



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**DESCONEXIÓN ESTRUCTURAL Y DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN PACIENTES CON  
MANÍA DE INICIO TARDÍO**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**PRESENTA:**

**JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ**

Tutor: **CAMILO RÍOS CASTAÑEDA**. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Comité Tutor: **HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ**. Instituto Nacional de Medicina Genómica

Comité Tutor: **RAFAEL SALÍN PASCUAL**. Universidad Nacional Autónoma de México

**Ciudad Universitaria, Enero de 2016**



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.

# ÍNDICE

## **I. RESUMEN, 4**

## **II. ANTECEDENTES, 8**

- II.1. El concepto de manía, 9
- II.2. Edad de inicio de la manía, 10
- II.3. Manía de inicio tardío, 10
- II.4. Función cognoscitiva en manía de inicio tardío, 11
- II.5. Anormalidades de la sustancia blanca en manía de inicio tardío, 12
- II.6. Conectividad estructural, 14
- II.7. Conectividad estructural en pacientes con trastorno bipolar, 15
- II.8. Conectividad estructural en pacientes con manía de inicio tardío, 19

## **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, 21**

## **IV. JUSTIFICACIÓN, 23**

## **V. HIPÓTESIS, 26**

## **VI. OBJETIVOS, 29**

## **VII. METODOLOGÍA, 31**

- VII.1. Diseño de estudio, 32
- VII.2. Población y muestra, 32
  - VII.2.1. Población objetivo, 32
  - VII.2.2. Tipo de muestreo, 32
  - VII.2.3. Cálculo del tamaño muestral, 32
- VII.3. Criterios de selección, 34
  - VII.3.1. Criterios de inclusión, 34
  - VII.3.2. Criterios de exclusión, 34
- VII.4. Variables e instrumentos de medición, 35

- VII.4.1. Evaluaciones diagnósticas, 35
- VII.4.2. Evaluaciones clinimétricas, 35
- VII.4.3. Evaluaciones neuropsicológicas, 35
- VII.4.4. Variables de neuroimagen, 37
  - A. Adquisición de imágenes, 37
  - B. Procesamiento de imágenes de tensor de difusión, 38
  - C. Procesamiento de imágenes de FLAIR, 42
- VII.5. Procedimiento, 43
  - VII.5.1. Equipo de trabajo, 43
  - VII.5.2. Logística, 45
- VII.6. Análisis estadístico, 45
  - VII.6.1. Herramienta informática, 45
  - VII.6.2. Estadística descriptiva, 45
  - VII.6.3. Estadística inferencial, 46

## **VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS, 48**

## **IX. CONSIDERACIONES FINANCIERAS, 51**

## **X. RESULTADOS, 53**

- X.1. Reclutamiento y tamaño de muestra, 54
- X.2. Análisis comparativo de datos sociodemográficos, 54
- X.3. Análisis comparativo de antecedentes heredofamiliares, 56
- X.4. Análisis comparativo de factores de riesgo vascular, 56
- X.5. Comparación neurocognoscitiva entre casos y controles, 56
- X.6. Análisis de lesiones hiperintensas en la secuencia FLAIR, 58
  - X.6.1. Comparación entre grupos, 58
  - X.6.2. Análisis de correlación, 59
- X.7. Análisis comparativo de datos de anisotropía fraccional, 60
- X.8. Análisis de correlación entre datos de anisotropía fraccional y datos clínicos, 65
  - X.8.1. Correlaciones clínico-imagenológicas en la región del cuerpo calloso derecho, 66
  - X.8.2. Correlaciones clínico-imagenológicas en la región del cuerpo calloso izquierdo, 66

## **XI. DISCUSIÓN, 69**

XI.1. Los pacientes con manía de inicio tardío presentan diferencias neuropsicológicas en el desempeño de las funciones ejecutivas, 70

XI.2. Los pacientes con manía de inicio tardío muestran un incremento en la frecuencia de lesiones hiperintensas en la secuencia FLAIR, 72

XI.3. Los pacientes con manía de inicio tardío presentan deficiencias en la anisotropía fraccional: aproximación etiológica, 73

XI.4. Patrones de desconexión estructural en los pacientes con manía de inicio tardío, 74

XI.5. Limitaciones del estudio y prospectiva, 76

## **XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS, 78**

## **XIII. APÉNDICES, 87**

XIII.1. Publicaciones relacionadas con el presente trabajo de tesis, 87

XIII.2. Tesis de posgrado relacionadas con el presente trabajo de tesis, 88

XIII.3. Presentaciones en congresos relacionadas con el presente trabajo de tesis, 89

XIII.4. Reconocimientos científicos relacionados con el presente trabajo de tesis, 90

## I. RESUMEN

**I. ANTECEDENTES:** El trastorno bipolar se caracteriza por episodios afectivos en el espectro manía-depresión. El 90% de los casos inician antes de los 50 años de edad. Cuando el primer episodio de manía ocurre por arriba de esa edad, suelen observarse imágenes hiperintensas en la secuencia FLAIR de resonancia magnética. Sin embargo, se

desconoce si estas imágenes se asocian con la fisiopatología del cuadro clínico o si representan, alternativamente, características neurorradiológicas propias de la edad. Es probable que estas lesiones sean indicativas de una pérdida de integridad de la sustancia blanca, lo cual puede cuantificarse y localizarse con mayor precisión mediante la técnica de resonancia magnética nuclear conocida como imagenología por tensor de difusión. Mediante esta técnica pueden construirse mapas anatómicos de conectividad estructural.

