonas cortico-subcorticales en el hemisferio derecho han dado paso a encontrar expresiones de síntomas maniatiformes asociándose a ciertas zonas. Las lesiones cerebrales, estén en sustancia gris o blanca, en cerebelo, tallo o en lóbulos parietales y occipitales, en mayor o menor medida alteran redes de sistemas neurales mostrando a distinta intensidad síntomas propios de alteraciones del lóbulo frontal⁶. Esta alteración en las redes neurales da paso a déficits cognitivos, ya conocidos en pacientes con trastorno bipolar; la etiología aún no queda clara^{7,89}. En pacientes arriba de la cuarta década de la vida, con episodios maniacos por primera vez, la interacción entre la enfermedad, la comorbilidad y la heterogeneidad del cuadro clínico, ha dificultado encontrar la causa de base del trastorno. Los pacientes con un episodio manía de inicio tardío presenta anomalías frecuentes en neuroimagen estructural, la asociación entre el trastorno y trastornos neurológicos es alta, y una prevalencia alta en disfunciones cognitivas¹⁴.

Estudiar a los pacientes con trastorno afectivo bipolar de inicio tardío tiene una gran importancia clínica y pública, ya que estos pacientes presentan un detrimento cognitivo, un aumento en la morbimortalidad así como representan un elevado costo en gasto de salud pública y en la economía familiar³¹. En materia científica, el estudio de estos pacientes podría aportar en un futuro, información científica relevante que aporte conocimiento de la naturaleza del trastorno bipolar en todo su espectro. Aportar datos sobre la etiología y patofisiología de la enfermedad y sus alteraciones cognitivas, y con esto impactar en la respuesta al tratamiento y el pronóstico^{10,11}.

MARCO TEÓRICO

MANIA DE INICIO TARDIO: GENERALIDADES

El diagnóstico de manía de inicio tardío es una entidad poco estudiada. La etiología, tratamiento y el seguimiento de los pacientes que la presentan implica un reto para el clínico por las altas tasa de comorbilidad con las que se acompaña¹². El concepto de manía de inicio tardío se ha definido como un episodio maníaco que inicia después de los 40 a 50 años de edad, con edad de corte establecida de manera arbitraria; se ha dificultado su estudio por utilizar distintas clasificaciones, como manía de inicio tardío, trastorno bipolar tipo I de inicio tardío así como la inclusión de manía y manía secundaria a otras enfermedades, apoyado por el DSM-IV-TR. Esto crea un problema para interpretar los hallazgos reportados ya que la tendencia a utilizar diferentes criterios de inclusión y de diagnóstico para el diseño del estudio es común¹³.

Episodio maníaco

- A. La manía descrita en el DSM-IV-TR²⁷ es un periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal, persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).
- B. Durante el periodo de alteración del estado de ánimo han persistido tres o más de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido un grado significativo de:
 - 1-. Autoestima exagerada o grandiosidad
 - 2-. Disminución de la necesidad de dormir
 - 3-. Más hablador de lo habitual o verborrérico
 - 4-. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está más acelerado
 - 5-. Distraibilidad
 - 6-. Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora
 - 7-. Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves.
- C. Estos síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
- D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás o hay síntomas psicóticos.
- E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a una enfermedad médica.

Prevalencia

La prevalencia de esta patología es alta. Se conoce que 1% de la población en general presenta un cuadro de manía a lo largo de la vida. Hablando de población geriátrica se desconoce sobre la incidencia ajustada a la edad, sin embargo se sabe que del 5% al 19% de la población geriátrica que se presenta para tratamiento de un trastorno afectivo, cursa con un episodio maniaco^{14,15}, del 5 al 12% de las admisiones de pacientes geriátricos son ingresados por enfermedades del espectro bipolar y se estima que 50% de los pacientes con un primer episodio maniaco tienen 50 años de edad o más¹⁶. Estudios previos han encontrado que sólo 8% de la población geriátrica con diagnóstico de trastorno bipolar ha presentado un episodio maniaco previo a los 40 años; 10% presenta por primera vez el episodio de manía después de los 50 años de edad¹⁷. Por lo tanto, la importancia de conocer el trastorno, es crucial para lograr el mejor diagnóstico y elegir la conducta a seguir en estos pacientes.

En estudios multicéntricos se han identificado tres subgrupos con los la edad de inicio: de inicio temprano, con una media de 17 años, inicio intermedio, 26 años y de inicio tardío, 42 años¹⁸. Esto da la pauta en poder estudiar el curso y el pronóstico de la enfermedad detallando la edad de inicio, el curso y la semiología de la enfermedad; existen características en común en estos subgrupos pero también existen aspectos distintos. Las características neurocognitivas han sido el principal punto de estudio para encontrar diferencias. Para detallar las diferencias más conocidas aún se basa la información en la principal clasificación, trastorno afectivo bipolar tipo I y tipo II, siendo el tipo II aquel que presenta episodios depresivos alternado con episodios hipomaniacos²⁷. Las alteraciones cognitivas entre estos dos grupos de pacientes es distinta, teniendo peores resultados en pruebas neuropsicológicas pacientes con trastorno bipolar tipo I (TAB I)⁵⁹, aunado a un peor funcionamiento global⁵⁰.

Características clínicas

Sobre el cuadro clínico en pacientes con manía de inicio tardío, Broadhead y Jacoby¹⁹ describieron una ausencia de diferencia en la clínica de los cuadros maniacos de inicio en la juventud comparado a los de inicio de manera tardía, refiriéndose al curso, severidad del cuadro o al tratamiento iniciado. Algunos estudios refiere más frecuencia de síntomas psicóticos en los pacientes con manía de inicio tardío y otros han reportado más episodios mixtos en esta población⁴² comparada a los de inicio en la juventud. Se conoce que los pacientes quienes presentan el episodio maniaco en la juventud tienen una tasa más elevada de historia familiar de trastornos afectivos que aquellos de inicio tardío²⁰, así como que la manía de inicio tardío es asociada con más frecuencia a trastornos cerebrales y comorbilidad neurológica^{21, 22}. Se reporta incidencia del 17% al 43% de patología cerebral en pacientes con manía de inicio tardío^{5,6,23,24}

En las pruebas neuropsicológicas de los pacientes con manía de inicio tardío se muestra déficits en la fluencia verbal y en la memoria verbal, así como en la velocidad del procesamiento del pensamiento⁵⁹. El funcionamiento premórbido del paciente es mejor, y se ha visto afectación en funcionalidad posterior al episodio²⁵.

MANIA DE INICIO TARDIO: SEMIOLOGÍA y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Lo adultos mayores que presentan un episodio maniaco muestran un ánimo elevado o irritable de 1 semana de duración, acompañado con uno o más de los siguientes: sensación de grandiosidad, disminución en la necesidad del sueño, fuga de ideas, distraibilidad, aumento en la actividad intencionada, agitación, y aumento en el involucro de actividades potencialmente dañinas, llevando todo esto a una alteración marcada en su nivel de funcionamiento^{26,27}. El ánimo en estos pacientes tiende a ser irritable y más del 50% presentará síntomas psicóticos³⁰. Las alteraciones pueden ser referidas por familiares y observadores por alteraciones en la atención, en la producción del pensamiento y del habla, así como en la pérdida del cumplimiento de actividades que previamente realizaban. Por el grupo etario al que nos dedicaremos, las alteraciones en la atención y una alta tasa de comorbilidades son comunes, por lo que, el delirium y la demencia deben ser diagnósticos diferenciales.

Para descartar delirium, la característica de fluctuación en el estado de la conciencia debe estar ausente. Un síntoma del delirium puede ser alteración fluctuante en el afecto, diferente a un episodio maniaco donde se mantiene el ánimo aumentado a lo largo de la observación. Para descartar demencia en la valoración, se debe seguir la historia premórbida. Las alteraciones anímicas, agitación y psicosis son fenómenos que aparecen en estadios avanzados de la enfermedad demencial, no al inicio²⁸. En la semiología clínica de un paciente con demencia, se podrá encontrar alteraciones cognitivas a lo largo de los años, comparado con el inicio abrupto y con alteraciones en el afecto asociado a la manía. Los, posterior al episodio maniaco, recuperan su estado funcional previo²⁹.

Otro diagnóstico diferencial en pacientes con epilepsia puede ser manía secundaria a epilepsia, ya que episodios de manía pueden ocurrir durante periodos interictales, y puede durar hasta 8 semanas³⁰. Los traumas craneoencefálicos cerrados pueden causar episodios maníacos, especialmente estudiados aquellos con lesiones basales temporales.¹⁵ Daños en el hipotálamo también causan alteraciones afectivas³¹, sin embargo de características más fluctuantes. Los estados postquirúrgicos de drenaje de hematomas subdurales, presentan ánimo irritable de inicio hasta 2.8 años después³², con reportes aislados de lesiones en hemisferio izquierdo³³ asociadas a manía, otros investigadores refieren asociación de manía en lesiones de predominio en hemisferio derecho⁶.

Por el alto nivel de comorbilidad que presentan los pacientes de edad avanzada deben estudiarse integralmente. Sajatovic¹² refiere que en promedio el paciente se presenta con 2.1 enfermedades acompañantes al episodio maníaco, y con tratamiento con fármacos para otras patologías crónicas. Entre los estudios de gabinete, además de los laboratorios generales, el perfil tiroideo es necesario, ya que tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo son causa de psicosis florida en ancianos³⁴. Los antibióticos como los macrólidos se han asociado con manía, al parecer la disminución del metabolismo por la microenzima P450 puede ser causa de niveles plasmáticos mayores de diferentes medicamentos³⁵. Se desconoce la causa de la manía inducida por antibióticos, sin embargo el antagonismo de algunos antibióticos como la ciprofloxacina y la claritromicina puede causar desinhibición^{22,36,37}.

El uso de sustancias de abuso es un diagnóstico diferencial a tomar en cuenta, pues tanto la intoxicación y la abstinencia precipitan episodios maníacos en personas vulnerables, sí bien el inicio del consumo suele ser en personas de edad menor³⁸, desconocemos estadística sobre manía secundaria a sustancias en adultos; los adultos mayores tienden a ser más sensibles a

sustancias de abuso como anfetaminas, metanfetaminas y cocaína. Con la historia clínica y la personalidad premórbida se puede tener una inclinación hacia esta conducta, así bien, el inicio del episodio maníaco puede llevar al consumo, dato que no se debe olvidar. El uso de psicofármacos pueden precipitar manía, lo cual es más común en adultos que en jóvenes que inicien tratamiento antidepresivo³⁹, con especial asociación a fármacos con acción sobre la norepinefrina; los antidepresivos tricíclicos y la venlafaxina, han sido asociados a manía en pacientes mayores^{26,40}.

MANIA DE INICIO TARDIO COMO TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR TIPO I DE INICIO TARDIO

Trastorno Afectivo Bipolar tipo I²⁷

Actualmente (o el más reciente) es un episodio maníaco

- A. Previamente ha presentado al menos un episodio depresivo mayor, un episodio maníaco o un episodio mixto
- B. Los episodio afectivos en los criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo, no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Existe el apartado de clasificación en el DSM-IV-TR de:

Trastorno Afectivo Bipolar tipo I, episodio maníaco único

- A. Presencia de un único episodio maníaco, sin episodios depresivos mayores anteriores.
- B. El episodio maníaco no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

En ambos casos un episodio mixto se toma en cuenta como un episodio que da diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I.

Episodio mixto

- A. Se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor, excepto en la duración, casi cada día durante al menos un periodo de 1 semana.
- B. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.
- C. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a enfermedad médica.

El estudio de pacientes con manía que se relacione a trastorno bipolar tipo I que inicie de manera tardía ha resultado difícil debido a lo expuesto antes sobre la clasificación y la falta de unificación de esfuerzos en la investigación. Sin embargo, se han realizado estudios cuyo propósito principal es intentar diferenciar la manía dentro del espectro bipolar con fines genealógicos⁴². Las tasas de antecedente heredofamiliar de trastorno bipolar es mucho más alta en pacientes que presentan en edades temprana episodios maníacos^{28,41}. En el estudio retrospectivo de Benedetti⁴² muestra que la presentación clínica entre pacientes adultos mayores con episodio maníaco y los pacientes jóvenes es similar, únicamente presentando diferencia en la tasa de antecedentes heredofamiliares con trastorno bipolar, siendo menor en la población adulta. Reporta, que esta enfermedad en este grupo etario es heterogénea y que existe más alteraciones neurológicas, cognitivas y mnésicas que en jóvenes⁴².

ESCALA DE MANIA DE YOUNG: GENERALIDADES y APLICACIONES

Esta escala se desarrolló a raíz de la falta de escalas específicas para medir manía. Previo a los años 70, existían escalas para medir el comportamiento observable, donde se encontraba la manía sólo como un ítem, incluyéndolo dentro de la psicopatología general. Ante la necesidad de especificar los síntomas, se desarrolló una escala de 26 ítems por Murphy y Beigel en 1971⁴³. Posteriormente, en 1978 Young desarrolla esta escala, donde especifica los síntomas, y puntúa la severidad para cada uno de ellos, basándose en descripciones clínicas de los cuadros maniacos. Actualmente es utilizada en investigación y se considera imprescindible en cualquier ensayo clínico donde se mida manía. En 2002 Colom, Vieta et al⁴⁴ la validaron para su uso en población de habla castellana.

Young mania rating scale

Utilizada para evaluar síntomas maniacos. Compuesta por 11 ítems, basada en el reporte subjetivo del paciente sobre su condición clínica, al momento de la entrevista y durante las 48 horas previas. Información adicional se obtiene por observaciones clínicas hechas durante el mismo periodo de tiempo. La puntuación total oscila entre los 0 y 60 puntos, se acepta que : ≤ 6 es compatible con eutimia, ≥ 12 hipomanía, ≥ 20 se considera manía. A mayor puntuación, mayor gravedad del cuadro maniaco.

Se considera de alta factibilidad, alta sensibilidad y fiable. Basada en entrevista clínica de entre 15 y 30 minutos, teniendo en cuenta comentarios subjetivos del entrevistado y la observación del evaluador.

Se realiza por un clínico entrenado, durante una observación y escucha activa, se formulan tantas preguntas como sean necesarias, en términos comprensibles, formulándolas con un marco temporal específico – una semana-. El clínico mantiene la entrevista controlada y utiliza fuentes complementarias de información para lograr adquirir la información necesaria para puntuar un ítem.

Puntuación

Se basa la puntuación en toda la información disponible. Es aceptable cambiar la puntuación durante la entrevista, si se duda entre dos clasificaciones, se asigna la puntuación más elevada. El objeto de cada ítem es calificar la gravedad de la manía del paciente, se ofrecen claves para el clínico en la escala, de manera que se puntúe de la mejor manera posible.

Los ítems son: Euforia, hiperactividad, impulso sexual, sueño; irritabilidad, expresión verbal, trastornos del curso del pensamiento y el lenguaje, trastornos del contenido del pensamiento; conductas agresivas/disruptivas, apariencia y conciencia de enfermedad. Irritabilidad, expresión verbal, trastornos del contenido del pensamiento y conductas agresivas/disruptivas se puntúan con el doble de puntos con el fin de contrarrestar la falta de cooperación de los pacientes más graves.

COGNICION EN TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR Y TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR TIPO I DE INICIO TARDIO

Las alteraciones cognitivas en el episodio maniaco se pueden explicar cómo alteraciones de funciones llevadas a cabo por parte del lóbulo frontal. Los sistemas de conectividad frontal funcionan en procesos de memoria de trabajo, atención, inhibición, e iniciación; en monitoreo, en emoción y en lenguaje¹. En un paciente cursando con un episodio maniaco encontramos alteraciones en cada una de estas áreas de la cognición, dando anomalías como pérdida de las normas sociales, alteraciones conductuales, aumento en la impulsividad así como pérdida de atención y alteraciones ejecutivas^{45,46}. El rol del procesamiento social y emocional, que ha evolucionado mucho antes que el lenguaje⁴⁷, se altera, hecho evidente para el clínico en la evaluación diagnóstica del episodio. La amígdala, los lóbulos temporales, la corteza insular frontal y la corteza del cíngulo son zonas cerebrales con funciones límbicas, de procesamiento de información sensitiva y autónoma que sirven para las funciones sociales y de procesamiento emocional a los seres humanos. La valoración cualitativa de estas funciones se inició con el pionero Alexander Luria, teniendo en mente encontrar la manera de evaluar y comprender el amplio mundo del comportamiento humano¹.

La neurocognición dentro del trastorno afectivo bipolar se ha determinado por ser un marcador del pronóstico funcional^{48,49,50}. Metaanálisis dan evidencia que los déficits que presentan pacientes con esta enfermedad son en los rubros de atención, velocidad de procesamiento del pensamiento, memoria y función ejecutiva⁵¹. Estudios comparativos sugieren diferencias en resultados entre pacientes con TAB I y trastorno afectivo bipolar tipo II (TAB II), en función ejecutiva, verbal y memoria de trabajo así como velocidad del procesamiento del pensamiento, siendo más deficientes en TAB I^{52,53,54,57}. Pacientes con síntomas psicóticos muestran más alteraciones en funciones ejecutivas en general, en memoria verbal, en memoria de trabajo y en velocidad de procesamiento del pensamiento^{55, 56, 57, 58, 134}. Actualmente se apuesta que el desempeño del paciente en pruebas que midan la cognición sirvan como datos que validen a los subgrupos clínicos⁵⁹.

Cognición social

Las personas con trastornos afectivos (trastorno depresivo mayor y trastorno afectivo bipolar) muestran alteraciones en la funcionalidad interpersonal y social^{60,61,62}. La cognición social involucra la capacidad de entender detalladamente a las emociones y pensamientos de otros para lograr una respuesta que logre una interacción social exitosa^{63,64}. Los dominios asociados a la cognición social son empatía, razonamiento moral, comprensión y la teoría de mentalización. La teoría de mentalización (*theory of mind*) se basa en el reconocimiento de las emociones, en la habilidad que tiene el individuo en inferir estados emocionales utilizando otras pautas además de la información proporcionada por el individuo al que se observa, tales como la prosodia y la expresión facial. *Theory of mind* se ha definido como la habilidad para asignar o atribuir estados mentales, como creencias, deseos o intenciones a sí mismo o a los demás⁶⁵.

La cognición social es la función de una red compleja de áreas cerebrales que involucran procesos cognitivos y afectivos⁶⁶. El área prefrontal ventromedial, y la corteza prefrontal dorsolateral, son áreas implicadas en el control cognitivo y funciones ejecutivas. El cíngulo anterior, integra información para lograr la motivación necesaria para la ejecución así como tiene implicaciones sobre el automonitoreo. La amígdala es la principal evaluadora y procesadora de estímulos emocionales así como el estriado ventral. La unión temporoparietal, y los polos temporales ejercen su parte en esta red⁶³ dando el sentido de pertenencia de las emociones, y aportando las funciones mnésicas requeridas para lograr empatía, procesamiento facial y lograr *theory of mind*.

La habilidad para llevar a cabo cualquier función cognitiva está mediada por una red de fibras que conectan distintas regiones cerebrales, que corren a lo largo de sustancia blanca. Las alteraciones en el sistema nervioso central, de características estructurales altera la interconexión y con esto los mecanismos de las funciones cognitivas.

Las alteraciones cognitivas tanto social como de funciones ejecutivas, del lenguaje y de inhibición se mantienen en periodos de eutimia⁶⁷. Las regiones cerebrales que involucran estas funciones cognitivas son compartidas. Involucra conectividad entre estructuras límbicas, estructuras frontales y temporales. En pacientes con manía de inicio tardío, se reportan más alteraciones cognitivas que los jóvenes.

En pacientes con manía de inicio tardío muestran alteraciones en los dominios cognitivos de memoria y habilidad visuoespacial comúnmente con afección severa, y frecuentemente afección en la abstracción⁷⁰.

Se ha concluido que los pacientes con trastorno bipolar con factores de riesgo vascular y con más hospitalizaciones presentan mayor severidad de alteraciones cognitivas⁶⁸.

Se ha encontrado datos de enfermedad cerebrovascular en pacientes con episodios maníacos de inicio tardío^{9,69}. En muestras de estudios sobre el tema, el gran total de los pacientes incluidos muestran alteraciones a nivel cerebral, por medio de exámenes neurorradiológicos principalmente lesiones vasculares, ventriculomegalia, atrofia cortical, estados lacunares^{9, 21, 30, 70, 72}.