**II. OBJETIVOS:** El objetivo principal fue determinar si los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío presentan anomalías de la conectividad estructural interhemisférica y fronto-límbica, a través de imagenología por resonancia magnética mediante la técnica de tensor de difusión, en comparación con sujetos control pareados por edad. Los objetivos secundarios incluyeron determinar si los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío presentan anomalías cognitivas de la función ejecutiva, así como un incremento de lesiones hiperintensas en la secuencia FLAIR, en comparación con sujetos control pareados por edad.

**III. MATERIALES Y MÉTODOS:** **1. Diseño.** Estudio observacional, prospectivo, de casos y controles. **2. Población y muestra.** La población objetivo consiste en pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío. Obtuvimos la muestra en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (Enero 2011-Julio 2013), mediante un muestreo no probabilístico, de casos consecutivos. **3. Criterios de selección.** Incluimos pacientes con un primer episodio de manía, de inicio > 50 años de edad (trastorno bipolar tipo I, de acuerdo con criterios DSM). Se emplearon criterios para manía, del CIE-10 y del sistema DSM. Incluimos controles sanos pareados por edad, sexo y escolaridad. **4. Adquisición de**

**imágenes.** Obtuvimos un total de 43 imágenes de tensor de difusión (spin echo EPI, TR: 10150 ms, TE: 84.1 ms); usamos gradientes de difusión en 25 direcciones no paralelas ( $b=800 \text{ s/mm}^2$ ). Así mismo, se realizaron imágenes volumétricas en sagital FLAIR CUBE (TR= 6200 ms, Tren de ecos= 160, grosor de corte= 2 mm, imágenes= 128).

**5. Análisis de imágenes.** Para el procesamiento estadístico de las imágenes de tensor de difusión, empleamos el sistema FSL, de la Universidad de Oxford, a través del programa TBSS (*Tract Based Spatial Statistics*). La localización de estructuras se realizó mediante el atlas de sustancia blanca de la Universidad John Hopkins. Las imágenes de FLAIR fueron evaluadas mediante un neurorradiólogo experto mediante una maniobra de cegamiento simple con respecto a la categoría diagnóstica.

**6. Mediciones clínicas.** Aplicamos dos evaluaciones de función ejecutiva: *Trail Making Test* y *Frontal Assessment Battery*, así como una medida de rastreo neuropsicológico general: Neurobehavioral Cognitive Status Examination (COGNISTAT). La severidad de los síntomas maníacos se evaluó mediante la escala *Young Mania Rating Scale*.

**7. Análisis estadístico.** Se realizó mediante estadística paramétrica, con el programa SPSS.

**IV. RESULTADOS:** Como puede observarse en la tabla 1, no encontramos diferencias significativas entre casos y controles con respecto a edad, sexo o escolaridad. Los pacientes mostraron deficiencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en tareas ejecutivas de programación motora y control inhibitorio, de acuerdo con la *Frontal Assessment Battery*. En el análisis de la secuencia FLAIR, encontramos un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) de lesiones hiperintensas en los pacientes con manía de inicio tardío, en comparación con el grupo control, en las siguientes regiones: 3er giro frontal derecho,

1er giro temporal izquierdo y 2º giro temporal izquierdo. La carga lesional total mostró una correlación inversa significativa con respecto a la función ejecutiva evaluada por la *Frontal Assessment Battery*. Encontramos deficiencias en la fracción de anisotropía ( $p < 0.05$ ) en las siguientes estructuras: a) cuerpo calloso (fórceps menor) derecho, b) cuerpo calloso (fórceps menor) izquierdo, c) fascículo uncinado derecho, d) fascículo uncinado izquierdo, e) cingulum izquierdo, f) cápsula externa izquierda. En la figura 1 se muestra el mapa anatómico de diferencias estadísticas, con énfasis en la región del cuerpo calloso (fórceps menor) izquierdo. En esta región la anisotropía fraccional se correlacionó significativamente (en forma directamente proporcional) con tareas de función ejecutiva (*Frontal Assessment Battery*).

**V. CONCLUSIONES:** El primer episodio maniaco de inicio tardío se asocia a una falla neurocognoscitiva en funciones ejecutivas prefrontales, en particular control inhibitorio y programación motora, así como a desconexión de redes neurales interhemisféricas y fronto-límbicas.

## II. ANTECEDENTES

**II.1. El concepto de manía.** La manía es un concepto médico formulado desde la antigüedad, ya que aparece en el *Corpus Hippocraticum*, desarrollado en Grecia y fechado entre los años 450-350 A.C. (Ramos de Viesca MB, 1999). Desde el siglo XIX la manía es concebida como un síndrome psiquiátrico caracterizado por graves alteraciones del estado

mental y el comportamiento, que aparece generalmente en el curso de la psicosis maniaco-depresiva o trastorno bipolar, como se le conoce actualmente. De acuerdo con el Diccionario Psiquiátrico de Campbell (Campbell RJ, 2009), la manía "se caracteriza por un estado de ánimo eufórico o de elación, aunque inestable; aumento en la actividad psicomotriz, inquietud y agitación; y aumento en el número de ideas y en la velocidad del pensamiento y el habla, que en las formas graves conduce a la fuga de ideas, frecuentemente con un sentido de grandiosidad." En las clasificaciones actuales de los trastornos mentales, generadas por la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-V) y por la Organización Mundial de la Salud (CIE-10), la manía se considera una fase clínica del trastorno bipolar tipo I, bajo la nomenclatura "episodio maniaco", aunque también se admite que la manía puede deberse a enfermedades neurológicas o sistémicas, o bien al efecto de fármacos (APA, 2013; WHO, 1992). En el DSM-V se menciona que la lista de enfermedades que pueden causar manía "nunca está completa", pero que las entidades mejor conocidas son la enfermedad de Cushing, la esclerosis múltiple, el infarto cerebral o el traumatismo craneoencefálico (APA, 2013).

**II.2. Edad de inicio de la manía.** Es bien sabido que la mayoría de los pacientes con estados maniacos presentarán su primer episodio a partir de la adolescencia y antes de la quinta década de la vida; al parecer hay dos picos principales de incidencia, uno de ellos entre los 15 y los 19 años, y el segundo, más grande, entre los 20 y los 30 años (Goodwin FK et al, 1990). La mediana de inicio es a los 18 años, de acuerdo con un estudio epidemiológico de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Weissman MM et al, 1998). La

mayoría de los pacientes con manía serán diagnosticados como portadores de un trastorno bipolar, y el 90% de los pacientes con ese diagnóstico tendrá manifestaciones clínicas evidentes antes de cumplir 50 años de edad (Clayton PJ, 1983).

**II.3. Manía de inicio tardío.** En las últimas décadas se ha identificado un subgrupo de pacientes que presentan un primer episodio de manía en forma tardía, asociado frecuentemente a enfermedades neurológicas (Tohen M et al, 1994). En una muestra de 277 sujetos, encontraron que el grupo de pacientes sin historia familiar de antecedentes psiquiátricos, contenía un número significativamente mayor de sujetos con un primer episodio maniaco a partir de los 50 años ( $p=0.007$ ), lo cual sugiere una etiología diferente en este subgrupo, con menor agregación familiar (Moorhead SR et al, 2003). De acuerdo con un estudio de revisión crítica donde se incluyeron 61 estudios de epidemiología clínica, el trastorno bipolar se hace menos común con la edad, representa el 8 a 10% de admisiones psiquiátricas en adultos mayores, y en el subgrupo de inicio tardío hay una probable asociación con factores neurológicos y con menor respuesta al tratamiento (Depp CA et al, 2004). Es probable que este subgrupo sea heterogéneo desde la perspectiva etiológica (Tohen M et al, 1994). Entre las entidades neurológicas que se han propuesto como posibles sustratos etiológicos se encuentran las enfermedades neurodegenerativas, en particular la variante conductual de la demencia frontotemporal (Arciniegas DB, 2006) y la enfermedad cerebrovascular (Tohen M et al, 1994; Tamashiro JH et al, 2008). La fisiopatología de los estados maníacos de inicio tardío es un asunto bajo investigación. Con frecuencia, estos sujetos presentan imágenes hiperintensas en la sustancia blanca, en

estudios de resonancia magnética nuclear, cuando se observan las secuencias de T2 y FLAIR (por las siglas en inglés, *Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery*). No está claro si estas imágenes corresponden a cambios esperados para la edad o a lesiones vasculares de pequeño vaso, o incluso a otros procesos (inflamatorios o degenerativos). Un estudio realizado en Brasil, comparando sujetos con trastorno bipolar de inicio tardío, sujetos con trastorno bipolar de inicio temprano y controles sanos (pareados por edad), encontró que los sujetos cuyo primer episodio de manía ocurre en la tercera edad presentan un índice más severo de imágenes hiperintensas en la sustancia blanca en las regiones frontal y parietal, así como en los ganglios basales, lo cual apoya la hipótesis de que el advenimiento del síndrome maniaco es favorecido por la desconexión estructural y funcional de circuitos frontosubcorticales (Mega MS 1994).