Se relaciona enfermedad cerebrovascular con el inicio tardío del primer episodio maniaco^{70, 71} y a alteraciones mnésicas así como con una evolución con decremento cognitivo de la vida adulta^{72,73}. Los pacientes con alteraciones cerebrovasculares y un primer episodio maniaco arriba de los 50 años, presentan más alteraciones mnésicas que otros subgrupos dentro del espectro bipolar⁷⁴.

NEUROPSICOLOGÍA EN PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

Los déficits cognitivos en pacientes con trastorno bipolar afectados mostrados en más estudios son atención, velocidad de procesamiento del pensamiento, memoria y función ejecutiva⁵¹. Valoraciones de pacientes en estado de eutimia han descrito alteraciones a nivel de aprendizaje verbal, memoria verbal y no verbal, alteraciones moderadas en funciones visuoespaciales⁹³ así como lo mencionado en cognición social^{63, 66}; los pacientes en episodio maniaco presentan mayor severidad de la afección en aprendizaje verbal⁹³. Las alteraciones subcorticales, sobre todo las causadas por lesiones cerebrovasculares, dan alteraciones cognitivas, especialmente en sistemas frontales^{75,76}, función ejecutiva, atención y en memoria de trabajo.

Las pruebas neuropsicológicas miden las capacidades y habilidades cognitivas del paciente apoyando los diagnósticos y en muchos casos lo afirma, adquiriendo cada vez más importancia clínica marcada.

La función ejecutiva del ser humano incluye aprendizaje de nueva información tanto verbal como visuoespacial, manejo y búsqueda de información en los sistemas mnésicos, organización temporal de la conducta, atención y actividad motora que incluye lenguaje, escritura y psicomotricidad. Involucra 5 subprocesos: Iniciar una tarea, organizar la tarea, monitoreo, detección del error y automonitoreo o regulación de la conducta⁷⁷

La corteza prefrontal dorsolateral se correlaciona con la detección del error o monitoreo, especialmente la lateralidad derecha. Iniciar nuevas tareas involucra el uso de sistemas frontales mediales y frontales, que se comprendieron al observarse lesiones en el circuito orbitofrontal.

Se considera parte del constructo de atención la alerta y el *arousal*. La atención permite que un estímulo sensorio o cognitivo sea priorizado sobre otros, así manteniendo una cantidad de información limitada para que la memoria de trabajo sea capaz de manipular esta información para realizar otra tarea.

Descripción de las pruebas para la medición de los factores cognitivos.

COGNISTAT⁷⁸ (*Neurobehavioral Cognitive Status Examination*)

El COGNISTAT es una prueba de exploración cognitiva con la que se evalúan áreas como el lenguaje espontáneo, la comprensión la repetición y denominación; habilidades construccionales, así como la memoria, aritmética y el razonamiento verbal.

FRONTAL ASSESMENT BATTERY⁷⁹

El FAB (por sus siglas en inglés) es una batería de pruebas neuropsicológicas utilizada para evaluar la función ejecutiva de los pacientes, valorando 5 componentes: la conceptualización y el razonamiento abstracto, flexibilidad mental, programación motora y control ejecutivo de la acción; resistencia a la interferencia, control inhibitorio y autonomía del ambiente. Cada ítem es puntuado del 0 al 3. El puntaje máximo obtenido en cada ítem es de 3, con un puntaje total de ≤ 11 apunta a un deterioro en la función ejecutiva.

TRAIL MAKING TEST⁸⁰

El TMT (por sus siglas en inglés) un test que cuenta de dos partes, la parte A se solicita al paciente que una con una línea números de manera que cree una secuencia numérica entre números, lo más rápido posible. En la parte B se le pide al paciente que dibuje líneas para unir letras y números de manera alternante para crear una secuencia numérico-alfabética (1-A, 2-B, etc.) tan rápido como le sea posible. Este test refleja procesos cognitivos como atención, búsqueda y *scanning* visual, secuenciación y *shifting* (o capacidad de cambio de tareas), así como abstracción, flexibilidad, velocidad psicomotriz; la habilidad de ejecutar y modificar un plan de acción, así como mantener dos conceptos simultáneamente⁸¹.

NEUROANATOMIA, CONECTIVIDAD Y FASCICULO UNCINADO: GENERALIDADES

Los fascículos cerebrales son parte de la red de sistemas cerebral. Unen cada lóbulo cerebral entre sí mismos de manera bidireccional, cada uno une regiones específicas. Puntualizando sobre las funciones principales de los lóbulos frontales la acción motora, la integración temporal de la conducta, la emoción y la cognición son procesos que realiza, medibles y observables al encontrarse alterados. La red neuronal que se ha desarrollado para incorporar procesos emocionales y cognitivos con la respuesta de la vía piramidal (lenguaje, conducta y psicomotricidad) es muy compleja ya que debe a la vez escoger priorizar estímulos, y escoger la respuesta más efectiva en un ambiente siempre cambiante². Los principales sistemas de conexión cerebral son los involucrados con el lóbulo frontal: las fibras en U, el fascículo superior fronto-occipital, el fascículo superior longitudinal, el fascículo longitudinal inferior, el fascículo perpendicular, el fascículo uncinado, el fascículo arcuato, el cuerpo calloso, el cíngulo y el fornix^{82,83}. Recientemente el fascículo fronto-occipital inferior se ha intentado introducir a la literatura.

Las zonas donde la red de interconexión juegan un papel en el momento de entender fenómenos clínicos presentado por los pacientes con manía de inicio tardío son predominantemente: La corteza prefrontal dorsolateral, el cíngulo anterior, la corteza orbitofrontal medial y la corteza orbitofrontal lateral.

La corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL): organiza temporalmente la información, es responsable de la función ejecutiva, la memoria de trabajo y el *multitasking*⁸⁴.

La corteza prefrontal medial, tiene conexiones recíprocas al circuito límbico, que rodea las regiones prefrontales corticales¹⁰⁷, cooperando en la regulación emocional¹⁰⁵. Su conexión con la amígdala la sitúa dentro de las redes neuronales encargadas de la regulación de la conducta y la priorización de estímulos.

La corteza ventral del lóbulo frontal forma parte del circuito límbico basolateral proporcionando control regulatorio.

En trastornos depresivos se ha observado disminución en la información enviada de lóbulo frontal a estructuras del sistema límbico (Mendoza CITA)

El giro del cíngulo anterior: motivación para el comportamiento. Regula actividades autonómicas y endócrinas. Es estudiado por sus múltiples conexiones, y porque se ha demostrado que lesiones en esta área afecta el procesamiento emocional y sus expresiones emocionales⁸⁸. Cuando se encuentra alterado se observan síndromes como el mutismo acinético, y del espectro abúlico⁸⁹.

El circuito orbitofrontal (COF): El componente cortical del sistema límbico. Es donde se integra emoción con otros componentes límbicos de la conducta. Los síndromes desinhibidos pueden ocurrir en respuesta a lesiones tanto en su área medial como lateral⁴⁵.

La COF medial regula la conducta empática y social. Se asocia a la valencia emocional que se le da a los eventos para modelar la fuerza de la memoria episódica. Los cambios de personalidad, la imitación de la conducta, la conducta de utilización y los síndromes de dependencia al ambiente son datos de lesión en esta zona⁸⁵.

La COF lateral se ha correlacionado con alteraciones anímicas como depresión, irritabilidad y alteraciones afectivas. Los trastornos del grupo obsesivo-compulsivo²⁷ muestran alteraciones en estas regiones del cerebro^{86,87}.

La interconexión bidireccional con otras regiones como las corticales temporales, y límbicas son parte de las redes para lograr e integrar de las funciones cognitivas.

La corteza medial prefrontal tiene conexiones límbicas, con la amígdala⁸⁸. Se ha implicado con alteraciones afectivas con trastorno bipolar. La conexión de esta zona con la amígdala es mayor con el lado izquierdo de la amígdala que con el derecho⁸⁹. Alterando los procesos autoreferenciales⁹⁰ Otras conexiones entre la corteza medial prefrontal y la ínsula se demuestra aumentada en pacientes con trastorno afectivo bipolar.

La amígdala en el polo temporal, tiene conexiones con la corteza prefrontal y parietal posterior. La información que procesa está relacionada con la superficie corporal, el mundo externo y las interacciones sociales. Se encuentra involucrada en la cognición social. Sus alteraciones se observan en trastornos ansiosos y afectivos⁹¹. En materia de pacientes con episodios maníacos, se describe la actividad amigdalina aumentada. En

el circuito límbico basolateral, la amígdala está interconectada con la corteza orbitofrontal por medio del fascículo uncinado, con descripciones de falta de inhibición por retroalimentación de la corteza hacia el complejo amigdalino.

Las lesiones que afectan las regiones cerebrales mencionadas y/o su interconectividad dan paso a diferentes procesos patológicos, comúnmente la afección a una zona afecta varios procesos, dando componentes diagnósticos, por lo que el clínico es capaz de realizar la correlación con el cuadro observado y estas zonas. Las alteraciones mnésicas, disejecutivas y de atención son las alteraciones que se observan en síndromes frontales⁹², así mismo, las expresiones de alteración en la regulación emocional y en la cognición social son evidentes en pacientes con alteraciones afectivas; como se explica, existe correlación neuroanatómica entre las alteraciones mencionadas.

FASCÍCULO UNCINADO: GENERALIDADES y ASOCIACIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA

El fascículo uncinado, también llamado *fasciculus unciformis* o de Burdach, interconecta estructuras límbicas como el hipocampo y la amígdala con regiones frontales. La conexión entre estas regiones se ha asociado con alteraciones afectivas⁹³. El fascículo uncinado es un tracto o haz axonal que conecta las regiones frontales inferiores con el lóbulo temporal; es considerado una vía límbica, siendo responsable de interconectar la amígdala y el hipocampo del lóbulo temporal con el lóbulo prefrontal⁹⁴. El fascículo uncinado, se divide en dos partes: el haz uncinado frontal y su parte posterior que tiene una dirección más horizontal. La parte frontal o anterior contiene fibras externas, que conectan la corteza frontal inferior con el ápex o parte más frontal del lóbulo temporal. El cíngulo es un tracto de sustancia blanca que se une con otras regiones corticales de asociación en el lóbulo temporal, así como regiones premotoras y otras regiones prefrontales. El tálamo y el giro hipocampal también se conectan por medio de fibras de fascículo uncinado⁹⁵ entre ellas y el fascículo interconecta estas zonas con la corteza orbitofrontal.

Existe evidencia de las alteraciones a lo largo de diversos tractos que conectan las estructuras corticales y estructuras subcorticales implicadas en la regulación emocional en pacientes con trastorno bipolar. La regulación emocional consiste de procesamiento bidireccional de estímulos emocionales vía conexiones recíprocas entre corteza sensitiva, estructuras subcorticales límbicas y subregiones de corteza prefrontal. Alteraciones en estos tractos participan en la deficiencia de regulación emocional del paciente con trastorno afectivo bipolar. La deficiencia en modulación, de hiperactivación o hipoactivación subcortical puede ser causada por conectividad anormal entre regiones cerebrales, especialmente la interconectividad que proporcionan en el fascículo uncinado y el cíngulo anterior^{97, 99}. La persistencia anormal de la activación subcortical como resultado de falta input inhibitorio de regiones prefrontales puede ser causal de estados de ánimo elevados. Foland⁹⁶ ha reportado evidencia de falta de modulación prefrontal de la amígdala en pacientes con trastorno afectivo bipolar en relación a los controles al realizar tareas de procesamiento emocional.

El cíngulo anterior como parte del sistema límbico, y la corteza orbitofrontal y su estrecha interrelación se han asociado con depresión en numerosos artículos^{97,98}, en esta interconexión

se encuentra involucrado el fascículo uncinado, así como parte de él porción que corre en el área periamigdalina.

El fascículo uncinado, por el rol que lleva en el control del ánimo sobre el lóbulo frontal, es el tracto cerebral de estudio de esta tesis. Siendo observado con anterioridad por McIntosh et al⁹⁸. En otros padecimientos psiquiátricos como la esquizofrenia. Se han reportado alteraciones en la fracción de anisotropía, así como disminución del volumen, del fascículo uncinado, de manera bilateral en pacientes con trastorno afectivo bipolar⁹⁹.

NEURORRADIOLOGIA EN TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR DE INICIO TARDIO

La resonancia magnética con tensor de difusión permite la inferencia de tractos en tercera dimensión en el cerebro humano. Para adquirir los datos para inferir la conectividad estructural en el cerebro humano se han utilizado distintos métodos como tractografía, *streamline*, *probabilistic fiber tracking* entre otras¹⁰⁰. Con el método de tractografía por tensor de difusión se ha podido visualizar tractos de fibras similares a las disecciones macroscópicas¹⁰¹. La ventaja de este método sobre otros como el basado en voxel, es que se basa en información direccional obtenida sólo por el tensor de difusión.

Existe evidencia por tomografía computada, tomografía por emisión de positrones, y resonancia magnética anomalías cerebrales en pacientes con trastornos afectivos¹²². Con datos contradictorios en ocasiones, las alteraciones son en anatomía, estructura y función^{102,103,104}. Las estructuras involucradas en trastorno afectivo bipolar son parte del sistema límbico incluyendo la amígdala, el hipocampo, el giro parahipocámpal; estriado ventral, ínsula, cíngulo anterior y a corteza orbitofrontal^{105,106}. Estas estructuras se involucran entre otras funciones, en la respuesta al estímulo, la integración de información autonómica, con la valencia afectiva que se atribuye a los estímulos externos así como en el automonitoreo. La información que regula las emociones y da paso a funciones cognitivas entre estas regiones es bidireccional por lo que la evolución de técnicas de imagen para poder observarlas y darles atributos cualitativos y cuantitativos ha sido un reto a la ciencia.

Con el desarrollo de nuevas técnicas para visualizar la sustancia blanca, se ha desarrollado una rama en investigación relacionando las redes de conexión del cerebro y funciones cognitivas y emocionales. Con la resonancia magnética, con tensor de difusión es posible encontrar anomalías en las conexiones corticolímbicas y saber su función en la disregulación emocional. Starkowski¹⁰⁷ y sus colegas propusieron una alteración en la modulación por la corteza prefrontal de la red límbica anterior, así como sobre las estructura subcorticales y temporales con las que se interconecta, aunque en menor medida. La interconexión entre las subregiones que se encargan de la regulación de la emoción se ha convertido en el nuevo foco de estudio en el trastorno afectivo bipolar.

Imagenología por Resonancia Magnética.

Las anomalías encontradas en trastorno afectivo bipolar reportadas en distintos estudios, son lesiones hiperintensas en sustancia blanca en imágenes por resonancia magnética, secuencia T2, FLAIR (*fluid-attenuated inversión recovery*)^{108, 109, 110, 111}. Además se ha observado que existe relación entre el número de lesiones en sustancia blanca, siendo proporcionales al número de hospitalizaciones e inversamente proporcional a la respuesta que se tiene al tratamiento en estos pacientes^{111, 112}.

Las hiperintensidades en sustancia blanca se pueden clasificar periventriculares, y subcorticales, o en sustancia blanca profunda. En el trastorno afectivo bipolar se observa más lesiones en zonas profundas que en zonas periventriculares¹⁰⁹. Las lesiones se localizan generalmente en zonas de sustancia blanca profunda prefrontal y frontal¹¹³ apoyando la teoría de alteraciones en la conexión de los tractos corticolímbicos que corren por dichas zonas.

Las causas posibles para presentar estas lesiones en sustancia blanca, incluyen isquemia, desmielinización, edema y gliosis. La presencia en adultos sanos de lesiones en sustancia blanca es asociada generalmente a edad avanzada y a factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial¹¹⁴. En el trastorno afectivo bipolar de inicio tardío se ha asociado una tasa mayor y mayor severidad de las lesiones en sustancia blanca frontales, siendo una explicación componente cerebrovascular^{112, 115, 116}. Tamashiro¹¹⁸ ha mostrado que las lesiones en sustancia blanca son mayores en número y severidad en pacientes con trastorno afectivo bipolar de inicio tardío comparado con pacientes de misma edad pero con trastorno bipolar de inicio en la juventud, y con sujetos sanos de edad avanzada, por lo que propone un subtipo de trastorno.

Existen reportes inconsistentes sobre la lateralidad de las lesiones y sus manifestaciones clínicas, en algunos estudios se reportan más daños en sustancia blanca profunda frontal izquierda, comparado a controles¹¹⁷; otros observan más lesiones en sustancia blanca profunda frontal del hemisferio derecho¹¹⁰. Es importante mencionar que estas lesiones son más frecuentes en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I que en el tipo II, y que se han relacionado con mal pronóstico^{111, 118}.

Tensor de difusión y fracción de anisotropía: Generalidades

La imagen por tensor de difusión (DTI) proporciona mediciones de integridad de la sustancia blanca. DTI mide el movimiento de moléculas de agua en el tejido midiendo características del mismo. DTI permite investigar la macroestructura de la sustancia blanca por medio de la visualización de los tractos. Existen tres índices de sustancia blanca que reporta el DTI el coeficiente de difusión, la difusividad media y la fracción de anisotropía (FA). La FA es un índice de la difusión del agua y su dirección preferencial, paralela a la orientación de la fibra axonal. Las fibras y haces axonales, influyen en el agua de la sustancia blanca funcionando como barreras para su difusión. La FA cuantifica la preferencia de difusión del agua, hacia una dirección, paralela a la orientación de la fibra principal, pues esta la restringe. La FA varía de 1 a 0, siendo 0 una difusión isotrópica, es decir, que no está restringida, traducida como falta de integridad en el tracto axonal.

Se ha perfeccionado la técnica de análisis de FA con creación de mapas de color, en donde la direccionalidad del tracto se marca con un color (anterior-posterior-verde, de inferior a posterior-azul y de izquierda a derecha-rojo). La visualización del mapa de color permite que se puedan localizar de manera más precisa clústeres de voxels de interés al investigador, así como aislar tractos específicos para análisis posteriores¹¹⁹. Otro desarrollo en DTI ha sido la tractografía: la habilidad de estimar tractos, utilizando algoritmos probabilísticos. La tractografía se utiliza para estimar los tractos que pasan por un ROI específico o un clúster de voxels, permitiendo la visualización de un tracto estimado, así como la anomalía sospechada o identificada. Otra aplicación de la tractografía es especificar dos o más zonas para estimar que vías existen entre estas regiones. En la investigación en Trastorno Afectivo bipolar se ha utilizado el DTI en TBSS¹²⁰ (*tract based spatial statistics*) registrando tractos en el espacio de la sustancia blanca, comparando distintos grupos de sujetos en estudio.

Tensor de difusión y fracción de anisotropía en trastorno afectivo bipolar

El primer estudio con alteraciones en FA por DTI fue en 2006 por Adler¹⁰³ dando evidencia que tractos de sustancia blanca que conectan áreas prefrontales con áreas subcorticales y otras estructuras corticales. Recientemente el mismo grupo ha medido las mismas zonas en adolescentes en su primer episodio maniaco libres de tratamiento¹⁰³ dando resultados similares, evidenciando que la anomalía existe y aparenta no es resultado de los fármacos. Estudios que demuestran menos FA en pacientes con trastorno afectivo bipolar en el cíngulo anterior comparado con su porción posterior han sido consistentes en sus resultados^{105, 121, 122}. Las funciones del cíngulo en materia de emociones, ha sido evaluada simultáneamente con las imágenes por DTI^{105, 125}.

El estudio de las propiedades microestructurales de los tractos en sustancia blanca por tractografía, se ha especializado según los intereses clínicos del investigador; Houenou¹²³ ha investigado el fascículo uncinado (que como se ha mencionado previamente, conecta el cíngulo subgenual, el complejo amígdalo-hipocampal) en un grupo de control de sujetos sanos, y en pacientes con trastorno bipolar, para compararlos. Observó que existen más fibras que las estimadas en el fascículo uncinado izquierdo en los pacientes con trastorno afectivo bipolar, en comparación a los sujetos control. En los sujetos sanos existen más fibras del fascículo uncinado en el hemisferio derecho, es decir que también existe asimetría anatómica. Mostrando así que los con TAB I presentan alteración en los fascículos uncinados, presentando alteración en el volumen de los fascículos uncinados o inversión en su anatomía asimétrica¹²⁴.

McIntosh⁹⁹ utilizó tractografía para investigar la difusividad a través del fascículo uncinado y de proyecciones tálamo-corticales anteriores en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o de trastorno afectivo bipolar pareados con sujetos controles. Se encontró menor FA en los fascículos uncinados de manera bilateral así como en las radiaciones talámicas anteriores en los dos hemisferios, en ambos grupos de pacientes. El foco de valoración por imagen del fascículo uncinado es necesario ya que es una anomalía con implicaciones neurobiológicas importantes.