**II.4. Función cognoscitiva en manía de inicio tardío.** Hay pocos estudios neuropsicológicos en adultos con manía de inicio tardío. En general, se han encontrado deficiencias en velocidad de procesamiento, memoria verbal y funciones ejecutivas (Martino DJ et al, 2008; Gildingers AG et al, 2007), lo cual se correlaciona con el funcionamiento global, principalmente en las actividades instrumentales en la vida diaria (Gildingers AG et al, 2007). Estos hallazgos son compatibles con las observaciones neuropsicológicas realizadas en sujetos con trastorno bipolar de inicio temprano, a saber:

- 1) El control inhibitorio es una función ejecutiva que se ha reportado alterada frecuentemente en los pacientes crónicos con trastorno bipolar y en sus familiares no

afectados, incluso ha llegado a considerarse un endofenotipo cognitivo de la enfermedad (Bora E et al, 2008). Las fallas en el control inhibitorio se encuentran bien documentadas no solamente en pacientes con trastorno bipolar, sino que también se han encontrado en sus familiares, por lo cual se ha propuesto que esta alteración represente un endofenotipo cognoscitivo para el trastorno (Bora E et al, 2008), asociado a disfunción de la corteza prefrontal ventrolateral (Frangou S et al, 2005).

2) Hay extensa documentación acerca de las fallas de atención, memoria de trabajo y fluidez verbal, así como de otros procesos ejecutivos (Kurtz MM et al, 2009; Mann-Wrobel MS et al, 2011; Robinson LJ et al, 2006; Torres IJ et al, 2007), en un rango de funcionamiento inferior al esperado para la edad (Dickerson F et al, 2004; Martinez-Aran A et al, 2004; Martino DJ et al, 2008), lo cual se ha confirmado aún en estudios longitudinales (Bonnin CM et al, 2010; Martino DJ et al, 2009; Tabares-Seisdedos R et al, 2008).

**II.5. Anormalidades de sustancia blanca en pacientes con manía de inicio tardío y trastorno bipolar de inicio temprano.** Hay pocos estudios de neuroimagen realizados en pacientes con manía de inicio tardío. Un estudio con 52 pacientes con trastornos afectivos y 14 controles mostró que los pacientes con trastornos afectivos de inicio tardío presentan más lesiones hiperintensas de sustancia blanca que los pacientes con trastornos afectivos de inicio temprano, así como en comparación con los sujetos control. Las localizaciones de lesión más significativas fueron los lóbulos frontales y la región parietooccipital izquierda (Takahashi K et al, 2008). Un estudio realizado en Brasil comparó 10 pacientes con

trastorno bipolar de inicio tardío, 49 pacientes con trastorno bipolar de inicio temprano, y 24 sujetos control; los pacientes de inicio tardío mostraron un mayor número de lesiones en la sustancia blanca profunda del lóbulo parietal, y en los ganglios basales, en comparación con los otros grupos (Tamashiro JH et al, 2008).

Un metaanálisis (Beyer JL et al, 2009) que incluyó 27 estudios mostró que los pacientes adultos con diagnóstico de trastorno bipolar (de inicio temprano) tienen mayor probabilidad de presentar lesiones hiperintensas en la sustancia blanca profunda (OR 3.2, IC 95% 2.2 – 4.5). En población pediátrica, un estudio de metaanálisis reunió 17 estudios de neuroimagen en pacientes con trastorno bipolar, mostró que tenían una frecuencia incrementada de hiperintensidades de sustancia blanca profundas y reducción en el volumen del cuerpo calloso (Serafini G1 et al, 2014). En pacientes adultos con manía de inicio temprano, hay así mismo un número aumentado de lesiones hiperintensas de sustancia blanca, en comparación con sujetos control (Kieseppä T et al, 2014), particularmente en pacientes bipolares que cursan con síntomas psicóticos, es decir, alucinaciones e ideas delirantes (Tighe SK et al, 2012). Al parecer las lesiones pueden ser más frecuentes en la sustancia blanca frontal (Lloyd AJ et al, 2009). Estas lesiones son más frecuentes en pacientes con trastorno bipolar, en comparación con pacientes con trastorno depresivo mayor unipolar (Kempton MJ et al, 2011), y podrían ser un factor de mal pronóstico (Serafini G et al, 2010), aunque podrían aminorarse con el uso de litio (Macritchie KA et al, 2010).

**II.6. Conectividad estructural.** El concepto de los síndromes de desconexión ha sido una idea clave en el desarrollo de la neuropsiquiatría y la neurología conductual (Catani M et al, 2008). Implica la existencia de módulos especializados que requieren comunicarse mediante señales neuroquímicas para integrar información y optimizar procesos funcionales a través de circuitos reverberantes. Las neurociencias contemporáneas han dado una gran atención a las estructuras que hacen posible la conectividad intermodular, y uno de los proyectos científicos centrales del comienzo del siglo XXI es el estudio del conectoma humano, el cual ofrece grandes oportunidades para el entendimiento científico de las funciones mentales, así como de los trastornos mentales y del comportamiento, ya que estos se asocian frecuentemente a patrones patológicos de pérdida de conectividad (Buckholtz JW et al, 2012).

La conectividad estructural puede estudiarse en forma válida y confiable a través de imagenología por resonancia magnética, mediante la técnica de tensor de difusión, la cual es un método no invasivo capaz de detectar cambios sutiles en la integridad de la sustancia blanca del sistema nervioso central, para lo cual se emplea la cuantificación de la anisotropía fraccional (Versace A et al, 2008). La fracción de anisotropía es una medida cuantitativa de la difusión de las moléculas de agua en una región de interés; en un medio acuoso, las moléculas tienen un movimiento aleatorio y similar en todas direcciones (isotrópico), mientras que dentro de un tracto de sustancia blanca su movimiento está restringido por las paredes celulares, pero esto no sucede en forma uniforme, ya que hay una tendencia de las moléculas de agua a moverse en el sentido longitudinal en que

progresan los axones que conforman el tracto. Esto significa que el movimiento no es igual en todas direcciones (es decir, es un movimiento anisotrópico). La anisotropía fraccional tiene valores ubicados entre el 0 (el valor es completamente isotrópico) y el 1 (el movimiento es completamente anisotrópico). El análisis informático de imágenes permite determinar los valores promedio de anisotropía fraccional en un sistema de coordenadas, para compararlos entre un grupo de pacientes y un grupo de sujetos control.

**II.7. Conectividad estructural en pacientes con trastorno bipolar.** Desconocemos la existencia de estudios previos de conectividad estructural en pacientes con manía de inicio tardío, por lo cual exponemos a continuación los antecedentes relacionados con investigaciones de anisotropía fraccional en pacientes con trastorno afectivo bipolar de inicio temprano. En la tabla se resumen los hallazgos más importantes de estos reportes.

Como puede observarse en la tabla 1, con excepción de los estudios de Yurgelun-Todd et al (2007) –un estudio pionero con un tamaño de muestra insuficiente- la mayoría de los estudios indican una deficiencia en la anisotropía fraccional en los pacientes con trastorno bipolar. Las regiones afectadas en forma más consistente entre los diferentes estudios son las siguientes: cuerpo caloso, cíngulo anterior, lóbulos frontales.

**TABLA 1. ESTUDIOS DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL EN PACIENTES CON TAB DE INICIO TEMPRANO.**

Autores y año	Población y muestra	Hallazgos principales
Adler et al, 2004	9 pacientes con TAB 9 controles sanos	La FA de los ROI a 25 y 30 mm por arriba de la comisura anterior se encontraba significativamente reducida en pacientes con desorden bipolar.

Yurgelun-Todd et al, 2007	11 pacientes con TAB tipo I 10 controles sanos	Los pacientes bipolares presentaron valores significativamente altos de fracción de anisotropía en la rodilla del cuerpo caloso comparado con los sujetos controles.
Bruno et al, 2008	36 pacientes con TAB 28 controles sanos	Los pacientes con TAB mostraron valores inferiores en la FA en las regiones temporal media y occipital media.
Wang et al, 2008 (a)	33 pacientes con TAB 40 controles sanos	Los pacientes con TAB mostraron deficiencias en la FA del cuerpo caloso, a nivel de la rodilla y las regiones anterior y media del cuerpo.
Wang et al, 2008 (b)	42 pacientes con TAB 42 controles sanos	FA significativamente decreciente en el cíngulo anterior en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo sano
Versace A et al, 2008	31 pacientes con TAB I 25 controles sanos	FA significativamente reducida en el fascículo uncinado derecho y en la radiación talámica anterior derecha, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Kafantaris et al, 2009	26 adolescentes con TAB I 26 controles sanos	FA significativamente reducida en la región orbitaria del lóbulo frontal derecho, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Sussman JE et al, 2009	42 pacientes con TAB 38 controles	FA significativamente reducida en el brazo anterior de la cápsula interna, radiación talámica anterior y en el fascículo uncinado, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Jia-Xiu Liu et al, 2010	14 pacientes con TAB I 13 pacientes con TAB II 21 controles sanos	Los pacientes con TAB (ambos subtipos) presentaron déficit en fibras a nivel del tálamo, cíngulo anterior y áreas frontales inferiores. El desempeño en memoria de trabajo se correlacionó con los valores de FA en el cíngulo subgenual en ambos subtipos de TAB.
Lin F et al, 2011	18 pacientes con TAB 16 controles sanos	FA significativamente reducida en la radiación talámica anterior y el fascículo uncinado, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Cui L et al, 2011	18 pacientes con manía 30 controles sanos	FA significativamente reducida en la corona radiada en forma bilateral, y en la radiación talámica anterior derecha en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Ambrosi E et al, 2013	20 pacientes con TAB II 21 controles sanos	FA significativamente reducida en "todos los tractos mayores de sustancia blanca, incluyendo fibras de asociación cortico-corticales", en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Emsell L et al, 2013	35 pacientes con TAB 43 controles sanos	FA significativamente reducida en el cuerpo caloso, el cíngulo posterior, y la sustancia blanca prefrontal, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Linke J et al, 2013	19 pacientes con TAB 19 controles sanos	FA significativamente reducida en el brazo anterior de la cápsula interna y el fascículo uncinado derecho, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Barysheva M et al, 2013	23 pacientes con TAB I 19 controles sanos	FA significativamente reducida en el cuerpo caloso y en fibras de asociación talámicas y corticales, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Emsell L et al, 2013	19 pacientes con TAB 21 familiares de primer grado 18 controles sanos	FA significativamente reducida en el cíngulo, el esplenio del cuerpo caloso, el fascículo longitudinal superior y el fascículo longitudinal inferior, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.