Los estudios con DTI en el trastorno afectivo bipolar convergen en alteraciones en la difusión a través del fascículo uncinado y otros tractos de sustancia blanca que sirven a la corteza orbitofrontal, así como a la sustancia blanca del cíngulo anterior. La corteza orbitofrontal

(COF) se encuentra conectada con la corteza límbica y sus estructuras, como es propuesto por Phillips¹⁰⁵; también se ha propuesto como moderador entre estructuras límbicas subcorticales y regiones laterales y dorsales de la corteza prefrontal. En estudios realizados con DTI con diversas metodologías, en niños, adolescentes, adultos, y pacientes no medicados con trastorno afectivo bipolar, se muestra que las fibras que conectan COF y la corteza límbica se encuentran alteradas^{94, 99, 103, 110, 115, 127}. El estudio del fascículo uncinado, ayudará a conocer la implicación clínica de sus alteraciones, y así a comprender mejor la neurobiología del trastorno afectivo bipolar^{90, 128}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los pacientes con trastorno bipolar tipo I de inicio tardío tienen una menor fracción de anisotropía en la porción frontal del fascículo uncinado derecho en relación a sujetos controles?

HIPÓTESIS

Los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío tienen una menor fracción de anisotropía la porción frontal del fascículo uncinado derecho en relación con sujetos controles.

Hipótesis nula: A menor fracción de anisotropía no se encontrarán alteraciones cognitivas ni correlación significativa con la gravedad del cuadro maníaco por medio de la escala de Young de manía.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío tiene una fracción de anisotropía significativamente menor en la porción frontal del fascículo uncinado derecho en relación con sujetos controles.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar si la fracción de anisotropía en la porción frontal del fascículo uncinado derecho se correlaciona en una forma directamente proporcional con el desempeño cognitivo en pruebas de función ejecutiva.

Determinar si la fracción de anisotropía en la porción frontal del fascículo uncinado derecho se correlaciona en una forma inversamente proporcional con respecto a la calificación de la Young Mania Rating Scale (Escala de Manía de Young).

JUSTIFICACIÓN

El objetivo principal de este estudio es determinar si los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío tienen una menor fracción de anisotropía en la porción frontal del fascículo uncinado derecho en relación con sujetos controles y si esto se relaciona con los resultados de sus pruebas neuropsicológicas.

Los resultados de la presente investigación aportarán valiosa información de la neurobiología del trastorno bipolar de inicio tardío así como sobre la función de redes cognitivas frontales en procesamiento de la información, las funciones ejecutivas, y su implicación en funciones emocionales. La comprensión de este trastorno, impactará posteriormente, al tratamiento y pronóstico de los pacientes que presenten cuadros de manía después de los 40 años.

METODOLOGÍA

Diseño

Se llevará a cabo un estudio de casos y controles, de Enero 2011 a Junio 2013 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", en la ciudad de México, considerado como uno de los principales centros dedicados al estudio de las ciencias neurológicas. Al ser concebido como una institución donde se cultivan con la misma importancia académica las tres principales divisiones de las neurociencias clínicas: Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, permitiendo así el estudio integral de las enfermedades cerebrales. También cuenta con la subespecialidades de Neuroanestesiología, Neuro-radiología, Neuro-otología, Neurooftalmología, Terapia Endovascular y Neurofisiología Clínica, así como otros cursos de alta especialidad.

El departamento de Neuroimagen del instituto, cuenta con 2 resonadores General Electric, de 1.5 y 3T, así como con un tomógrafo Siemens de 64 cortes, que permiten no sólo brindar los mejores medios diagnósticos, sino también promover el desarrollo de la investigación en neurociencias.

El universo está constituido por todos los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar de inicio tardío, diagnosticados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el período de estudio.

Población y muestra.

La población consiste en pacientes que presentan un primer episodio maniaco a partir de los 40 años de edad, lo cual ha sido denominada en la literatura como "episodio maniaco de inicio tardío". La muestra se obtendrá mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, atendidos en la Unidad de Neuropsiquiatría Emil Kraepelin, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. De acuerdo con la base de datos de la Unidad de Neuropsiquiatría, se hospitaliza aproximadamente 1 paciente al mes con esta condición, por lo cual la tasa de reclutamiento será de un paciente por mes. El cálculo de tamaño de muestra calculó con la diferencia de medias y la desviación estándar ponderada (en cuanto a la fracción de anisotropía) entre el grupo de casos y los controles, con los datos de los primeros 10 estudios de IRM por grupo.

Criterios de selección del estudio.

Criterios de inclusión

Criterios de pacientes.

Pacientes mayores de 40 años

Con presencia de episodio maniaco por primera vez, con diagnóstico por DSM-IV-TR

Ser candidato para resonancia magnética

Acepte su inclusión al estudio por medio de firma del consentimiento informado

Criterios de los controles.

Sujetos de 40 años \pm 3 años en relación al paciente

Sin enfermedad psiquiátrica previa o actual

Sin enfermedad neurológica previa o actual

Sujetos con grado académico similar para ser pareado con un paciente

Criterios de exclusión**Criterios de pacientes.**

Pacientes menores de 40 años

Pacientes mayores de 40 años, con diagnóstico de trastorno bipolar de inicio en la juventud

Pacientes mayores de 40 años con diagnóstico previo de otra enfermedad psiquiátrica

Pacientes imposibilitados para realizar los test neuropsicológicos

Pacientes con contraindicación médica para realizarse resonancia magnética

Pacientes que no aceptan condiciones descritas en consentimiento informado.

Criterios de los controles.

Sujetos menores de 40 años

Sujetos mayores de 40 años con historia de enfermedad neurológica o psiquiátrica conocida previa o identificada en la valoración médica

Sujetos con contraindicación médica para resonancia magnética

Sujetos quienes no acepten realizarse resonancia magnética

Sujetos que no aceptan condiciones descritas en consentimiento informado.

Tabla 1. Variables.

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	VALOR
1. Edad.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años.	
2. Sexo	Condición fenotípica que diferencia al hombre de la mujer.	Fenotipo.	- Masculino. - Femenino.
3. FA	Fracción de anisotropía: La <i>anisotropía fraccional</i> (AF) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se movilizaba libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular).		1 al 0
4. Young Mania Rating Scale:	Escala de manía de Young, es una de escalas de medición más utilizadas para evaluar los síntomas maníacos. La escala está compuesta de 11 apartados y está basada en el reporte subjetivo del paciente sobre su condición clínica durante las 48 horas previas. Información adicional se obtiene de las observaciones clínicas hechas durante el curso de la entrevista clínica. Hay 4 apartados que se gradúan de 0 a 8 en la escala (irritabilidad, habla, contenido de pensamiento y comportamiento disruptivo/agresivo), mientras que los restantes 7 apartados, se gradúan de 0 a 4.		

5. COGNISTAT	El COGNISTAT es una prueba de exploración cognoscitiva con la que podemos evaluar de forma rápida el funcionamiento del individuo. Fue diseñado para dar información del estado mental y para evaluar el funcionamiento intelectual en diferentes áreas cognoscitivas, como Lenguaje (Lenguaje Espontáneo, Comprensión, Repetición y Denominación), Construcción, Memoria, Cálculo, Razonamiento (Analogías y Juicio); también se evalúan los procesos de Atención, Nivel de Conciencia y Orientación.														
6. Frontal Assesment Battery.	Su objetivo es la evaluación breve del deterioro de la función ejecutiva en pacientes. Mide seis componentes de las funciones ejecutivas: - Conceptualización y razonamiento abstracto. - Flexibilidad mental. - Programación motora y control ejecutivo de la acción. - Resistencia a la interferencia. - Control inhibitorio. - Autonomía del ambiente. Aplicado al paciente, cuenta con 6 ítems. Cada ítem es puntuado de 0 a 3 puntos: si el paciente responde correctamente el ítem obtiene 3 puntos; respuestas parcialmente correctas son puntuadas 2 ó 1 puntos y 0 puntos refleja la incapacidad de responder correctamente el ítem. El puntaje máximo de la batería es de 18 puntos y se obtiene sumando el puntaje obtenido en cada ítem. Se ha establecido que un puntaje igual o menor a 11 puntos apunta a un deterioro de la función ejecutiva.		0 a 18 puntos												
7. Trail Making Test	El test tiene dos partes, ambas consisten en 25 círculos distribuidos sobre una hoja de papel. En la parte A los círculos están numerados del 1 al 25 y los pacientes deben dibujar líneas que los conecten, en un orden ascendente. En la parte B, los círculos incluyen números (1-13) y letras (A-L), como en la parte A, los pacientes deben dibujar líneas para conectarlos círculos en orden ascendente, pero esta vez, intercalándolos con las letras (i.e. 1-A-2-B-3-C-4). El paciente debe ser instruido para conectar los círculos tan rápido le sea posible, sin levantar el lápiz del papel. Se debe tomar el tiempo a los pacientes mientras conectan los círculos. Si el paciente comete un error, hay que hacérselo notar de inmediato y permitirle corregirlo. Los errores afectan el puntaje sólo si las correcciones de los errores están incluidas en el tiempo de terminación de la tarea. Es innecesario continuar el test si el paciente no ha completado ambas partes después de 5 minutos. Puntaje: Los resultados para ambas partes A y B, se reportan como el número de segundos requeridos para completar la tarea, por lo tanto puntajes altos revelan mayor alteración. <table border="0" data-bbox="432 1361 1106 1438"> <tr> <td></td> <td>Promedio</td> <td>Deficiente</td> <td>Rule of Thumb</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>29 seg</td> <td>> 78 seg</td> <td>Mayoría en 90 seg</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>75 seg</td> <td>> 273 seg</td> <td>Mayoría en 3 minutos</td> </tr> </table>		Promedio	Deficiente	Rule of Thumb	A	29 seg	> 78 seg	Mayoría en 90 seg	B	75 seg	> 273 seg	Mayoría en 3 minutos		Segundos
	Promedio	Deficiente	Rule of Thumb												
A	29 seg	> 78 seg	Mayoría en 90 seg												
B	75 seg	> 273 seg	Mayoría en 3 minutos												

Metodología

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, serán contactados, con el propósito de explicarles los objetivos de la presente investigación e invitarlos a formar parte de ella; en caso de aceptar serán citados para la realización de las pruebas neuropsicológicas y el correspondiente protocolo de resonancia magnética; previa firma de consentimiento informado. Se recabarán datos demográficos, factores de riesgo, características del episodio, incluyendo resultados de la Escala de Manía de Young así como antecedentes heredofamiliares para trastorno afectivo bipolar.

Se invitará a participar a sujetos pareados por edad, sexo y años de escolaridad con el grupo de pacientes. Se realizará entrevista clínica, exploración física y MINI (Mini entrevista Neuropsiquiátrica Internacional) como screening de ausencia de enfermedad psiquiátrica previa actual. En caso de encontrarse sin alteraciones neurológicas o psiquiátricas y de que acepte los términos del consentimiento informado, se citarán para realización de pruebas neuropsicológicas y correspondiente protocolo de resonancia magnética.

Técnica imagenológica

El protocolo de resonancia magnética se llevó a cabo en un equipo de 3T, General Electric.

Se procesa la imagen del encéfalo de cada paciente, en un total de 43 imágenes de tensor de difusión (spin echo EPI, TR: 10150 ms, TE: 84.1 ms, tamaño de matriz: 128 x 128, grosor de corte de 2.6 mm); se utilizan gradientes de difusión en 25 direcciones no paralelas ($b=800$ s/mm²).

Se adquiere una imagen potenciada en T1, para obtener una referencia anatómica de alta resolución (3D-SPGR, TE= 13 ms, TR= 5.6 ms, tamaño de matriz= 224 x 224, grosor de corte= 1.2 mm³).

Se realizan imágenes potenciadas en T2 (spin echo, TE= 130 ms, TR= 6734 ms, Tren de ecos= 21, tamaño de matriz= 512 x 512, fase de FOV= 0.75, FOV= 24 cm, grosor de corte= 3mm, espaciado= 0.5 mm.

Por último se realizaron imágenes volumétricas en sagital FLAIR CUBE, TR= 6200 ms, Tren de ecos= 160, tamaño de matriz= 224 x 224 mm, fase FOV=1, FOV= 22 cm, grosor de corte= 2 mm, Imágenes= 128.

La duración total del protocolo es de 30.8 minutos.

Procesamiento de imágenes

El análisis estadístico por morfometría voxel por voxel de los datos de la fracción de anisotropía se realizó mediante el programa TBSS (Estadística Espacial Tracto Base), el cual es parte del programa FSL (FMRIB Software Library), el cual posee herramientas para el análisis de resonancia magnética funcional e imágenes de tensor de difusión cerebrales.

Las imágenes de fracción de anisotropía fueron creadas para ajustar un modelo de tensor de difusión a los datos en bruto con FDT (barra de herramientas de difusividad), posteriormente la imagen del encéfalo de cada paciente se extrajo para adaptarlo a una máscara prediseñada mediante BET (herramienta de FSL). Los datos se ajustan luego en un espacio común, siguiendo la herramienta de registro no lineal, FNIRT, que utiliza un b-spline, que representa la deformación de campo. A continuación la imagen de fracción de anisotropía es construida para obtener un esqueleto de la fracción de anisotropía, el cual representa los centros de todos los tractos comunes del grupo. Cada paciente y sus datos alineados de fracción de anisotropía se proyectan en el esqueleto de fracción de anisotropía y los datos resultantes se introdujeron en un modelo de análisis estadístico cruzado de morfometría voxel por voxel.

Análisis Estadístico

Se realizan estadística descriptiva en términos de media (D.S.) para variables numéricas, así como proporciones en el caso de variables nominales.

Se realizan pruebas de normalidad para cada grupo, con respecto a las variables numéricas, mediante la técnica de Kolmogorov- Smirnov).

Se utiliza estadística inferencial para la comparación de grupos.

- i. En el caso de variables nominales se usará la prueba de chi-cuadrado de Pearson, o la prueba exacta de Fisher.
- ii. En el caso de variables numéricas se usará la prueba t de Student, o bien la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (en el caso de variables con distribución no-normal).
- iii. Para la correlación de variables numéricas se usarán coeficientes de correlación (Pearson o Spearman, de acuerdo con la distribución).

RESULTADOS

Descripción de la población de estudio

Se formaron dos grupo de estudio, para realizar un estudio observacional, retrospectivo de casos y controles. Se reclutó a 22 pacientes que presentaron un episodio maníaco posterior a los 40 años, y se pareo con sujetos control por edad, sexo y año de escolaridad.

En la **tabla 2** observamos la diferencia entre la media de edades en ambos grupos, siendo para pacientes con manía de inicio tardío 59.6 +/- 8.8 años (50.8-68.4) y para el grupo control de 57.0 +/- 7.3 años (49.7 – 64.3). Del total de pacientes y controles 50% corresponden al sexo femenino. La escolaridad en años, para los pacientes fue de 10.4 +/- 5.5 (4.9- 15.9) y de sujetos control 9.1 +/- 6.0 (3.1-15.1).

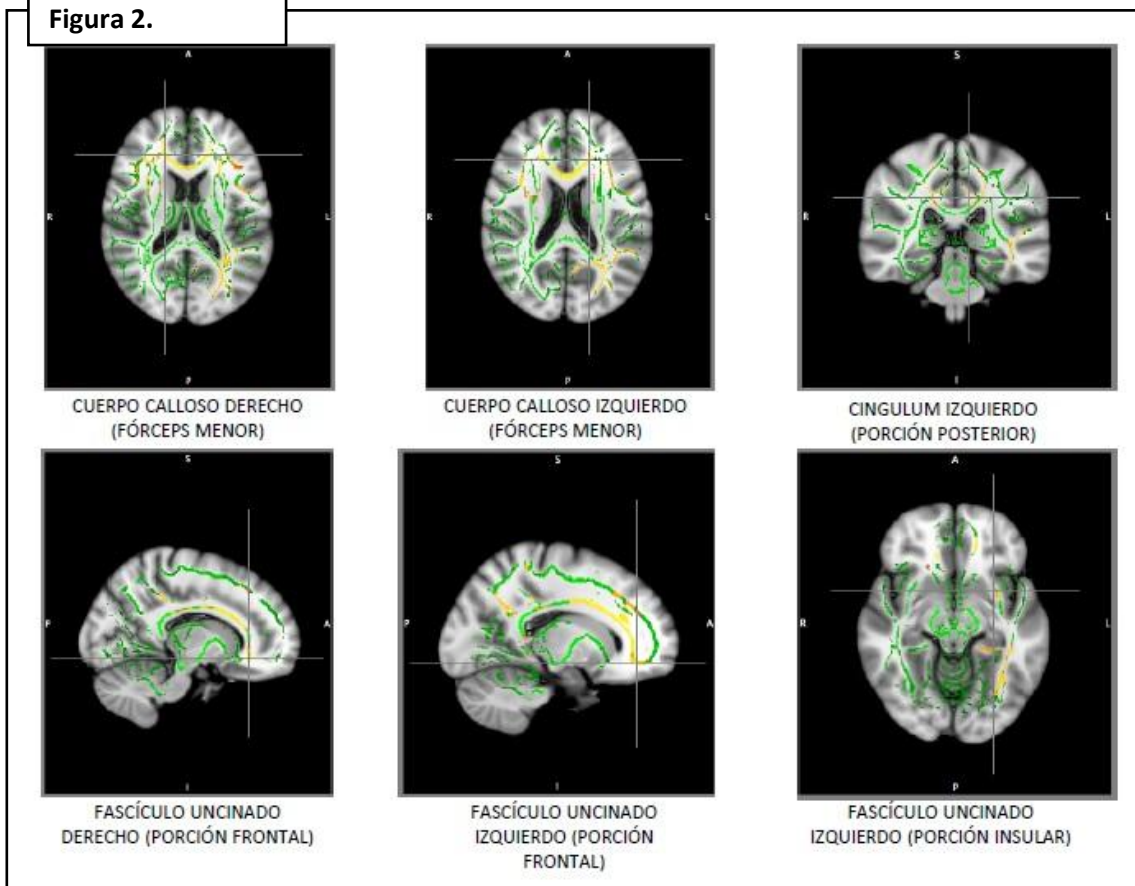
COMPARACIÓN DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ENTRE PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22) Y SUJETOS CONTROL (N= 22)

Tabla 2.

VARIABLE	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	SUJETOS CONTROL (N= 22)	P
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
EDAD	59.6 +/- 8.8	57.0 +/- 7.3	0.307 a
SEXO FEMENINO	11 (50%)	11 (50%)	1.000 b
ESCOLARIDAD (AÑOS)	10.4 +/- 5.5	9.1 +/- 6.0	0.503 a

**COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL OBTENIDOS MEDIANTE
IMAGENOLÓGÍA POR TENSOR DE DIFUSIÓN ENTRE PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO
(N= 22) Y SUJETOS CONTROL (N= 22)**

Figura 2.



En este estudio observacional aleatorizado, se detectaron diferencias significativas entre pacientes con manía de inicio tardío y sujetos control, observados en el análisis de datos del tensor de difusión (TBSS), con programa FSL de la Universidad de Oxford, interfase mostrada en el anexo (**ver figura 1**) en diferentes fascículos cerebrales (**ver figura 2**). Los colores en cada fascículo muestran la significancia estadística, donde el color amarillo es el más significativo y el rojo el menos significativo.

Se analizaron los resultados de los datos obtenidos por medio de TBSS midiendo la fracción de anisotropía (FA) en la sustancia blanca con el atlas de sustancia blanca de la Universidad de John Hopkins, en regiones localizadas en el plano sagital, coronal y axial utilizando coordenadas específicas para cada área (**Ver Figura 1**).