Li J et al, 2014	16 pacientes con TAB 24 controles sanos	FA significativamente reducida en el cuerpo caloso, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
------------------	--	--

Abreviaturas: FA: Fracción de anisotropía; ROI: Región de interés, por las siglas en inglés, Region-of-interest; TAB (Trastorno afectivo bipolar); YMRS (Escala de manía de Young).

La tabla 2, dedicada a pacientes pediátricos con trastorno bipolar, muestra tendencias similares a la tabla 1. Las estructuras de sustancia blanca predominantemente reportadas como deficientes en términos de anisotropía fraccional son las siguientes: el el cuerpo caloso (en tres estudios), la corona radiada anterior (en dos estudios), y la región orbitaria del lóbulo frontal derecho, el giro del cíngulo posterior izquierdo, la comisura blanca anterior, y cíngulo anterior derecho (cada una de estas estructuras fue reportada en un estudio).

**TABLA 2. ESTUDIOS DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TAB DE INICIO TEMPRANO.**

Autores y año	Población y muestra	Hallazgos principales
Pavuluri MN et al, 2009	13 niños y adolescentes con TAB 15 controles sanos	FA significativamente reducida en la corona radiada anterior, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Kafantaris et al, 2009	26 adolescentes con TAB I 26 controles sanos	FA significativamente reducida en la región orbitaria del lóbulo frontal derecho, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Barnea-Goraly N et al, 2009	21 adolescentes con TAB 18 controles sanos	FA significativamente reducida en el fornix, el giro del cíngulo posterior izquierdo, el cuerpo caloso, y en la corona radiada en forma bilateral, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Gönenç A et al, 2010	21 adolescentes con TAB 16 controles sanos	FA significativamente reducida en hemisferio izquierdo en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Haller S et al, 2011	19 adultos mayores con TAB 47 controles sanos	FA significativamente reducida en la porción ventral del cuerpo caloso, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Saxena K et al, 2012	10 niños y adolescentes con TAB 10 controles sanos	FA significativamente reducida en el cuerpo caloso y la comisura blanca anterior, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Gao W et al, 2013	18 niños y adolescentes con TAB 18 controles sanos	FA significativamente reducida en el cíngulo anterior derecho en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.

Abreviaturas: FA: Fracción de anisotropía; ROI: Región de interés, por las siglas en inglés, Region-of-interest; TAB (Trastorno afectivo bipolar); YMRS (Escala de manía de Young).

La tabla 3 está dedicada a pacientes que cursan con un primer episodio maniaco. Solamente encontramos dos estudios. En ambos casos se confirma una deficiencia de anisotropía fraccional en los pacientes portadores de manía, en las siguientes estructuras: sustancia blanca frontal anterior izquierda, radiación talámica posterior derecha, cíngulo izquierdo, y corona radiada posterior izquierda.

**TABLA 3. ESTUDIOS DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL EN PACIENTES QUE CURSAN CON UN PRIMER EPISODIO MANIACO**

Autores y año	Población y muestra	Hallazgos principales
Chan WY et al, 2010	16 pacientes con primer episodio maniaco 16 controles sanos	FA significativamente reducida en sustancia blanca frontal anterior izquierda, radiación talámica posterior derecha, cíngulo izquierdo, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.
Chen Z et al, 2012	18 pacientes con primer episodio maniaco 27 controles sanos	FA significativamente reducida en la corona radiada posterior izquierda en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.

Abreviaturas: FA: Fracción de anisotropía; ROI: Región de interés, por las siglas en inglés, Region-of-interest; TAB (Trastorno afectivo bipolar); YMRS (Escala de manía de Young).

La tabla 4 está dedicada a adultos mayores, está compuesta solamente por un renglón, ya que hemos encontrado únicamente un estudio realizado con anisotropía fraccional en este grupo etéreo, el cual mostró deficiencias de anisotropía fraccional en el cuerpo calloso. Ahora bien, este estudio, publicado por Haller S et al, en 2011, incluyó 19 adultos mayores con trastorno bipolar de inicio temprano, a diferencia de nuestro trabajo, el cual se dedica a los pacientes con inicio tardío. No encontramos antecedentes directos de estudios de anisotropía fraccional en pacientes con TAB de inicio tardío.

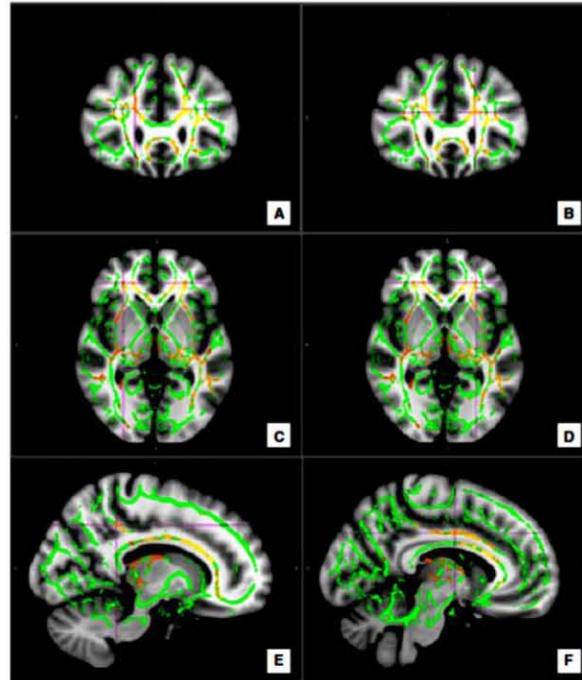
**TABLA 4. ESTUDIOS DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL EN ADULTOS MAYORES CON TAB DE INICIO TEMPRANO.**

Autores y año	Población y muestra	Hallazgos principales
Haller S et al, 2011	19 adultos mayores con TAB 47 controles sanos	FA significativamente reducida en la porción ventral del cuerpo calloso, en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo de controles sanos.

Abreviaturas: FA: Fracción de anisotropía; ROI: Región de interés, por las siglas en inglés, Region-of-interest; TAB (Trastorno afectivo bipolar); YMRS (Escala de manía de Young).

**II.8. Conectividad estructural en pacientes con manía de inicio tardío.** Como un antecedente directo del trabajo que ahora se presenta, nuestro equipo de investigación realizó un estudio piloto para explorar las posibles deficiencias en la fracción de anisotropía en pacientes con manía de inicio tardío y controles; así mismo, dicho estudio se planteó como un auxiliar para calcular el tamaño de muestra de este estudio. Realizamos un estudio de casos (N=10) y controles (N= 10) incluyendo pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar de acuerdo al DSM-IV, de inicio tardío (>50 años), así como controles sanos pareados por edad, sexo y escolaridad. Obtuvimos imágenes de resonancia magnética mediante tensor de difusión. Los datos de neuroimagen fueron analizados mediante estadística paramétrica, a través del programa FSL de la Universidad de Oxford. Encontramos diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en diversos tractos de sustancia blanca, tal y como se muestra en la figura 1: fascículo uncinado izquierdo, fascículo del cíngulo de manera bilateral, y cuerpo calloso (fórceps menor) de manera bilateral (Ramirez-Bermudez J et al, 2014). En la figura 1. se muestran los hallazgos de más importantes de este estudio, tal y como fueron publicados en la revista Bipolar Disorders (al artículo in extenso se incluye en la sección de apéndices).

Figura 1. Resultados de un estudio piloto de imagenología de resonancia magnética por tensor de difusión en pacientes con manía de inicio tardío (n=10) en comparación con controles sanos (n=10). Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en las siguientes regiones: A) Cuerpo caloso derecho (fórceps menor), B) Cuerpo caloso izquierdo (fórceps menor), C) Fascículo uncinado derecho, porción frontal, D) Fascículo uncinado izquierdo, porción frontal, E) Cingulum derecho, división posterior, F) Cingulum izquierdo, división anterior.



### III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta general de investigación de nuestro estudio puede plantearse así: ¿los pacientes con manía de inicio tardío presentan desconexión estructural en redes interhemisféricas y cortico-límbicas, de acuerdo con imagenología por tensor de difusión?