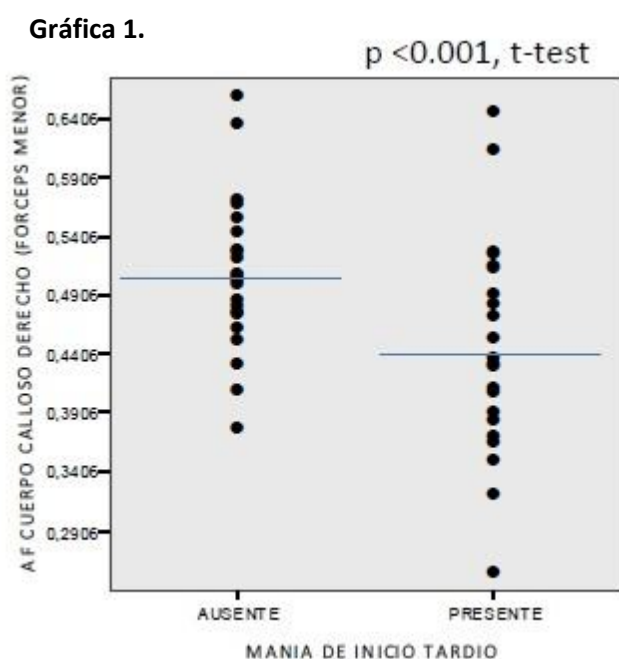
En la **figura 2** observamos las regiones en donde se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes y sujetos control con respecto a la FA al realizar el análisis. Las regiones mostradas en imágenes por TBSS en FSL son: Cuerpo calloso derecho, fórceps menor; cuerpo calloso izquierdo, fórceps menor; fascículo del cíngulo izquierdo, porción posterior; fascículo uncinado derecho, porción frontal; fascículo uncinado izquierdo, porción frontal; fascículo uncinado izquierdo, porción insular.

Cada región específica se señala por medio de dos líneas convergentes, que crean un eje que muestra la coordenada donde se midió la anisotropía fraccional. Esto en un esqueleto de todos los pacientes y en todos los controles, comparando si existía diferencia en la fracción de anisotropía como se explicó anteriormente.

A continuación se presentan resultados en cada una de estas áreas, tablas y gráficas de correlación entre la fracción de anisotropía y el desempeño en las pruebas neuropsicológicas.

Cuerpo calloso derecho, fórceps menor.

En la **figura 3** encontramos la zona del cuerpo calloso del fórceps menor derecho, región que muestra una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes y controles.



En la **gráfica 1**, gráfica de dispersión, en el eje de las X encontramos el episodio de manía de inicio tardío presente o ausente, y en el eje de las Y la fracción de anisotropía (FA) obtenida por métodos descritos anteriormente. La media de cada conjunto se muestra con una línea horizontal. El grupo de sujetos control, con episodio de manía de inicio tardío ausente, lo muestra en 0.52, y el grupo de pacientes, es decir, quienes han presentado un episodio maniaco de inicio tardío, lo presenta en 0.44.

Podemos observar que la FA entre pacientes en controles varía. Con una significancia estadística por t de Student de $p < 0.001$. Describiendo que la integridad de la mielina de los sujetos control es mayor que en nuestros pacientes.

Tabla 3.

MEDIDA NEUROCOGNOSCITIVA	r	p
NEUROBEHAVIORAL COGNITIVE STATUS EXAMINATION		
ORIENTACIÓN	0.383	0.012
COMPRESIÓN DEL LENGUAJE	0.359	0.020
MEMORIA VERBAL	0.377	0.014
CÁLCULO	0.419	0.006
CALIFICACIÓN TOTAL	0.336	0.029

En la **tabla 3** se muestra la correlación entre el desempeño de los pacientes en las pruebas neuropsicológicas, con la FA que se encuentra en el cuerpo calloso derecho, fórceps menor, en el análisis de las imágenes por TBSS.

En la primera columna observamos la función cognitiva que se midió por

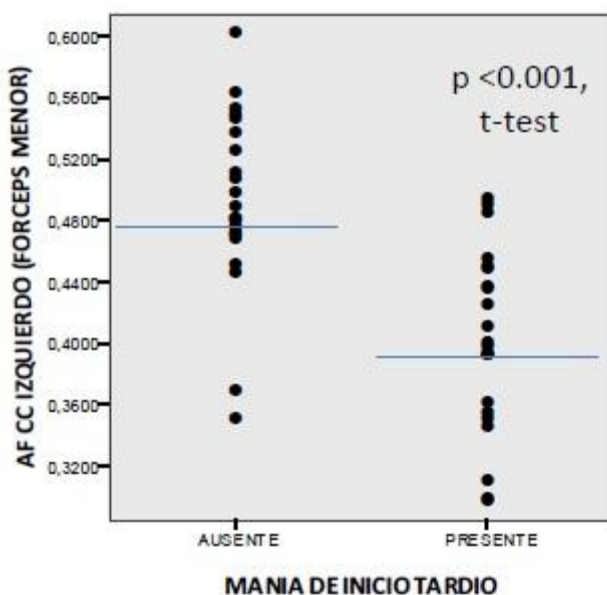
medio del COGNISTAT. La segunda columna, es el **Coefficiente de correlación lineal r**, el cual mide la fuerza de la relación lineal entre los valores de calificación en la prueba y FA el área que discutimos. La correlación significativa más fuerte se observa entre el cálculo y la FA, es decir, a menos FA existe un peor desempeño en cálculo. Se muestra en la tercera columna un intervalo de confianza que se aproxima al 95% en este renglón.

La memoria verbal, la comprensión del lenguaje, y la orientación también se encuentran alteradas, en pacientes con episodio maníaco de inicio tardío, con una tendencia a la significancia estadística importante. La calificación total, del desempeño en el COGNISTAT comparando ambos grupos, muestra una significancia estadística de $p = 0.029$, es decir una tendencia a la significancia estadística. La función del cuerpo caloso y su relación con las funciones cognitivas mencionadas se describen en el marco teórico y se discutirán posteriormente.

Cuerpo caloso izquierdo, fórceps menor.

En la **figura 4**, se encuentra señalada la estructura del cuerpo caloso izquierdo, fórceps menor. Estructura que mostró alteraciones en la integridad de la mielina en pacientes comparado con el grupo control, en el análisis.

Gráfica 2.



En la **Gráfica 2**, observamos una gráfica de dispersión que muestra una diferencia en la FA entre ambos grupos, sujetos control (ausente) y grupo de pacientes (presente) en el cuerpo caloso izquierdo, fórceps menor. Con una significancia estadística de $p < 0.001$, por medio de la prueba t de Student, mostramos con un 99% de intervalo de confianza que existe diferencia entre estos dos grupos en la integridad de la mielina.

En esta gráfica observamos la media del conjunto del grupo control en 0.48, el de los pacientes es de 0.40. La

dispersión de la muestra de controles, se aglomera hacia el lado superior de la gráfica, es decir los individuos cuentan con mayor fracción de anisotropía y por mucho el límite inferior de este conjunto es un poco debajo de la media del grupo de los pacientes. Aunque sí bien, esto pudiera ser un dato distante, la variabilidad de los demás datos es baja, con la mayoría de los sujetos control manteniéndose arriba de 0.44 del eje x.

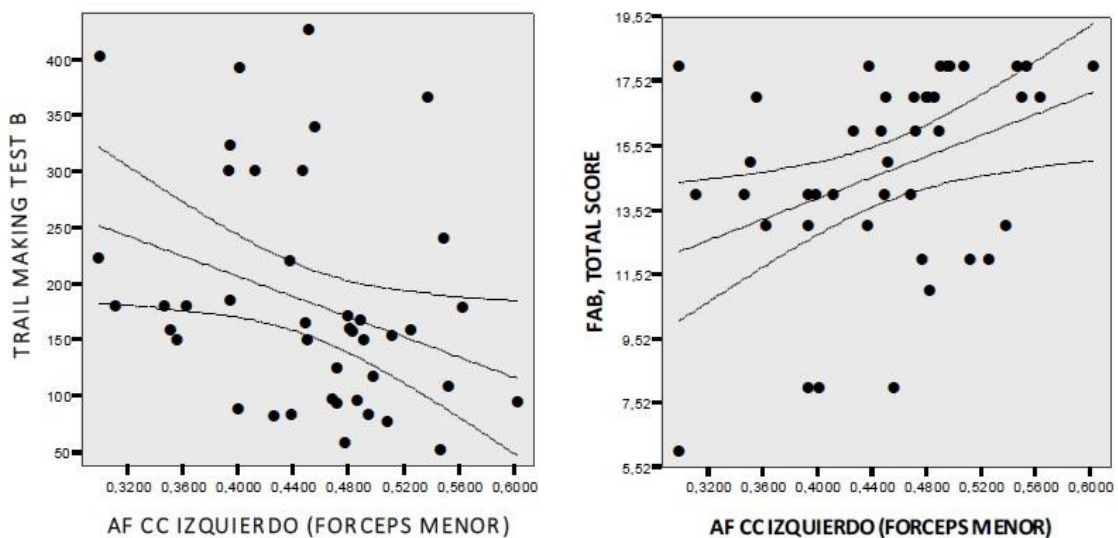
En la **tabla 4** encontramos la correlación entre la neurocognición y la cantidad de anisotropía fraccional en la región el cuerpo calloso izquierdo, fórceps menor. La significancia estadística de la correlación entre el desempeño en COGNISTAT en cálculo da un intervalo de confianza de 99%, así como en la comprensión del lenguaje. En esta estructura la misma estructura, observamos que alteraciones en función ejecutiva, como en la programación motora, y el tiempo de ejecución del *Trail Making Test* parte A (TMT-A).

En la programación motora, medido por el FAB (*Frontal Assesment Battery*), observamos una correlación estadísticamente significativa, con una calificación total que demuestra alteraciones cognitivas frontales de manera global. Aún con tendencia a la significancia sin embargo mostrando que la correlación entre integridad del haz del cuerpo calloso izquierdo, en el fórceps menor y estas funciones, existe. Se encuentra un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4.

MEDIDA NEUROCOGNOSCITIVA	r	p
NEUROBEHAVIORAL COGNITIVE STATUS EXAMINATION		
ORIENTACIÓN	0.373	0.015
COMPRENSIÓN DEL LENGUAJE	0.505	0.001
MEMORIA VERBAL	0.348	0.024
CÁLCULO	0.488	0.001
CALIFICACIÓN TOTAL	0.354	0.021
TRAIL MAKING TEST		
TIEMPO DE EJECUCIÓN, PARTE A	-0.418	0.006
TIEMPO DE EJECUCIÓN, PARTE B	-0.327	0.034
FRONTAL ASSESSMENT BATTERY		
PROGRAMACIÓN MOTORA	0.420	0.006
CONTROL INHIBITORIO	0.380	0.013
CALIFICACIÓN TOTAL	0.380	0.013

Gráfica 3.



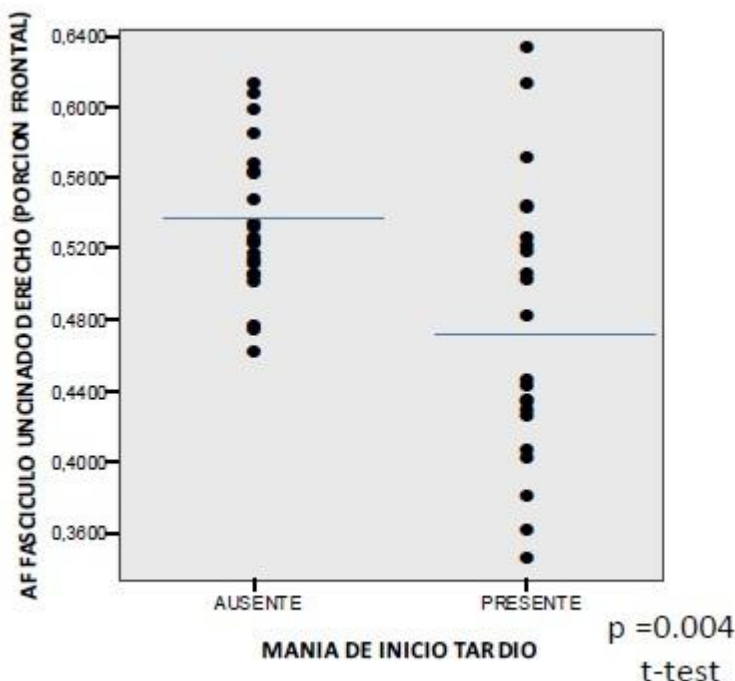
En la **gráfica 3** observamos que la anisotropía fraccional en la región del cuerpo calloso izquierdo (fórceps menor) mostró una correlación estadísticamente significativa con dos medidas de función ejecutiva. En el apartado **A**, se muestra una correlación inversamente proporcional entre la anisotropía fraccional en esta región y la velocidad de ejecución de la prueba Trail Making test. En el apartado **B**, se muestra la correlación directamente proporcional entre la anisotropía fraccional en esta región y el desempeño en la prueba Frontal Battery Assessment.

En la correlación con el TMT-B, test que refleja procesos cognitivos como atención, búsqueda, scanning visual, planeación y ejecución, presenta una variabilidad amplia. Posterior a la corrección por continuidad, observamos la densidad de la distribución manteniéndose debajo de la media, existe una correlación inversamente proporcional: a menor FA existe un aumento en el tiempo en que se realiza la prueba TMT-B, con una correlación de Pearson de -0.32 (**ver Tabla 4**).

En la correlación de la fracción de anisotropía con el resultado final de desempeño del FAB, prueba neuropsicológica que mide seis componentes de las funciones ejecutivas, como conceptualización y razonamiento abstracto, flexibilidad mental, programación motora y control ejecutivo; control inhibitorio, resistencia a la interferencia y autonomía del ambiente, se muestra una correlación directamente proporcional: a menor FA, menor calificación total en la prueba, es decir, peor desempeño global.

Fascículo uncinado derecho, porción frontal.

Gráfica 4.



En la **figura 5** se muestra la zona a analizar, encontramos diferencia en la FA entre los dos grupos de estudio, mostrada en el punto donde las líneas perpendiculares tocan. Estas dos líneas se encuentran en la coordenada donde se midió la fracción de anisotropía. Se muestra en corte sagital, coronal y axial.

En la **gráfica 4** se muestran los valores individuales de fracción de anisotropía en el fascículo uncinado derecho, en su porción

frontal para cada miembro de la muestra. Se observa mayor fracción de anisotropía -mayor integridad de la sustancia blanca- en los controles y menor FA -menor integridad de la sustancia blanca- en pacientes con manía de inicio tardío.

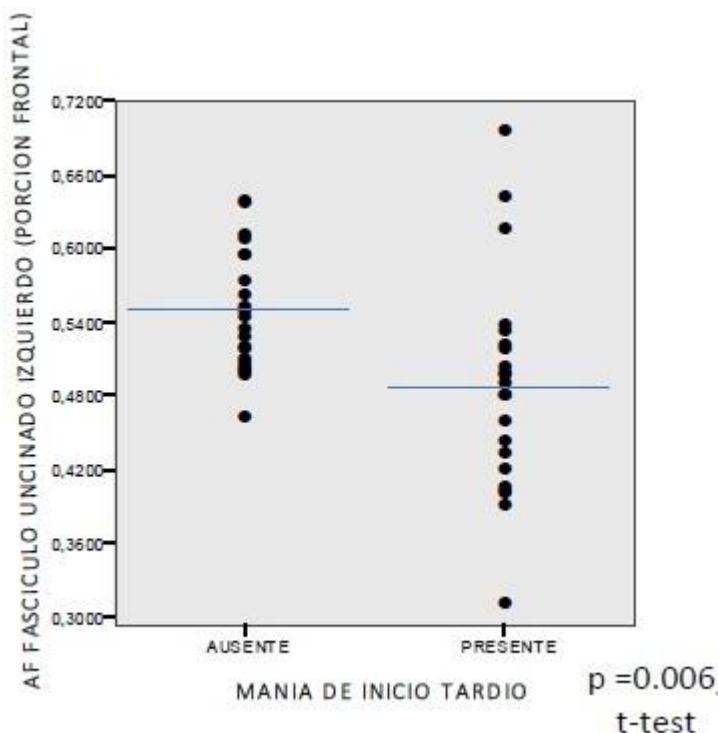
En la distribución t-student, se determina una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los grupos, con una $p = 0.004$. Se observa que la media del conjunto de pacientes con manía de inicio tardío es 0.48, inferior a 0.54, valor de anisotropía fraccional que muestra el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa de $p=0.004$. Se señala con una línea horizontal la media del conjunto, para apreciar la diferencia entre ambos grupos.

Por medio de la estadística descriptiva podemos señalar que la distribución de los datos en el grupo de pacientes es mayor que en sujetos. Se observa en los sujetos una FA de 0.46 como límite inferior y 0.62 como límite superior, mientras en el grupo de pacientes este margen de dispersión aumenta, desde 0.34 hasta 0.64. Comparando a los resultados en otras áreas, podríamos inferir que para que la muestra de pacientes se normalice el número de participantes en dicho grupo tendría que ser mayor. Se descarta un margen de error pues los límites aunque son distantes del centro del conjunto, continúan siendo datos con una variabilidad esperable con respecto al resto de los datos del conjunto.

No se encontraron correlaciones clínicas significativas entre la correlación entre la fracción de anisotropía y el desempeño en las pruebas neuropsicológicas para esta región.

Fascículo uncinado izquierdo, porción frontal.

Gráfica 5.



En la **figura 6** se muestra la región a la cual ahora nos aproximaremos. El fascículo uncinado en el hemisferio izquierdo, su porción frontal.

Se comparó la fracción de anisotropía en esta zona en ambos grupos. Como observamos en la **gráfica 5**, existe una diferencia la media de los conjuntos en la fracción de anisotropía. Del grupo de controles (episodio maníaco ausente) la media es de 0.55, mientras de pacientes (episodio maníaco presente) es de 0.48.

Comparado a la **gráfica 4** donde se muestran los datos de la misma región en el hemisferio contralateral, encontramos una

distribución bastante similar en el grupo de sujetos control; en el grupo de pacientes, encontramos menos dispersión, mostrándose el límite superior incluso como un dato distante. Observamos con la gráfica que la mayoría de los pacientes se encuentra entre el 0.38 y el 0.54, mientras la mayoría de los controles se encuentra entre 0.48 y 0.60 dando una diferencia estadísticamente significativa de $p=0.006$, una tendencia a la significancia de casi el 95%.

No se encontraron correlación clínica entre el desempeño de las pruebas neuropsicologicas de los participantes y el valor de fracción de anisotropía.

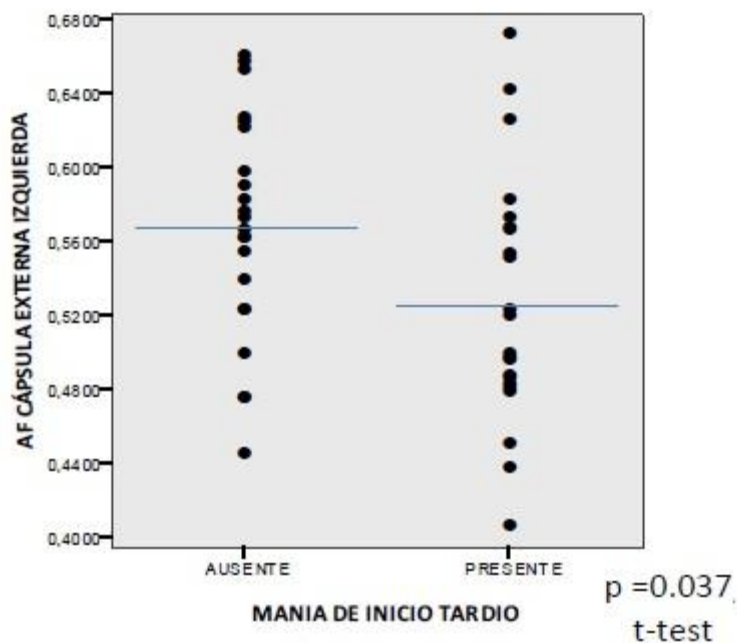
Cápsula externa izquierda.

En la **figura 7** del anexo, encontramos la región de la cápsula externa izquierda. Mostró una diferencia estadística de $p=0.037$ comparando los valores de fracción de anisotropía (FA) entre el grupo de sujetos controles y el grupo de pacientes.

En la gráfica de dispersión mostrada, **ver gráfica 6**, encontramos diferencias en la dispersión, con mayor variabilidad en el grupo de pacientes. La media de cada grupo es distinta, siendo la media del grupo de sujetos control de 0.57 FA, y en el grupo de pacientes de 0.52.

No se encontraron correlaciones clínicas significativas en esta región con los resultados de desempeño en las pruebas neuropsicológicas de pacientes y controles.

Gráfica 6.

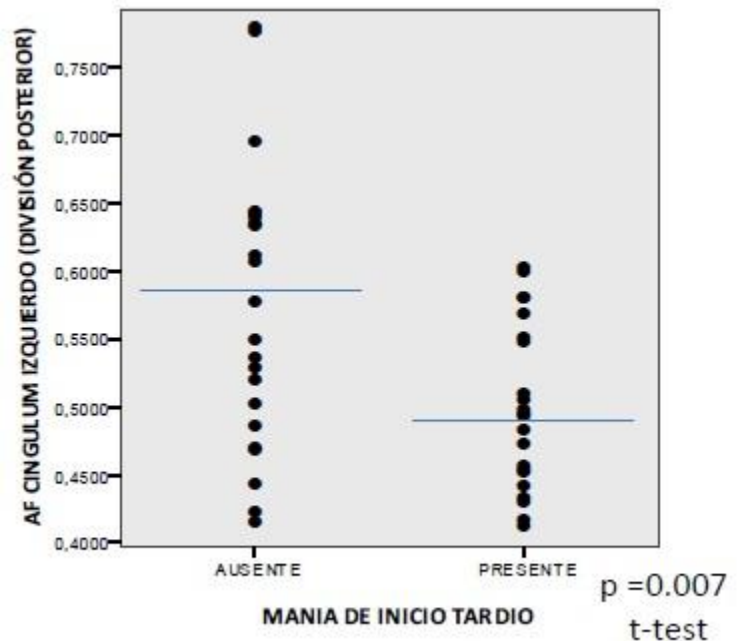


Fascículo del cíngulo izquierdo, región posterior.

En la **figura 8** se muestra la región del fascículo del cíngulo izquierdo, región posterior. Región donde se observó una diferencia estadística de $p=0.007$ comparando los valores de fracción de anisotropía entre los dos grupos de estudio. Se muestra una tendencia a la significancia estadística. En la figura se observa en la imagen el fascículo en color amarillo, donde las dos líneas intersectan.

La **gráfica 7**, muestra la media de cada grupo. 0.59 para el grupo de sujetos control, y 0.50 en el grupo de pacientes. En el conjunto de pacientes se observa una distribución hacia la base de la gráfica, manteniendo los valores de FA de la mayoría de los sujetos entre la media y el límite inferior. El grupo de sujetos tienen una variación mayor. Aún así se encuentra una significancia estadística con tendencia a la significancia de $p=0.007$. No se encontraron correlaciones clínicas significativas en esta región con los resultados de desempeño en las pruebas neuropsicológicas de pacientes y controles.

Gráfica 7.



COMPARACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS ENTRE PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22) Y SUJETOS CONTROL (N= 22)

En la **tabla 5**, se muestran los resultados en el desempeño de las distintas pruebas neuropsicológicas. En cada prueba neuropsicológica se reporta el análisis del promedio de la calificación total, y de cada dominio.

Frontal Assesment Battery

La programación motora muestra una significancia estadísticamente significativa entre pacientes y controles. El control inhibitorio tiene una tendencia a la significancia con una $p=0.010$. La calificación total de la prueba para pacientes es de 13.95 ± 3.592 puntos, y de los sujetos control 15.60 ± 2.393 , con una $p=0.092$.

Tabla 5.	VARIABLE	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	SUJETOS CONTROL (N= 22)	P
VARIABLES CLÍNICAS				
FRONTAL ASSESSMENT BATTERY				
	CALIFICACIÓN TOTAL	13.95 +/- 3.592	15.60 +/- 2.393	0.092
	FAB 1. CONCEPTUALIZACIÓN	2.05 +/- 0.999	1.75 +/- 0.910	0.324
	FAB 2. FLEXIBILIDAD MENTAL	2.73 +/- 0.703	2.70 +/- 0.571	0.892
	FAB 3. PROGRAMACIÓN MOTORA	2.41 +/- 796	2.95 +/- 0.224	0.006
	FAB 4. SENSIBILIDAD A LA INTERFERENCIA	2.59 +/- 0.666	2.70 +/- 0.571	0.574
	FAB 5. CONTROL INHIBITORIO	2.05 +/- 1.046	2.75 +/- 0.550	0.010
	FAB 6. AUTONOMÍA AMBIENTAL	2.27 +/- 0.767	2.60 +/- 0.821	0.189
TRAIL MAKING TEST				
	TIEMPO DE EJECUCIÓN (PARTE A)	84.5 +/- 51.91	74.7 +/- 36.87	0.487
	ERRORES (PARTE A)	1.14 +/- 2.66	0.80 +/- 1.93	0.723
	TIEMPO DE EJECUCIÓN (PARTE B)	201.55 +/- 99.80	165.35 +/- 98.88	0.245
	ERRORES (PARTE B)	5.68 +/- 3.60	5.80 +/- 3.96	0.934
COGNISTAT				
	ORIENTACIÓN	10.82 +/- 1.68	11.30 +/- 1.45	0.329
	ATENCIÓN	5.36 +/- 2.01	5.00 +/- 2.24	0.583
	LENGUAJE –COMPRESIÓN	5.50 +/- 0.74	5.85 +/- 0.48	0.081
	LENGUAJE –REPETICIÓN	10.09 +/- 2.11	10.00 +/- 2.27	0.894
	LENGUAJE –DENOMINACIÓN	6.86 +/- 0.64	6.85 +/- 0.22	0.570
	HABILIDADES CONSTRUCCIONALES	3.77 +/- 1.60	3.85 +/- 1.75	0.882
	MEMORIA	6.23 +/- 4.36	8.10 +/- 3.16	0.122
	CÁLCULO	2.91 +/- 1.23	3.55 +/- 0.82	0.057
	RAZONAMIENTO –JUICIO	4.09 +/- 1.71	3.90 +/- 1.83	0.729
	RAZONAMIENTO –ANALOGÍAS	3.50 +/- 1.22	3.20 +/- 1.50	0.105
	CALIFICACIÓN TOTAL	59.14 +/- 12.95	62.90 +/- 11.00	0.319

Trail Making Test

En el trail making test en la parte A y B no se encuentran diferencia estadísticamente significativa ni en tiempo de ejecución, ni en errores. Sin embargo una tendencia en el TMT-B en tiempo de ejecución hacia la significancia. Pacientes 201.55 +/- 99.80 segundos, sujetos control 165.35 +/- 98.88, con una $p=0.245$.

COGNISTAT

En cálculo encontramos una significancia estadística de diferencia entre ambos grupos, con una $p=0.057$, 2.91 +/- 1.23 de puntos totales para pacientes con manía de inicio tardío, y 3.55 +/- 0.82 puntos para sujetos control.

Encontramos diferencias en la comprensión del lenguaje, con un resultado de pacientes de 5.50 +/- 0.74 puntos y 5.85 +/- 0.48 puntos en sujetos control. Con una $p=0.081$.

DISCUSIÓN

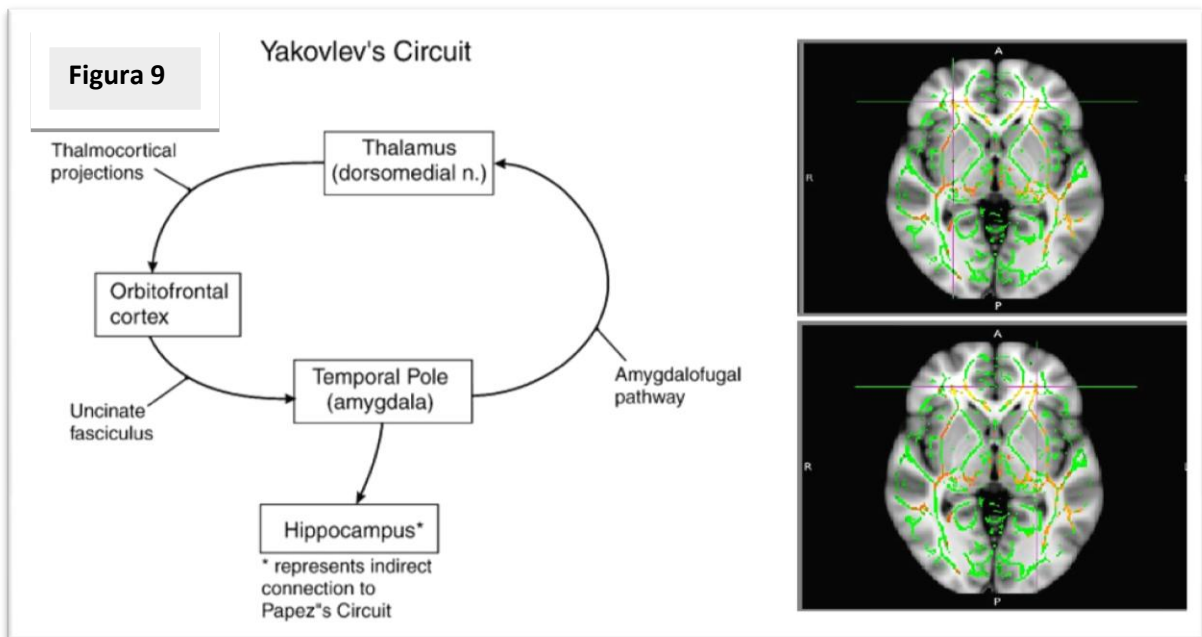
En este estudio describimos la validez de la hipótesis planteada, probando que los pacientes con manía de inicio tardío muestran alteraciones en la sustancia blanca, medida por TBSS. El valor de anisotropía fraccional en el fascículo uncinado derecho porción frontal, mostró una disminución estadísticamente significativa en los pacientes con manía de inicio tardío en relación con sujetos control, grupos pareados por edad, sexo y escolaridad.

La alteración de la integridad de haz se muestra con un poder estadístico de $p < 0.004$ entre pacientes y controles, concluyente a que existe alteraciones en la integridad de la mielina en los pacientes. No encontramos correlación entre los resultados de las pruebas neuropsicológicas y la alteración en la fracción de anisotropía de la porción frontal del fascículo uncinado derecho. En este momento del estudio, se desconoce si existe correlación entre la fracción de anisotropía en la porción frontal del fascículo uncinado derecho con respecto a la calificación de la *Manía Rating Scale* (Escala de Manía de Young). Esto pues el grupo de estudio se mantenía en eutimia al realizar las pruebas psiquiátricas, psicológicas y de imagen, Debido a las características propias de la patología afectiva. Mantenemos el registro de estos datos, en el aumento de la muestra. En este momento, no contamos con suficientes datos sobre la clínica presentada en el episodio con la muestra actual para probar esta hipótesis.

El fascículo uncinado es parte del sistema límbico, y se encuentra involucrado en el procesamiento de emociones, en la memoria y en el lenguaje. En nuestro estudio lo observamos alterado de manera bilateral, resultados que muestra alteraciones en la conexión entre el lóbulo frontal y temporal. Como observamos en la **figura 9**, éste fascículo interconecta estructuras límbicas y corticales, conectando entre otras estructuras, a la amígdala, que es la principal evaluadora y procesadora de estímulos emocionales, y la los polos temporales, donde se da sentido a la pertenencia de las emociones⁶³. Alteraciones en la valencia emocional a diversos estímulos así como la propia disregulación emocional de los pacientes durante el episodio maníaco podrían ser parte de la disfunción de esta interrelación.

La falta de regulación, entre el sistema límbico y la corteza orbitofrontal, la cual es parte de sustancia gris, y se encuentra implicada en la inhibición de emociones, y la regulación de la cognición social siendo parte del automonitoreo, y el control de impulsos también se encuentra alterada (**Ver figura 9**). Las alteraciones en la cognición social y las alteraciones en la inhibición y el automonitoreo durante el episodio maníaco podrían ser parte de la disfunción de la interconexión entre estas dos estructuras.

Mostramos las alteraciones encontradas en ambos fascículos uncinados (**Ver figura 5 y figura 6**). Esta afección bilateral que mostrada por nuestro estudio concuerda con la literatura, donde se ha reportado alteración en la fracción de anisotropía, así como disminución del volumen del fascículo uncinado, de manera bilateral en pacientes con trastorno afectivo bipolar¹⁰⁰. Exponemos en la **gráfica 4** la significancia estadística de $p < 0.004$, de la diferencia en la fracción de anisotropía en el fascículo uncinado el lado derecho en su porción frontal, entre ambos grupos y en la **gráfica 5**, una significancia de $p < 0.006$ en fascículo uncinado del lado izquierdo en su porción frontal.



Las estructuras que presentamos en el **Anexo 1** de esta tesis, son aquellas con alteraciones en la integridad de la mielina una vez procesada la información de ambos grupos de 22 pacientes y 22 sujetos control. Presentamos los fascículos del lóbulo frontal que presentan una fracción de anisotropía disminuida, con una significancia estadística al compararlo con el grupo control. Estas regiones son parte de la interconexión cerebral cortico-límbica, zona de especial interés en el estudio de pacientes con patologías afectivas.

La habilidad para llevar a cabo cualquier función cognitiva se requiere el procesamiento de información por una red de fibras que conectan distintas regiones cerebrales, las cuales corren a lo largo de sustancia blanca. Los daños funcionales y/o estructurales alteran la interconexión y con esto los mecanismos de las funciones cognitivas. En este estudio mostramos en la **tabla 3** y la **tabla 4** los datos que hacen patente la existencia de alteraciones en las pruebas neuropsicológicas con correlación estadística con la fracción de anisotropía (FA) en el cuerpo caloso de manera bilateral (**Ver figura 3 y figura 4**). Así, comprobando que se encuentra alterada la función cognitiva en estos pacientes con patología afectiva de base.

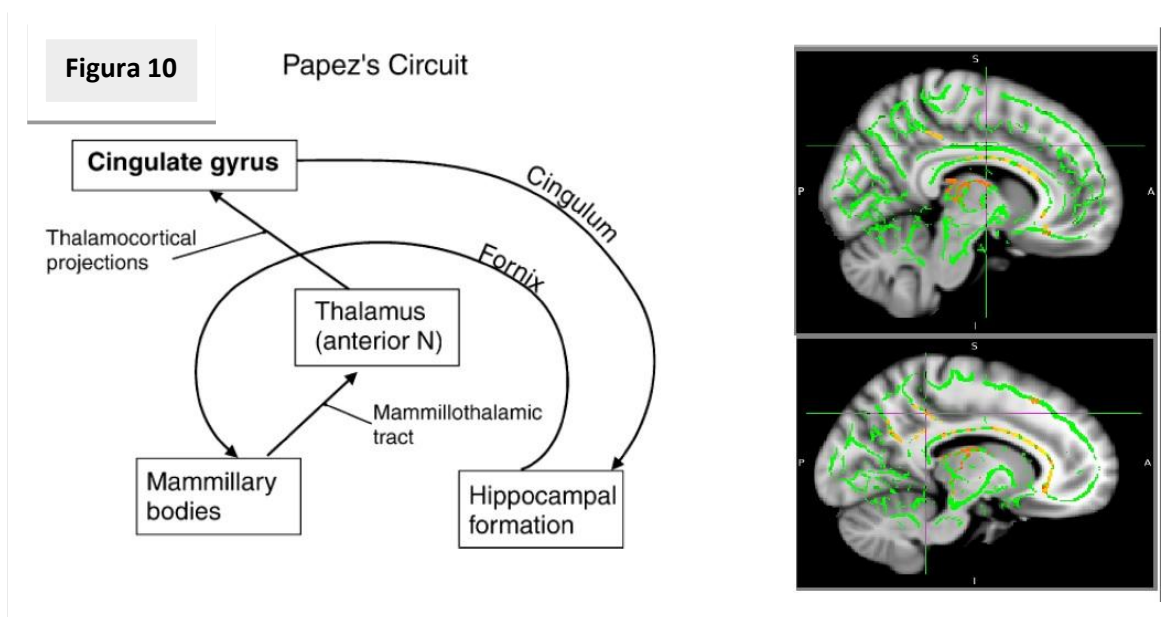
En el apartado de **resultados y Anexo 1** mostramos los datos sobre las regiones con alteración en la fracción de anisotropía en los pacientes con un episodio maníaco después de los 40 años con diferencia estadística comparado al grupo de sujetos control: el cuerpo caloso derecho, el cuerpo caloso izquierdo, ambos en el fórceps menor, ambos fascículos uncinados en su porción frontal, la cápsula externa izquierda y el cíngulo izquierdo posterior. Las correlaciones con alteraciones neuropsicológicas en los fascículos donde se comprobó son: el cuerpo caloso izquierdo, y el cuerpo caloso derecho, ambos en el fórceps menor. En la **Tabla 3 y Tabla 4**. Mostramos las medidas de las funciones ejecutivas alteradas tomado de los subapartados tanto del FAB (*Frontal Assessment Battery*, *COGNISTAT* y *Trail Making Test A y B*) (**Ver Tabla 3 y Tabla 4**).

En la **figura 5** observamos la imagen donde se muestra la alteración en el cuerpo caloso izquierdo, fórceps menor, por medio del FSL. En este estudio encontramos alteración en las funciones cognitivas como son la programación motora, el control inhibitorio y el desempeño global en el FAB, en el grupo de pacientes comparado al grupo de sujetos control (**Ver tabla 4**) asociados a esta alteración en la interconectividad. La correlación de Pearson entre la programación motora y la disminución en la fracción de anisotropía en el cuerpo caloso izquierdo, fórceps menor, arroja datos concluyentes sobre la implicación de la pérdida de conexión y la disfunción en procesos ejecutivos (**Ver gráfica 3**).

Las estructuras alteradas estructuralmente que cuentan con una correlación con un desempeño cognitivo deficiente son el cuerpo caloso, en el fórceps menor de manera bilateral, (**Ver figura 3, figura 4**) Estudios como La alteraciones en la integridad de la mielina de esta estructura explica repercusiones cognitivas, ya que ésta estructura es el tracto de sustancia blanca más grande del encéfalo. Tiene una función crítica en la comunicación entre diversas zonas del cerebro así como en su comunicación interhemisférica. Los pacientes presentaron alteraciones en el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas, mostrando deficiencias en las funciones ejecutivas, tanto en velocidad del procesamiento así como en el cálculo correlacionado a una menor fracción de anisotropía en esta área, comparado a controles (**Ver tabla 4**). Resultados que se comparan con estudios donde se comprueba alteraciones en la integridad del haz asociado a alteraciones en atención y en la función ejecutiva^{125, 126}. Estos son reportes en pacientes jóvenes con alteraciones similares a nuestros resultados en el cuerpo caloso, lo cual puede implicar otro proceso fisiopatológico aparte del daño cerebrovascular que se ha propuesto como causa de debut de inicio tardío¹³⁰.

Se ha descrito daños en la sustancia blanca en pacientes con trastorno bipolar así como alteraciones en el volumen de la sustancia blanca del hemisferio izquierdo de manera global¹²⁷. En nuestro estudio evidenciamos una predominancia de lesiones en hemisferio izquierdo; menor fracción de anisotropía en estructuras izquierdas (**Ver figura 4, figura 6, figura 7 y figura 8**). Anormalidades en la conexión entre estructuras de conexión límbico frontales izquierdas estadísticamente significativas. Hablando de alteraciones en sustancia blanca, traducidas como pérdida de la integridad por la metodología utilizada con TBSS, podríamos apoyar los datos de disminución de volumen en sustancia blanca, aunque faltaría un estudio volumétrico formal.

El cíngulo posterior izquierdo se encuentra afectado, estructura asociada a deterioro cognitivo leve, asociado a alteraciones en el cuerpo caloso¹²⁸, correlacionándolo con disminución el volumen del hipocampo y deficiencias en el desempeño de pruebas de memoria verbal⁵⁹. En nuestro estudio exhibimos la alteración en la integridad del haz, como pérdida de conexión temporo-frontal. La correlación con las pruebas neuropsicológicas, las cuales están enfocadas en tareas ejecutivas, no mostraron datos estadísticamente significativos. El resultado de otras investigaciones muestra que los pacientes que debutan en la edad adulta con un episodio maniaco muestran más alteraciones mnésicas que en jóvenes⁷⁰. El tamaño de muestra, y el tipo de pruebas neuropsicológicas sean ampliadas en un futuro para concluir con nuestro estudio dicha observación.



En la **figura 10** se muestra la relación del cíngulo y la formación hipocámpal lo cual concuerda con las alteraciones mnésicas reportadas en otros estudios, como fue mencionado. La correlación con las proyecciones talámicas crea implicaciones sobre el automonitoreo dando el sentido de pertenencia de las emociones, y aportando las funciones mnésicas requeridas para lograr empatía, procesamiento facial y lograr *theory of mind*⁶³. En nuestro estudio mostramos alteraciones en esta estructura (**Ver figura 8**), con una $p=0.007$ estadístico, comparando pacientes con sujetos control.

Esta región se conoce por ser encargada de moderar la conducta, al encargarse del control cognitivo¹²⁹. Ejerce acción sobre la corteza prefrontal, asignándole un rol de *monitoreo del conflicto*. En pacientes con alteraciones afectivas observamos una alteración en la resolución de conflictos, y alteraciones conductuales importantes. En nuestro estudio mostramos que los pacientes muestran alteraciones en el control inhibitorio (**Ver tabla 4**). La correlación entre cuerpo calloso y alteraciones en el cíngulo pueden explicar alteraciones en la funcionalidad interpersonal y social^{60,61,62}, en pacientes en eutimia⁸ donde la resolución de conflictos, y el monitoreo de la conducta son clave. Las afecciones en estas estructuras cortico-límbicas seguramente se encuentran implicadas¹³⁴.

Se ha relacionado la enfermedad cerebrovascular con el inicio tardío del primer episodio maniaco^{70, 71, 73}, así como con alteraciones mnésicas y una evolución con decremento cognitivo a lo largo de la vida. Principalmente lesiones vasculares, ventriculomegalia, atrofia cortical y estados lacunares^{2172,73}, han sido descritas en los que presentan un primer episodio maniaco arriba de los 50 años, así como más alteraciones mnésicas que otros subgrupos dentro del espectro bipolar⁷⁴. En nuestro estudio mostramos alteraciones en la integridad de la sustancia blanca, siendo su etiología por determinar, en la mayoría de los pacientes de la muestra, con una correlación en funciones frontales, ejecutivas.

En este estudio damos a conocer alteraciones en la integridad de la sustancia blanca en pacientes mexicanos, que presentaron un episodio maníaco por primera vez teniendo 40 años o más. Las fibras de interconexión entre esta región y el sistema límbico, como el fascículo uncinado bilateral, la cápsula externa izquierda, el cíngulo izquierdo posterior y ambos cuerpos callosos, son parte del sistema frontal medial, ventral y frontal, que están implicados en la regulación de la conducta. La relación con la corteza prefrontal, zona encargada de regular múltiples procesos inhibitorios, se encuentra alterada también, explicado por el desempeño en pruebas neurocognoscitivas. El automonitoreo y de regulación de la interacción con el medio¹³⁰, conocida función de esta zona, se observa clínicamente alterada en pacientes con episodios maníacos.

CONCLUSIONES

Con este estudio podemos concluir que los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar de inicio tardío presentan alteraciones bilaterales en la conectividad neural de circuitos interhemisféricos y corticolímbicos, probablemente por procesos neurodegenerativos o vasculares, lo cual sugiere una etiología diferente con respecto a las formas de inicio temprano.

Los resultados de la presente investigación aportarán valiosa información de la neurobiología del trastorno bipolar de inicio tardío así como sobre la función de redes cognitivas frontales en procesamiento de la información, las funciones ejecutivas, y su implicación en funciones emocionales. La comprensión de este trastorno, impactará posteriormente, al tratamiento y pronóstico de los pacientes que presenten cuadros de manía después de los 40 años. A nuestro conocimiento, este es el primer estudio en México realizado para estudiar esta afección neuropsiquiátrica, de manera integral.

Sabemos la falta de integridad de los haces mostrados, sin embargo el TBSS no da información sobre la causa de esta falta de integridad. Un estudio realizado en 2013 por Lagopoulos et al.¹³⁰ reporta alteraciones en estudios neuropatológicos a pacientes con manía de inicio tardío, donde observaron reducción en población de oligodendrocitos en el lóbulo frontal. Estudio que puede implicar a los oligodendrocitos como parte de la neuropatología del trastorno bipolar. Estudios de expresión genética han encontrado una regulación a la baja de genes específicos de mielina en el trastorno bipolar^{130, 131, 132}.

Se reporta en la literatura de grupos de pacientes con episodios maníacos de inicio tardío que la mayoría de estos pacientes presentaban enfermedades cerebrovasculares, con involucro del área orbitofrontal y de predominio en hemisferio derecho^{73, 116, 133}. La observación con técnicas de imagenología por resonancia, dan resultados de hiperintensidades subcorticales, estudiado más en trastornos depresivos de inicio tardío que en manía¹⁴⁶. Nosotros mostramos este estudio que encuentra datos en resonancia magnética en secuencia T2, de hiperintensidades subcorticales frontales bilaterales, sin embargo no podemos afirmar que son muestra de daño vascular. Lo que queda claro es que la integridad de la fibra está alterada, y en las zonas descritas con una muestra suficiente para tener una significancia estadística. Considerando la presencia de las lesiones de manera específica en la misma región, la causa vascular resultaría en un patrón más azaroso, así como en pérdida de conectividad. Nosotros demostramos con la técnica imagenológica alteraciones en la integridad de la sustancia blanca, mostrada por datos extraídos sobre el comportamiento de la difusión del agua. La causa aún queda dilucidarla.

Los procesos neuropsicológicos de los pacientes de atención sostenida y control ejecutivo presentan disfunciones, teniendo correlación con las alteraciones en la integridad de los fascículos cerebrales. De esta manera concluimos que las alteraciones en la conectividad correlaciona a las alteraciones de la funciones neurocognitivas.

Reforzamos la importancia de las pruebas neuropsicológicas para medir la función de regiones cerebrales, midiendo las capacidades y habilidades cognitivas del paciente con lesiones cerebrales. Estas pruebas han adquirido cada vez más importancia clínica, por lo que se ha

propuesto por otros grupos que sirvan al clínico para validar los subgrupos clínicos⁵⁹; en nuestro estudio comprobamos su utilidad clínica y en área de investigación.

Proponemos que el grupo de pacientes que estudiamos, es un subgrupo de pacientes, siguiendo la línea de investigación de pacientes con episodios tardíos de manía que se han estudiado por separado por investigadores diversos, quienes han descrito una relación entre el episodio maniaco, sus características clínicas como la presencia de psicosis⁵⁶, síntomas mixtos, y las alteraciones en las funciones ejecutivas, en memoria verbal, de trabajo y velocidad del procesamiento del pensamiento^{55, 56, 134}. Encontrando diferencia con los pacientes jóvenes, en las alteraciones cognitivas, siendo más severas en los de inicio tardío^{70, 72}.

Por ejemplo, estudios muestran que las pruebas neuropsicológicas de los pacientes con manía de inicio tardío muestran déficits en la fluencia verbal y en la memoria verbal, así como en la velocidad del procesamiento del pensamiento^{21,93}. Se han descrito diferencias en el desempeño de los pacientes con trastorno bipolar tipo I (TAB I) de los pacientes con Trastorno bipolar tipo II, pues los primeros presentan alteraciones más severas en funciones como la atención, la velocidad de procesamiento del pensamiento, memoria y función ejecutiva^{53, 72}, comparado a los pacientes con TAB II. Por lo que las pruebas neuropsicológicas son un instrumento vital que probablemente nos oriente con validar subgrupos clínicos⁵⁹.

Proponemos profundizar la investigación sobre este grupo etario con patología afectiva para encontrar datos relevantes sobre pronóstico, morbilidad y mortalidad, así como su asociación con alteraciones neurológicas de inicio en la vejez⁵⁶. Sobre la comparación con otro grupo de pacientes, la presencia de manía de inicio tardío comparado a pacientes con episodios depresivos de la misma edad, presentado peor pronóstico y una tasa de mortalidad mayor¹³⁵. Apoyando la necesidad de investigar más la causa patogénica, ya que la asociación directa entre daño cerebral y el episodio maniaco no ha podido ser relacionada a factores metabólicos y cardíacos; poniendo en duda la teoría de daño cerebrovascular. Habrá que conocer el origen patogénico de la enfermedad y la evolución de los pacientes para determinar si se encuentra como parte de un proceso vascular o es parte de un proceso neurodegenerativo progresivo, para lograr proponer tratamientos adecuados.

Se ha concluido que los pacientes con trastorno bipolar con factores de riesgo vascular y con más hospitalizaciones presentan mayor severidad de alteraciones cognitivas⁶⁸. Dato que faltaría reportar en esta tesis pues se extiende a otro proyecto. Por otro lado, se ha descrito que mayoría de los episodios observados en estos pacientes presentaban características de cuadros mixtos⁴², presentación poco frecuente en el debut de la enfermedad pacientes jóvenes. Estudios han arrojado datos consistentes mostrando que pacientes con síntomas psicóticos agregados, presentan mayor disfunción cognitiva comparado a los que no presentan psicosis^{146, 148}. Algunos describen estos síntomas como predictor de disfunción neurocognitiva¹⁴⁸. En hospitalización 25% de pacientes con manía de inicio tardío habían presentado una depresión previa, hasta 25 años antes del episodio maniaco (promedio de 15 años) que había o no requerido atención psiquiátrica; el hallazgo de daño en hemisferio izquierdo, concuerda más con daños en episodios depresivos. Y cabría la duda de la posibilidad prevención de estos episodios con una detección temprana en caso de ser parte de un proceso continuo degenerativo.

El paciente arriba de la cuarta década de la vida que presenta episodios maníacos cuenta con poca información estadística y epidemiológica que le apoye al médico a su cargo, aún siendo que 20% de aquellos pacientes ingresados a espacios hospitalarios con episodios maníacos son mayores de 50 años, presentando su primer episodio maníaco y su primera hospitalización psiquiátrica¹³⁶. Cuantitativamente la gravedad del problema es importante, pues son muchos pacientes quienes se encuentran en esta situación poco comprendida.

En este estudio nos planteamos concentrarnos en el fascículo uncinado, porción frontal, derecho, por ser parte de la red de fibras de sustancia blanca que conectan regiones límbicas y corticales frontales, conociendo que las alteraciones subcorticales especialmente en sistemas frontales^{76,77}, se traducen en alteraciones en la función ejecutiva, atención y en memoria de trabajo realizamos valoraciones neuropsicológicas. Agregamos el resto de hallazgos para comprender mejor el desempeño en las pruebas neuropsicológicas, y ampliar el conocimiento sobre la neuropatología asociada al episodio maníaco de inicio tardío y el conocimiento de la función de los fascículos frontales.

Sí para proceso cognitivos complejos se utiliza las mismas vías de interconexión que los procesos emocionales, o sí la afectividad, o las funciones emocionales, permean las funciones cognitivas, son aún preguntas a dilucidar. Concluimos que probablemente vayan de la mano, pues demostramos una alteración estructural, con alteraciones en la conectividad neural de trayectos de interconexión cortico límbicas, en pacientes con episodio maníaco de inicio tardío, y correlacionamos alteraciones en la función atencional y de control ejecutivo.

Los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar de inicio tardío presentan alteraciones bilaterales en la conectividad neural de circuitos interhemisféricos y corticolímbicos, probablemente por procesos neurodegenerativos o vasculares, se diferencian de pacientes que inician con episodios maníacos a edad temprana, lo cual sugiere una etiología diferente.

ANEXOS

Anexo 1. Figuras.

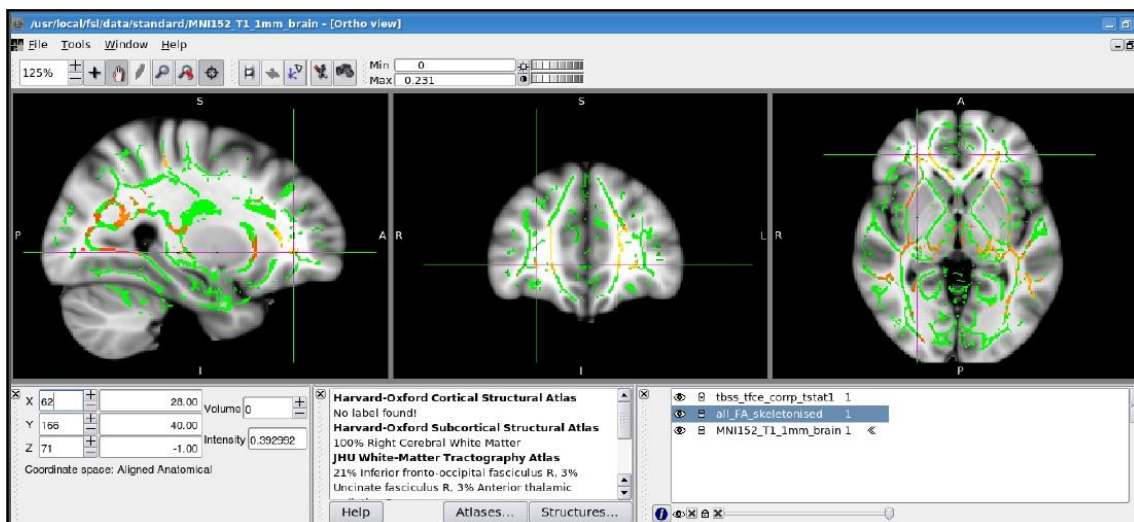


FIGURA 1.

Vista del programa FSL desarrollado por la Universidad de Oxford, en su presentación en la interface del ordenador, durante el análisis de datos.

En esta figura se muestra los diferentes cortes en donde se puede observar la misma región de estudio de manera simultánea. En este ejemplo se muestra un corte sagital, coronal y axial. Las estructuras en la sustancia blanca son identificadas de acuerdo con el atlas de sustancia blanca de la Universidad de John Hopkins (incluido en el programa FSL de la Universidad de Oxford). El programa permite el análisis del encéfalo en tercera dimensión.

La orientación de la fibra se muestra en colores en las imágenes por TBSS, en rojo de izquierda a derecha, en verde fibras que corren de porciones anteriores a posteriores, en azul fibras orientadas de regiones superiores a inferiores.

En esta imagen se señala el fascículo uncinado derecho, en su porción frontal, corte sagital, coronal y axial.

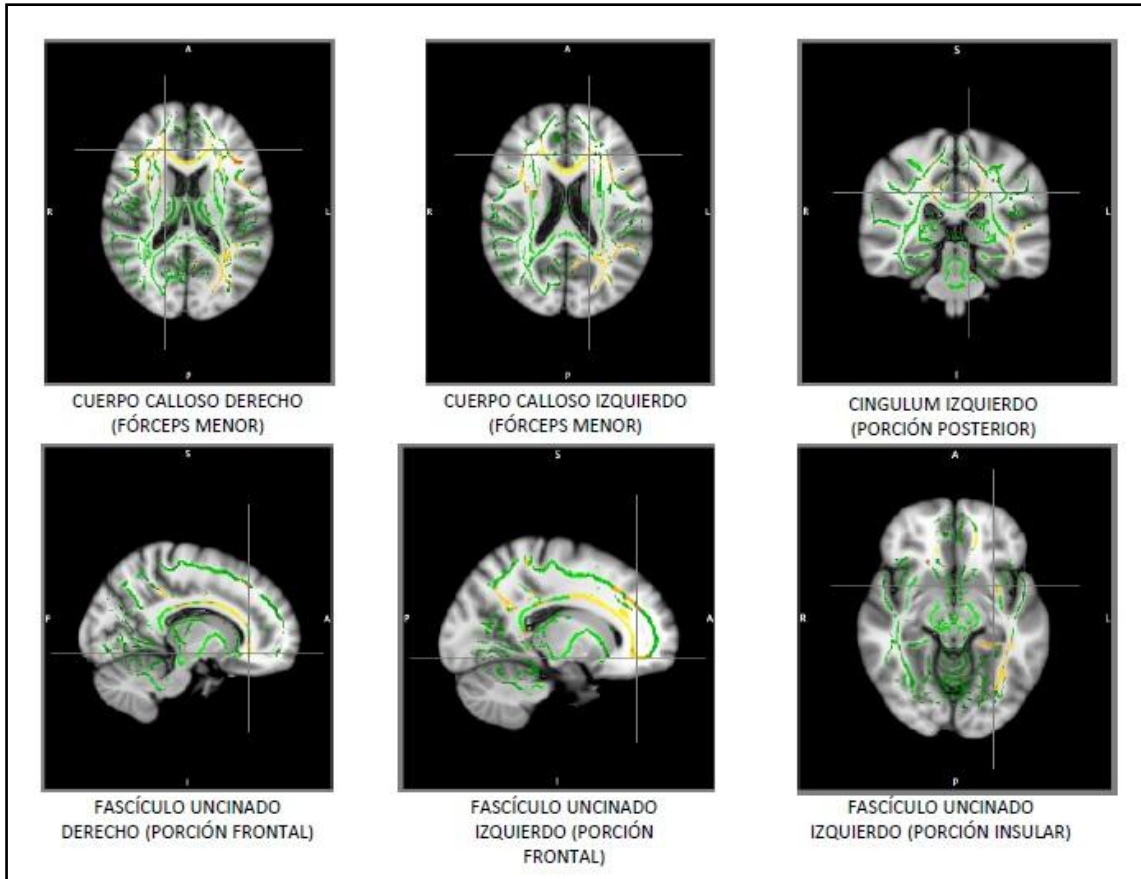


FIGURA 2.

Regiones con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y sujetos control (N=22) mediante el análisis de TBSS para las imágenes del tensor de difusión con el programa FSL.

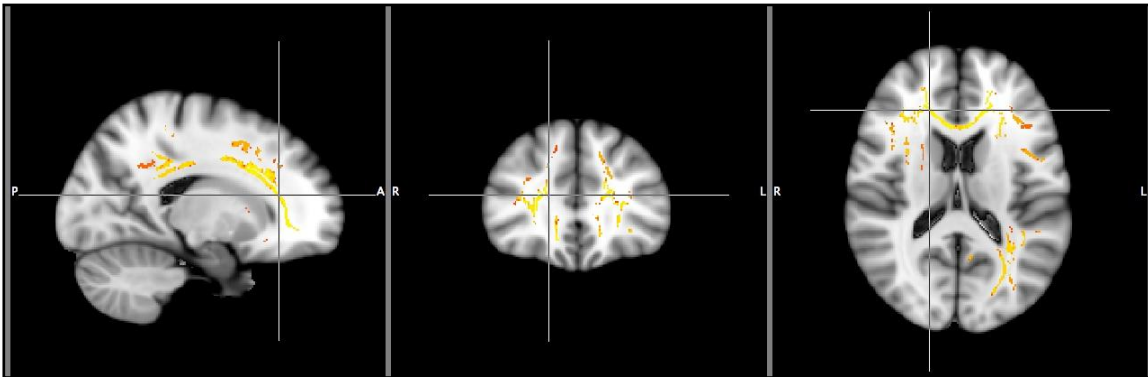


FIGURA 3.

CUERPO CALLOSO DERECHO, FORCEPS MENOR.

Análisis de TBSS para las imágenes del tensor de difusión con el programa FSL de la Universidad de Oxford.

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en el cuerpo calloso derecho, en la región del fóceps menor localizada en el plano sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22), $p < 0.001$, t-test.

En la **gráfica 1** se muestran los valores individuales de anisotropía fraccional en la región descrita, así como la media de cada grupo.

Los valores de anisotropía fraccional en dicha región se correlacionaron significativamente con diversas medidas cognoscitivas (**ver Tabla 3**).

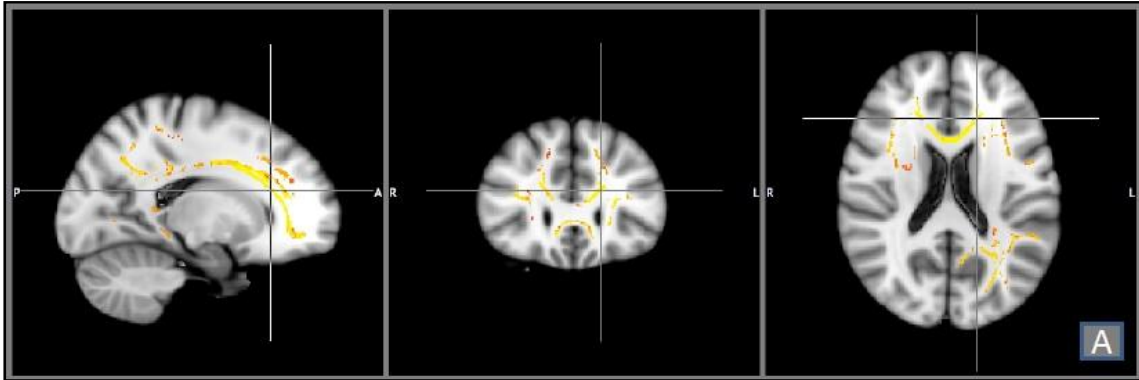


FIGURA 4.

CUERPO CALLOSO IZQUIERDO, FÓRCEPS MENOR.

Análisis de TBSS para las imágenes del tensor de difusión con el programa FSL de la Universidad de Oxford.

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en el cuerpo calloso izquierdo, en la región del fóceps menor localizada en el plano sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22), $p < 0.001$, t-test.

En la **gráfica 2** se muestran los valores individuales de anisotropía fraccional en la región descrita, así como la media de cada grupo.

Los valores de anisotropía fraccional en dicha región se correlacionaron significativamente con diversas medidas cognitivas (**ver Tabla 4**).

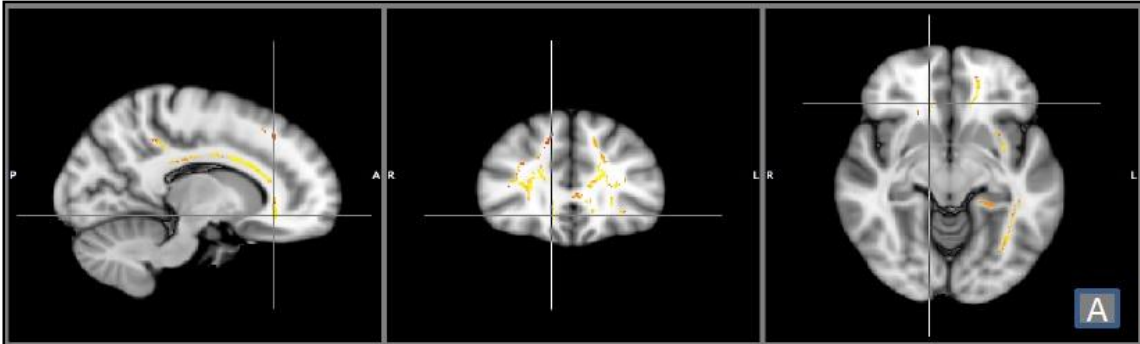


FIGURA 5.

FASCÍCULO UNCINADO DERECHO, PORCIÓN FRONTAL.

Análisis de TBSS para las imágenes del tensor de difusión con el programa FSL de la Universidad de Oxford.

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho, en su porción ventral, identificada como fascículo uncinado derecho, porción frontal, de acuerdo con el atlas de sustancia blanca de la Universidad de John Hopkins (incluido en el programa FSL de la Universidad de Oxford), en la región localizada en el plano sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22),
 $p=0.004$, t-test.

En la **gráfica 4** se muestran los valores individuales de anisotropía fraccional en la región descrita, así como la media de cada grupo.

Los valores de anisotropía fraccional en dicha región no se correlacionaron significativamente con las medidas cognitivas.

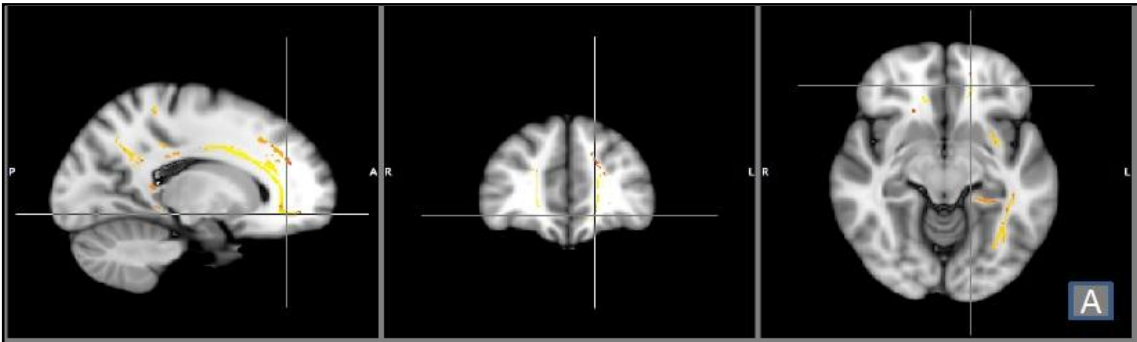


FIGURA 6.

FASCÍCULO UNCINADO IZQUIERDO, PORCIÓN FRONTAL.

Análisis de TBSS para las imágenes del tensor de difusión con el programa FSL de la Universidad de Oxford.

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en la sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo, en su porción ventral, identificada como fascículo uncinado izquierdo, porción frontal, de acuerdo con el atlas de sustancia blanca de la Universidad de John Hopkins (incluido en el programa FSL de la Universidad de Oxford), en la región localizada en el plano sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22), $p=0.006$, t-test.

En la **gráfica 5** se muestran los valores individuales de anisotropía fraccional en la región descrita, así como la media de cada grupo.

Los valores de anisotropía fraccional en dicha región no se correlacionaron significativamente con las medidas cognitivas.

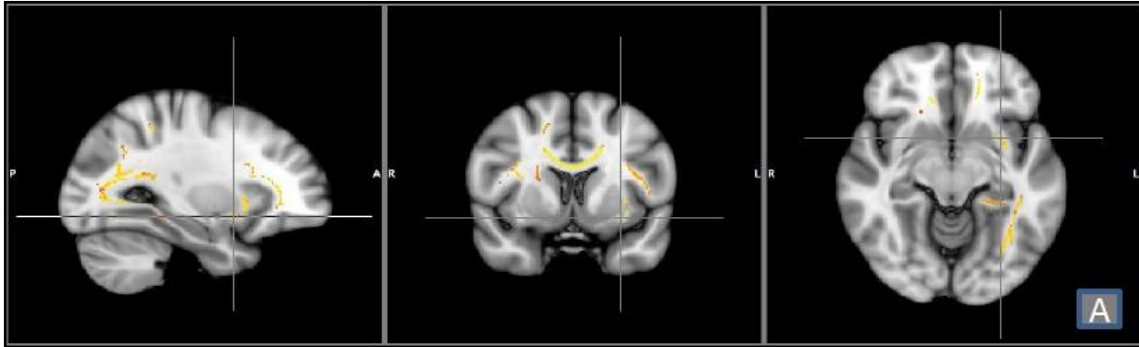


FIGURA 7.

CÁPSULA EXTERNA IZQUIERDA.

Análisis de TBSS para las imágenes del tensor de difusión con el programa FSL de la Universidad de Oxford.

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en la cápsula externa izquierda, localizada en el plano sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22), $p < 0.037$, t-test.

En la **gráfica 6** se muestran los valores individuales de anisotropía fraccional en la región descrita, así como la media de cada grupo.

Los valores de anisotropía fraccional en dicha región no se correlacionaron significativamente con las medidas cognitivas.

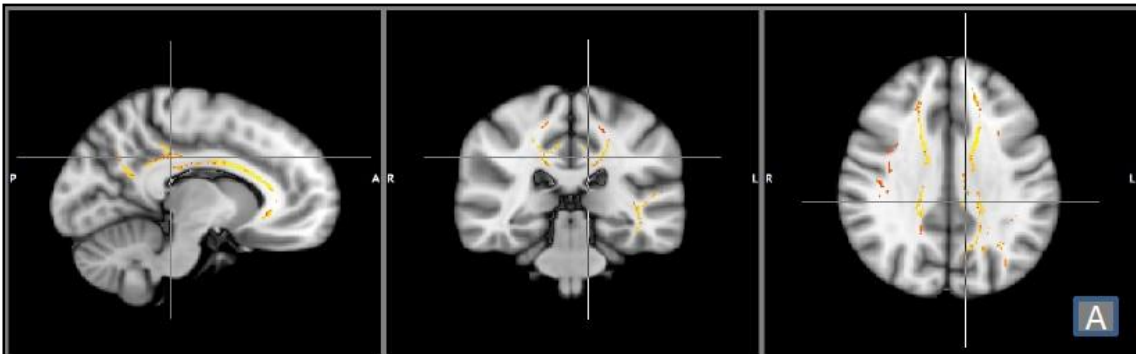


FIGURA 8.

CINGULO IZQUIERDO, PORCIÓN POSTERIOR.

Análisis de TBSS para las imágenes del tensor de difusión con el programa FSL de la Universidad de Oxford.

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en el fascículo del cíngulo izquierdo, porción posterior, en el plano sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22), $p < 0.007$, t-test.

En la **gráfica 7** se muestran los valores individuales de anisotropía fraccional en la región descrita, así como la media de cada grupo.

Los valores de anisotropía fraccional en dicha región no se correlacionaron significativamente con las medidas cognitivas.

Anexo 2. Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA

PROCOLO INNN

58-11

“ANISOTROPIA FRACCIONAL EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR DE INICIO TARDIO”



INVITACION A PARTICIPAR

Si usted ha sido invitado a participar en este estudio, seguramente tiene el diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo 1 de inicio tardío, Episodio depresivo mayor o Episodio Maníaco, de presentación posterior a los 40 años de edad.

El objetivo de este estudio, es encontrar las relaciones neuroanatómicas asociadas a los síntomas de su trastorno, para poder comprender mejor su enfermedad y en un futuro conocer el mejor tratamiento posible.

El que usted decida participar en el estudio no significa que recibirá medicamentos nuevos o no usados antes, ni será expuesto a ningún procedimiento incómodo o peligroso. Usted continuará con el tratamiento indicado por su médico, con la finalidad de evitar nuevos episodios, o recuperarse del actual; sin embargo aportará información científica relevante para el conocimiento de su enfermedad.

Antes de decidir participar nos gustaría que aclarara todas sus dudas con los responsables del estudio, con el fin de que se sienta tranquilo y seguro de que no corre ningún riesgo.

PROCEDIMIENTOS A REALIZARSE

Se realizará una entrevista psiquiátrica diagnóstica, dirigida a determinar su estado actual, su diagnóstico más probable y el curso del padecimiento que experimenta. Los datos que nos aporte serán de mucha utilidad, tanto detalles de su enfermedad, episodios previos así como hospitalizaciones que haya cursado. La entrevista incluye preguntas para conocer el historial psiquiátrico y de enfermedades cronicodegenerativas (diabetes, hipertensión, síndrome metabólico) que han posean miembros de su familia.

Se le realizarán pruebas neuropsicológicas, para determinar los rubros mentales que se encuentran alterados en el estado que se encuentre, o el estado de sus funciones mentales, mientras se encuentra libre de síntomas. Esta evaluación nos permitirá asociar su enfermedad con el estado mental que le permite realizar sus actividades diarias.

Se aplicarán escalas clínicas, esto es, se le realizarán una serie de preguntas, así como se le pedirá que complete algunos cuestionarios por su parte. El médico que se aproxime a usted, se encuentra entrenado para realizarlo. Esto se realizará en tres diferentes puntos del curso de la investigación, nos dará información importante sobre la evolución de su enfermedad y su estado general, siendo siempre la prioridad que usted sea tratado por un médico competente y reciba la información pertinente de los hallazgos.

Se realizará una imagen por resonancia magnética, un estudio radiológico donde usted tiene que permanecer recostado en un resonador, por un tiempo aproximado de 30 a 60 minutos. La resonancia se realizará sin anestesia ni contraste, lo cual evitará reacciones adversas de ningún tipo. Este procedimiento se realiza en este hospital y no cuenta como un gasto extra para usted o su familia.

Se le solicitará una muestra de sangre para tomar en cuenta los lípidos que circulan en su sangre, así como hemoglobina glucosilada, que nos sirve para conocer el nivel de glicemia en los últimos 3 meses en su organismo. Se medirá su perímetro abdominal, en búsqueda de factores de riesgo para el desarrollo de un síndrome metabólico.

Usted puede decidir no seguir participando si así lo desea en el momento que quiera, sin que esto afecte su atención dentro del hospital y sin que esto signifique que ya no recibirá tratamiento para la depresión.

EFFECTOS INDESEABLES Y RIESGOS

No recibirá ningún tipo de tratamiento nuevo. Su médico tratante estará informado acerca de su estado de salud. Su tratamiento farmacológico continuará a cargo del mismo. El resto de los procedimientos no incluye aplicación de anestésicos o medios de contraste que puedan poner causar reacciones adversas.

Los investigadores estamos dispuestos a ayudarlo y esclarecer sus dudas.

BENEFICIOS PARA LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Al ingresar al estudio usted estará ayudándonos a investigar las raíces neurobiológicas de su padecimiento. Investigaremos su estado metabólico general, así como daremos un seguimiento estrecho a su enfermedad de base. Todo de la mano con su médico tratante, lo cual se verá reflejado en una mejor atención, realizando un estudio de imagen de alta calidad que ayudará a encontrar el mejor tratamiento posible para su persona.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos generados durante este estudio serán confidenciales y en ningún momento se revelará su identidad a personas ajenas a la investigación, es decir, sólo los investigadores tendrán acceso a los datos generados durante el estudio.

Para cualquier duda o aclaración necesaria con respecto al estudio o los procedimientos del mismo, tenga la confianza de contactar al responsable de la investigación, Dr. Jesús Ramírez Bermúdez, Jefe del servicio de Psiquiatría (55-56-06-48-50), Dra. Cecilia Berlanga Flores, Residente de 3er año del servicio de Psiquiatría (04455-36-71-32-48), Dr. Rodrigo Pérez Esparza, Residente de 1er año del servicio de Psiquiatría (04455-32-39-90-81).



CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO INNN

58-11

“ANISOTROPIA FRACCIONAL EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR DE INICIO TARDIO”

AUTORIZACION

Yo, _____, declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio titulado “Anisotropía fraccional en pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío”, que se realiza en esta institución cuyos objetivos, procedimientos y riesgos ya conozco. Declaro libre y voluntariamente aceptar realización de Resonancia Magnética Transcraneal, en el área de Neuroimagen de este instituto, en el resonador de 3T, sin anestesia ni contraste intravenoso; aceptó me realicen toma de muestra sanguínea para realizar medición de perfil de lípidos y hemoglobina glucosilada.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee, sin con esto alterar la atención que a mí se me otorga. Sé que puedo solicitar información adicional de los riesgos y beneficios de mi participación.

Firma y Nombre del paciente

Nombre y firma del Testigo
No relacionado a paciente/investigador

Firma y Nombre del representante legal
o Familiar

Nombre y firma del Investigador
o Evaluador

México, D.F., a ____ de ____ de 20__

Anexo 3. Tablas estadísticas.

Tabla A-1		Distribución chi cuadrada (χ^2)									
Grados de libertad	Área a la derecha del valor crítico										
	0.995	0.99	0.975	0.95	0.90	0.10	0.05	0.025	0.01	0.005	
1	—	—	0.001	0.004	0.016	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879	
2	0.010	0.020	0.051	0.103	0.211	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597	
3	0.072	0.115	0.216	0.352	0.584	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838	
4	0.207	0.297	0.484	0.711	1.064	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860	
5	0.412	0.554	0.831	1.145	1.610	9.236	11.071	12.833	15.086	16.750	
6	0.676	0.872	1.237	1.635	2.204	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548	
7	0.989	1.239	1.690	2.167	2.833	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278	
8	1.344	1.646	2.180	2.733	3.490	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955	
9	1.735	2.088	2.700	3.325	4.168	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589	
10	2.156	2.558	3.247	3.940	4.865	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188	
11	2.603	3.053	3.816	4.575	5.578	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757	
12	3.074	3.571	4.404	5.226	6.304	18.549	21.026	23.337	26.217	28.299	
13	3.565	4.107	5.009	5.892	7.042	19.812	22.362	24.736	27.688	29.819	
14	4.075	4.660	5.629	6.571	7.790	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319	
15	4.601	5.229	6.262	7.261	8.547	22.307	24.996	27.488	30.578	32.801	
16	5.142	5.812	6.908	7.962	9.312	23.542	26.296	28.845	32.000	34.267	
17	5.697	6.408	7.564	8.672	10.085	24.769	27.587	30.191	33.409	35.718	
18	6.265	7.015	8.231	9.390	10.865	25.989	28.869	31.526	34.805	37.156	
19	6.844	7.633	8.907	10.117	11.651	27.204	30.144	32.852	36.191	38.582	
20	7.434	8.260	9.591	10.851	12.443	28.412	31.410	34.170	37.566	39.997	
21	8.034	8.897	10.283	11.591	13.240	29.615	32.671	35.479	38.932	41.401	
22	8.643	9.542	10.982	12.338	14.042	30.813	33.924	36.781	40.289	42.796	
23	9.260	10.196	11.689	13.091	14.848	32.007	35.172	38.076	41.638	44.181	
24	9.886	10.856	12.401	13.848	15.659	33.196	36.415	39.364	42.980	45.559	
25	10.520	11.524	13.120	14.611	16.473	34.382	37.652	40.646	44.314	46.928	
26	11.160	12.198	13.844	15.379	17.292	35.563	38.885	41.923	45.642	48.290	
27	11.808	12.879	14.573	16.151	18.114	36.741	40.113	43.194	46.963	49.645	
28	12.461	13.565	15.308	16.928	18.939	37.916	41.337	44.461	48.278	50.993	
29	13.121	14.257	16.047	17.708	19.768	39.087	42.557	45.722	49.588	52.336	
30	13.787	14.954	16.791	18.493	20.599	40.256	43.773	46.979	50.892	53.672	
40	20.707	22.164	24.433	26.509	29.051	51.805	55.758	59.342	63.691	66.766	
50	27.991	29.707	32.357	34.764	37.689	63.167	67.505	71.420	76.154	79.490	
60	35.534	37.485	40.482	43.188	46.459	74.397	79.082	83.298	88.379	91.952	
70	43.275	45.442	48.758	51.739	55.329	85.527	90.531	95.023	100.425	104.215	
80	51.172	53.540	57.153	60.391	64.278	96.578	101.879	106.629	112.329	116.321	
90	59.196	61.754	65.647	69.126	73.291	107.565	113.145	118.136	124.116	128.299	
100	67.328	70.065	74.222	77.929	82.358	118.498	124.342	129.561	135.807	140.169	

De Donald B. Owen, *Handbook of Statistical Tables*, © 1962 Addison-Wesley Publishing Co., Reading, MA. Reimpreso bajo permiso del editor.

Grados de libertad

- $n - 1$ para intervalos de confianza o pruebas de hipótesis con desviación estándar o varianza
- $k - 1$ para experimentos multinomiales o bondad de ajuste con k categorías
- $(r - 1)(c - 1)$ para tablas de contingencia con r renglones y c columnas
- $k - 1$ para la prueba de Kruskal-Wallis con k muestras

Tabla A-2

Valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson r

n	$\alpha = .05$	$\alpha = .01$
4	.950	.999
5	.878	.959
6	.811	.917
7	.754	.875
8	.707	.834
9	.666	.798
10	.632	.765
11	.602	.735
12	.576	.708
13	.553	.684
14	.532	.661
15	.514	.641
16	.497	.623
17	.482	.606
18	.468	.590
19	.456	.575
20	.444	.561
25	.396	.505
30	.361	.463
35	.335	.430
40	.312	.402
45	.294	.378
50	.279	.361
60	.254	.330
70	.236	.305
80	.220	.286
90	.207	.269
100	.196	.256

NOTA: Para probar $H_0: \rho = 0$ contra $H_1: \rho \neq 0$, rechace H_0 si el valor absoluto de r es mayor que el valor crítico en la tabla.

REFERENCIAS

-
- ¹ Triola, Mario F. Estadística. Novena ed. Pearson educación. México 2004. ISBN: 970-26-0519-9.
- ² Hoffman M. *The human frontal lobes and frontal network systems: An evolutionary, clinical and treatment perspective*. Neurology.2013.
- ³ Barton RA, Aggleton JP, Grenyer R. *Evolutionary Coherence of the Mammalian amygdala*. Proceedings of the Royal Society. 2003, Vol.270; 539-543.
- ⁴ Axer H et al. *Fiber anatomy of dorsal and ventral languajesteams*. Brain & Lenguaje 2012; article in press. . All rights reserved. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2012.04.015>
- ⁵ Schulman KI. *Neurologic co-morbidity and mania in old age*. Clin Neurosci 1997;4(1):37-40.
- ⁶ Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C. *White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location*. Neurology.2004. Vol.63-2:246-253.
- ⁷ Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os. *Meta-analysis of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives*. Psychol Med 2008; 38: 771-785.
- ⁸ Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher PP, Goswami U, Young AH, Ferrier IN et al. *A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder*. Journal of Affective Disorders. 2006; 93: 105-115.
- ⁹ Savitz J, Solms M, Ramesar R. *Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion*. Bipolar Disorders. 2005; 7:216-235.
- ¹⁰ Deckersbach T, Nierenberg AA, Kessler R et al. *RESEARCH: cognitive rehabilitation for bipolar disorder: an open trial for employed patients with residual depressive symptoms*. CNS NeurosciTherapeut 2010; 16: 298-307.
- ¹¹ Zanelli J, Reichenberg A, Morogan K et al. *Specific and generalized neuropsychological déficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations*. Am J Psychiatry 2010; 167: 78-85.
- ¹² Sajatovic M. Popli A. *Ten year use of hospital-based services in geriatric veterans with schizophrenia and bipolar disorders*. Psychiatr Serv.1996; 47:961-965.
- ¹³ Yassa R, Nair NPV, Iskandar H. *Late onset bipolar disorder*. Psychiatr Clin North Am. 1998; 11:117-131.
- ¹⁴ Young RC, Klerman GL. *Manía in late life: focus on age at onset*. Am J Psychiatry 1992;49:867-876.
- ¹⁵ George LK. *Social and economic factors related to psychiatric disorders in late life*. Textbook of Geriatric Psychiatry. 2nd edition. Ed. American Psychiatric Press. 1996, pp 129-153.
- ¹⁶ Kaplan HI, Sadock S. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 4th ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins. 1985.
- ¹⁷ Shulman K, Post F. *Bipolar affective disorder in old age*. Br J Psychiatry. 1980; 136:26-32
- ¹⁸ Henry C, Etain B. *New ways to classify bipolar disorders: going from categorical groups to symptom cluster or dimension*. Curr Psychiatry Rep 2010; 12:505-511.
- ¹⁹ Broadhead J, Jacoby R. *Mania in old age: a first prospective study*. Int J Geriatr Psychiatry. 1990; 5:215-222.
- ²⁰ Dhingra U, Rabins PV. *Mania in the elderly: a 5 to 7 year follow-up*. J Am Geriatr Soc.1991; 39:581-583.
- ²¹ Tohen M, Schulman KI, Satlin A. *First episode mania in late life*. Am J Psychiatry. 1994; 151:130-132
- ²² Hoblyn JC, Brooks JO. *Herbal supplements in older adults: consider interactions and adverse events that may result from supplement use*. Geriatrics. 2005;60:18,22-23.
- ²³ Shulman KI, Tohen M, Sarlin A, et al. *Mania compared with unipolar depression in old age*. Am J Psychiatry 1992; 149: 341-345
- ²⁴ Stone K. *Mania in the elderly*. Br J Psychiatry 1989; 155: 220-224
- ²⁵ Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C et al. *Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long term, follow up study*. J Affect Disord 2010; 121: 156-160.
- ²⁶ Mirchandani IC, Young RC. *Managment of mania in the elerly: an update*. Ann Clin Psychiatry. 1993; 5:67-77.
- ²⁷ DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado.
- ²⁸ Schneider LS, Dagerman KS. *Psychosis of Alzheimer's disease: clinical characteristics and history*. J Psychiatr Res. 2004. 38:105-111

-
- ²⁹ Martínez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno M. *Cognitive function across maniac or hypomaniac, depressed, and euthymic states in bipolar disorder*. Am J Psychiatry 2004; 161:262-270
- ³⁰ Rice DP, Miller LS. *The economic burden of affective disorders*. Br J Psychiatry 1995; 27:34-42.
- ³¹ Ganzini L, Millar SB, Walsh JR. *Drug induced mania in the elderly*. Drugs Aging. 1993. 3:428-435.
- ³² Berrios GE, Bakshi N. *Manic and depressive symptoms in the elderly: their relationship to treatment outcome, cognition and motor symptoms*. Psychopathology. 1991; 24:31-38.
- ³³ Kellner MB, Nether F. *A first episode of mania after age 80*. Can J Psychiatry. 1991; 36:607-608
- ³⁴ Jain VK. *Affective disturbance in hypothyroidism*. Br J Psychiatry. 1971; 119:279-280
- ³⁵ Chu SY, Wilson DS, Guay DR, Craft C. *Clarithromycin pharmacokinetics in healthy young and elderly volunteers*. J Clin Pharmacol 1992; 32:1045-1049
- ³⁶ Abouesh A, Hobbs WR: *Clarithromycin-induced mania (letter)*. Am J Psychiatry 1998; 155:1626
- ³⁷ Green MA, Halliwell RF. *Selective antagonism of GABA(A) receptor by ciprofloxacin and biphenylacetic acid*. Br J Pharmacol 1997; 122:584-590
- ³⁸ Deep CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste DV. *Bipolar disorder in middle-age and elderly adults: is age on-set important?* J Nerv Ment Dis 2004. 192:796-799
- ³⁹ Jain H, Young RC. *Antidepressants and late life mania, in 1998 Annual Meeting of the Society for Neuroscience Abstracts*. Washington DC, Society for Neuroscience, 1998.
- ⁴⁰ Young RC, Jain H, Kiesses DN, Meyers BS. *Antidepressant-associated mania in late life*. Int J Psychiatry 2003. 18:421-424
- ⁴¹ Lin PI, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, Zandi PP. *Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder*. Am J Psychiatry 2006, 163 (2):240-246.
- ⁴² Benedetti A, Scarpellini P, Casamassima F, Lattanzi L, *Bipolar disorder in late life: clinical characteristics in a sample of older adults admitted for manic episode*. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2008, 4:22
- ⁴³ Beigel A, Murphy DL, Bunney WE Jr. *Assesing clinical characteristics of the manic state*. Am J Psychiatry. 1971 Dec;128(6): 688-94.
- ⁴⁴ Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A, García M, Reinares M, Torrent M, Goikolea JM, Banús S, Salamero M. *Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la escala de Young*. Med Clin (Barc), 2002;119:366-371.
- ⁴⁵ Chow TW, Cummings JL. *Frontal subcortical circuits. "The Human Frontal Lobes"*. Ed. The Guilford Press, London, UK. 2nd Ed. 2009.
- ⁴⁶ Lichter DG, Cummings JL, *Frontal Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*. The Guilford Press, New York, NY, USA, 2001.
- ⁴⁷ Semendefen K, Armstrong E, Schleicher A, Zilles K, Van Hoesen GW. *Limbic frontal cortex in hominoids: a comparative study of area 13*. Am J of Physical Anthropology. 1998, Vol 106-2; 129-155.
- ⁴⁸ Torres IJ, Defreitas CM, Defreitas VG et al. *Relationship between cognitive functioning and 6 month clinical and functional outcome in patients with first maniac episode bipolar I disorder*. Psychol Med 2011; 41:971-982.
- ⁴⁹ Sanchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. *Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review*. Psychother Psychosom 2009; 78:285-297.
- ⁵⁰ Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. *Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications*. Bipolar Disord 2009; 11:113-125.
- ⁵¹ Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. *Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis*. Acta Psychiatr Scand Suppl 2007; 17-26
- ⁵² Harkavy-Fiedman JM, Keilp JG, Grunebaum MF et al. *Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically?* J Affect Disord 2006; 94:255-259.
- ⁵³ Hsiao YL, Wu YS, Wu JY et al. *Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder*. Bipolar Disord 2009; 11: 547-554.
- ⁵⁴ Torrent C, Martínez-Aran A, Daban C et al. *Cognitive impairment in bipolar II disorder*. Br J Psychiatry 2006; 189:254-259.
- ⁵⁵ Glahn DC, Bearden CE, Barguil M et al. *The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder*. Biol Psychiatry 2007; 62:910-916

-
- ⁵⁶ Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A et al. *Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group*. *Shizophr Bull* 2011; 37:78-83.
- ⁵⁷ Bora E, Vahip S, Akdeniz F et al. *The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients*. *Bipolar Disord* 2007; 9:468-477.
- ⁵⁸ Savitz J, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar R. *Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis*. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 243-251.
- ⁵⁹ Aminoff SR, Hellvin T, Lagerberg TV, Berg AO, Andreassen OA, Melle I. *Neurocognitive features in subgroups of bipolar disorder*. *Bipolar Disord* 2013; 15:272-283.
- ⁶⁰ Kessler RC, Akiskal HS, Ames M et al. *Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers*. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1561-1568
- ⁶¹ Romera I, Perez V, Menchon JM, et al. *Social and occupational functioning impairment in patients in partial versus complete remission of a major depressive disorder episode. A six-month prospective epidemiological study*. *Eur Psychiatry* 2010;25:58-65
- ⁶² Wells KB, Stewart A, Hays RD et al. *The functioning and wellbeing of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study*. *JAMA* 1989; 262:914-919
- ⁶³ Adolphs R. *The neurobiology of social cognition*. *Curr Opin Neurobiol* 2011;11:231-239
- ⁶⁴ Brothers L. *The social brain: a project for integrating primate behavior and neuropsychology in a new domain*. *Concepts Neurosci* 1990;1:27-51.
- ⁶⁵ Frith U, Frith CD. *Development and neurophysiology of mentalizing*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358: 469-473
- ⁶⁶ Adolphs R. *The social brain: the neural basis of social knowledge*. *Annu Rev Psychol* 2009;60:693-716
- ⁶⁷ McKinnon CN, Holshausen HO. *Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders*. *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37(3):154-169
- ⁶⁸ Sigfried NTM, Schouws MSc, Max LS, Hannie CC, Aartjan TFB. *Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients*. *J Affect Disorders* 2010; 125: 330-335.
- ⁶⁹ Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. *Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania*. *Stroke* 1995; 26:946-949.
- ⁷⁰ Gildengers et al. *The relationship of bipolar disorder lifetime duration and vascular burden to cognition in older adults*. *Bipolar Disord*. 2010; 12(8): 851-858.
- ⁷¹ Depp CA, Jeste DV. *Bipolar disorder in older adults: a critical review*. *Bipolar disorders*. 2004; 6:343-367.
- ⁷² Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P et al. *Cognitive impairment in early and late bipolar disorder*. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17:508-515.
- ⁷³ Steffens DC, Krishnan KRR. *Structural Neuroimaging and mood disorders: Recent findings, implications for classification and future directions*. *Biological Psychiatry*. 1998; 43: 705-712.
- ⁷⁴ Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. *Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults*. *J Am Geriatr Soc*. 2008.
- ⁷⁵ Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC. *Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002. Vol.72-2:217-220.
- ⁷⁶ Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T. *Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory*. *Brain*. 2005. Vol.128-9: 2034-2041
- ⁷⁷ Stuss DT, Guberman R, Nelson, Larochelle S. *The neuropsychology of paramedian thalamic infraction*. *Brain and cognition*. 1988; Vol.8-3:348-378
- ⁷⁸ Kiernan RJ, Mueller J, Langston JW, van Dyke C. *The neurobehavioral cognitive status examination: a brief but differentiated approach to cognitive assessment*. *Annals of Int Med*. 1987; Vol.107-4: 481-485
- ⁷⁹ Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. *The FAB: a frontal assessment battery at bedside*. *Neurology*. 2000; Vol.55.11:1621-1626
- ⁸⁰ Reynolds CR. *Comprehensive Trail Making Test*. 2002. Pro-Ed. Austin Tex, USA.
- ⁸¹ Salthouse TA. *What cognitive abilities are involved in trail-making performance?* *Intelligence*, 2011; 39(4): 222-232
- ⁸² Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL. *Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology*. Academic Press, Amsterdam, The Netherlands. 8th ed. 2012.
- ⁸³ Nestler, EJ, Hyman SE, Malenka. *Molecular Neuropharmacology: A foundation for clinical neurociencie*. McGraw Hill, New York, NY, USA. 2009.

-
- ⁸⁴ Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine V, Katz D. *Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location*. *Neuropsychologia*, 2001. Vol.39, 8:771-786.
- ⁸⁵ Bogousslavsky J, Regli F. *Anterior cerebral tuberculous obliterative arteritis*. *Neurology*.1990; Vol40-6:1005-1006.
- ⁸⁶ Berthier ML, Kulisevsky A, Gironell, Heras JA. *Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates*. *Neurology*.1996; Vol 47-2: 353-361.
- ⁸⁷ Berthier ML, Starkstein E, Robinson RG, Leiguarda R. *Limbic lesions in a patient with recurrent mania*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; Vol.2-2:235-236.
- ⁸⁸ Versace A, Thompson WK, Zhou D, Almeida JR, Hassel S, Klein CR et al. *Abnormal left and right amygdala-orbitofrontal cortical functional connectivity to emotional faces: state versus trait vulnerability markers of depression in bipolar disorder*. *Biol Psychiatry* 2010; 67:422-431.
- ⁸⁹ Chai XJ, Whitfield-Gabrieli S, Shinn AK, Gabriel JDE, Nieto Castañon A, McCarthy JM, Cohen BM, Öngür. *D Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizofrenia*. *Neuropsychopharmacology* 2001; 36:2009-20017
- ⁹⁰ Gilbert SJ, Spengler S, Simons JS, Steele JD, Lawrie SM, Frith CD et al. *Functional specialization within rostral prefrontal cortex(area 10): a meta-analysis*. *J Cogn Neurosci* 2006; 18:932-948
- ⁹¹ Trimble MR, Cummings JL. *A concise guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology*. 2nd Ed. APA Press, Washington.
- ⁹² Kurtz MM, Gerraty RT. *A Meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state*. *Neuropsychology*.2009; 23(5):551-562
- ⁹³ Taylor WD, MacFall JR, Gerig G, Krishnan RR. *Structural integrity of the uncinate fasciculus in geriatric depression: Relationship with age of onset*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3(5); 669-674.
- ⁹⁴ Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, et al. *Association fiber pathways of the brain: Parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography*. *Brain* 2007; 130(Pt 3), 630–653
- ⁹⁵ Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Gerhard S, Grant PE, Wedeen V et al. *MR connectomics: Principles and challenges*. *J Neurosci Meth*, 2010; 194(1): 34-45.
- ⁹⁶ Foland LC, Altshuler LL, Bookheimer SY, Eisenberger N, Townsend J, Thompson PM. *Evidence of deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania*. *Psychiatry Res* 2008; 162: 27-37.
- ⁹⁷ Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, et al. *Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking*. *Magn Reson Med* 2002. 47;215-223
- ⁹⁸ McIntosh, A.M., Maniega, S.M., Lymer, G.K., McKirdy, J., Hall, J., Sussmann, J.E., Bastin, M.E., Clayden, J.D., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M. *White matter tractography in bipolar disorder and schizophrenia*. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 1088–1092
- ⁹⁹ Rolheiser T, Stamatakis EA, Tyler LK. *Dynamic processing in the human language system: Synergy between the arcuate fascicle and extreme capsule* *J Neurosci* 2011; 31(47), 16969-16957
- ¹⁰⁰ Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. *Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain*. *NeuroImage*, 2002; 17(1): 77-94.
- ¹⁰¹ Seltzer B, Pandya DN. *Further observations on parieto-temporal connections in the rhesus monkey*. *Experimental Brain Research*, 1984; 55(2): 301-312.
- ¹⁰² Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, Jarvis K, Strakowski SM. *Evidence of white matter pathology in bipolar adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study*. *AM J Psychiatry* 2006; 163:322-324.
- ¹⁰³ Green MF, Cahill CM, Malhi GS. *The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder*. *J Affect Disord* 2007; 103:29-42
- ¹⁰⁴ Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. *A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder*. *Mol Psychiatry* 2008; 13(829): 833-857.
- ¹⁰⁵ Mesulam MM, Geula C. *Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase*. *J Comp Neurol* 1988; 275: 216-240.
- ¹⁰⁶ Öngür D, Price JL. *The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans*. *Cereb Cortex* 2000; 10:206-219

-
- ¹⁰⁷ Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. *The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings*. Mol Psychiatry 2005; 10:105-116
- ¹⁰⁸ Ahn KH, Lyoo IK, Lee HK, Song IC, Oh JS, Hwang J, Kwon J, Kim MJ, Kim M, Renshaw PF. *White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder*. Psychiatry Clin Neurosci 2004; 58:516-521
- ¹⁰⁹ Gulseren S, Gurcan M, Gulseren L, Gelal F, Erol A. *T2 hyperintensities in bipolar patients and their healthy siblings*. Arch Med Res 2006; 37:79-85
- ¹¹⁰ Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D, Macmillan IC, Goswami U, McAllister VL, Ferrier IN. *Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome*. Br J Psychiatry 2001; 158:1521-1524
- ¹¹¹ Zanetti MV, Schaufelberger MS, de Castro CC, Menezes PR, Scazufca M, McGuire PK, et al. *White matter hyperintensities in first-episode psychosis*. Br J Psychiatry 2008; 193:25-30
- ¹¹² Breeze JL, Hesdorffer DC, Hong X, Frazier JA, Renshaw PF. *Clinical significance of brain white matter hyperintensities in young adults with psychiatric illness*. Harv Rev Psychiatry 2003; 11:269-283
- ¹¹³ Lyoo IK, Lee HK, Jung JH, Noam GG, Renshaw PF. *White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders*. Compr Psychiatry 2002; 43:361-368
- ¹¹⁴ O'Brien JT, Firbank MJ, Krishnan MS, van Straaten EC, van der Flier WM, Petrovic K, Pantoni L, Simoni M, Erkinjuntti T, et al. *White matter hyperintensities rather than lacunar infarcts are associated with depressive symptoms in older people: the LADIS study*. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14:834-841
- ¹¹⁵ Takahashi K, Oshima A, Ida I, Kumano H, Yuuki N, Fukuda M, et al. *Relationship between age at onset and magnetic resonance image-defined hyperintensities in mood disorders*. J Psychiatric Res 2008; 42:443-450
- ¹¹⁶ Tamashiro JH, Zung S, Zanetti MV, de Castro CC, Vallada H, Busatto GF, de Toledo Ferraz Alves TC. *Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder*. Bipolar Disord 2008; 42:443-450
- ¹¹⁷ Lloyd AJ, Moore PB, Cousins DA, Thompson JM, McAllister VL, Hughes JH, et al. *White matter lesions in euthymic patients with bipolar disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavia 2009.
- ¹¹⁸ Regenold WT, Hisley KC, Phatak P, Marano CM, Obuchowski A, Lefkowitz DM, Sassan A, Ohri S, Phillips TL et al. *Relationship of cerebrospinal fluid glucose metabolites to MRI deep white matter hyperintensities and treatment resistance in bipolar disorder patients*. Bipolar Disord 2008;10:753-764
- ¹¹⁹ Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR. *A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder*. Neurosci Biobehav Rev 2010; 24(4): 533-554.
- ¹²⁰ Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ et al. *Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data*. Neuroimage 2006; 31:1487-1505
- ¹²¹ Zhu X, Wang Xm Xiao J, Zhong M, Liao J, Yao S. *Altered white matter integrity in first episode, treatment naïve young adults with major depressive disorder: a tract based spatial statistic study*. Brain Res 2011; 1369:223-229.
- ¹²² Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. *Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception*. Biol Psychiatry 2003; 54:504-514
- ¹²³ Houenou J, Wessa M, Douaud G, Leboyer M, Chanraud S, Perrin M, Poupon C, Martinot JL, Paillere-Martinot ML. *Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex*. Mol Psychiatry 2007; 12:1001-1010
- ¹²⁴ Highley JR, Walker MA, Esiri MM, Crow TJ, Harrison PJ. *Asymmetry of the uncinat fasciculus: a post mortem study of normal subjects and patients with schizophrenia*. Cereb Cortex 2002; 12:1218-1224
- ¹²⁵ Lagopoulos J, Hermens DF, Hatton, SN, Tobias-Webb J, Griffiths K, et al. *Microstructural White Matter Changes in the Corpus Callosum of Young People with Bipolar Disorder: A diffusion tensor imaging study*. PLoS ONE, 2013. 8(3): e59108. doi: 10.1371/journal.pone.0059108
- ¹²⁶ Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. *Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2001; 3:58-62.
- ¹²⁷ Kiesepa T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lonnqvist J. *High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins*. Am J Psychiatry. 2004; 16 1:1814-1821

-
- ¹²⁸ Delano-Wood L, Stricker NH, Sorg SF, Nation DA, Jak AJ, Woods SP, Libon DJ, Delis DC, Frank LR, Bondi MW. *Posterior cingulum white matter disruption and its associations with verbal memory and stroke risk in mild cognitive impairment*. J Alzheimers Dis. 2012. 29(3); 589-603.
- ¹²⁹ Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. *Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control*. Science. 2004. Feb 13;303 (5660): 1023-6.
- ¹³⁰ Carter, CS, van Veen V. *Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data*. Cogn Affect Behav Neurosci. 2007; 7 (4): 367-379..
- ¹³¹ Halak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, et al. *Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia*. Proc Natl Acad Sci USA, 2001. 98; 4746-4752
- ¹³² Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, et al. *Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder*. Lancet, 2003. 362; 798-805.
- ¹³³ Starkstein SE, Boston JD, Robinson RG. *Mechanism of mania after brain injury: twelve case reports and review of literature*. J Nerv Ment Dis. 1988;176:87-100
- ¹³⁴ Mazarini L, Colom F, Pacchiarotti I et al. *Psychotic versus non-psychotic bipolar II disorder*. J Affect Disord 2010; 126:55-60.
- ¹³⁵ Mendlewics S, Fieve R, Rainer J, Fleiss JL. *Manic depressive illness: a comparative study of patients with and without a family history*. Br J Psychiatry. 1972; 120:523-530.
- ¹³⁶ Schulman KI, Hermann N. *Bipolar disorder in old age*. Can Fam Pshysician. 1999. Vol 45: 1229-1237.