Las preguntas específicas de investigación de nuestro estudio son las siguientes:

1. ¿Los pacientes con manía de inicio tardío presentan deficiencias en los valores de anisotropía fraccional en redes interhemisféricas y cortico-límbicas, en comparación con controles sanos?
2. ¿Los pacientes con manía de inicio tardío presentan deficiencias en el desempeño de tareas neuropsicológicas de atención sostenida y control ejecutivo, en comparación con controles sanos?
3. ¿Existe una correlación entre las deficiencias de la anisotropía fraccional y las deficiencias en el desempeño de tareas neuropsicológicas de atención sostenida y control ejecutivo?

## IV. JUSTIFICACIÓN

La manía de inicio tardío es una entidad clínica que ha sido escasamente investigada mediante estudios contemporáneos de epidemiología clínica y neurociencias, por lo cual, la mayor parte de los conocimientos que tenemos actualmente al respecto proceden de estudios de caso y pequeñas series de caso (Arciniegas DB, 2006). Se tiene poca certeza con respecto a la etiología y los factores de riesgo, el diagnóstico etiológico, el pronóstico y el curso clínico, así como la eficacia y seguridad de las alternativas terapéuticas.

En general el abordaje teórico del problema se realiza mediante la extrapolación de ideas a partir del panorama científico más amplio del trastorno afectivo bipolar (TAB) de inicio temprano, que cursa con episodios de manía repetidos generalmente de inicio en las primeras décadas de la vida. Sin embargo, en los sujetos con TAB inicio temprano hay importantes factores de riesgo genéticos que suelen estar ausentes en los pacientes con manía de inicio tardío, en los cuales, por otra parte, hay un incremento de lesiones hiperintensas de la sustancia blanca que podrían indicar procesos degenerativos, vasculares o inmunológicos (Tohen M et al, 1994; Tamashiro JH et al, 2008), y que así mismo podrían alterar la conectividad estructural y funcional de redes neurales implicadas en la regulación emocional y conductual, y en los procesos cognoscitivos alterados en los pacientes con la entidad en cuestión.

De acuerdo con lo anterior, es indispensable incrementar los conocimientos en torno a la manía de inicio tardío, a partir del entendimiento de los mecanismos patológicos responsables de la presentación clínica. El estudio de la fisiopatología de la manía de inicio tardío (probablemente debida a desconexión estructural asociada a lesiones de sustancia blanca por factores vasculares, degenerativos o inmunológicos) es necesario para orientar

alternativas diagnósticas y terapéuticas. La tecnología de imágenes mediante tensor de difusión por resonancia magnética abre excelentes posibilidades para obtener datos empíricos, acerca de los posibles patrones de desconexión estructural relacionados con las alteraciones de la regulación emocional y el desempeño cognoscitivo observadas en pacientes con manía de inicio tardío.

## V. HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo general de nuestro estudio puede plantearse así: los pacientes con manía de inicio tardío presentan desconexión estructural en redes interhemisféricas y cortico-límbicas, de acuerdo con imagenología por tensor de difusión.

Las hipótesis específicas de nuestro estudio son las siguientes:

Hipótesis alterna 1. Los pacientes con manía de inicio tardío presentan deficiencias en los valores de anisotropía fraccional en redes interhemisféricas y cortico-límbicas, en comparación con controles sanos.

Hipótesis nula 1. Los pacientes con manía de inicio tardío no presentan deficiencias en los valores de anisotropía fraccional en redes interhemisféricas y cortico-límbicas, en comparación con controles sanos.

Hipótesis alterna 2. Los pacientes con manía de inicio tardío presentan deficiencias en el desempeño de tareas neuropsicológicas de atención sostenida y control ejecutivo, en comparación con controles sanos.

Hipótesis nula 2. Los pacientes con manía de inicio tardío no presentan deficiencias en el desempeño de tareas neuropsicológicas de atención sostenida y control ejecutivo, en comparación con controles sanos.

Hipótesis alterna 3. Existe una correlación inversamente proporcional entre los valores de anisotropía fraccional y el desempeño de tareas neuropsicológicas de atención sostenida y control ejecutivo.

Hipótesis nula 3. No existe una correlación inversamente proporcional entre los valores de anisotropía fraccional y el desempeño de tareas neuropsicológicas de atención sostenida y control ejecutivo.

## VI. OBJETIVOS

Determinar si los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío presentan:

1. Alteraciones en la conectividad neural de circuitos cortico-límbicos
2. Disfunción de procesos neuropsicológicos de atención sostenida y control ejecutivo
3. Correlación entre las alteraciones de la conectividad neural y la disfunción de los procesos neuropsicológicos

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

**VII.1. Diseño.** Realizamos un estudio observacional de casos y controles, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) de México, tras obtener la aprobación institucional del Comité de Investigación Clínica, y en estricto apego a la Declaración de Helsinki.

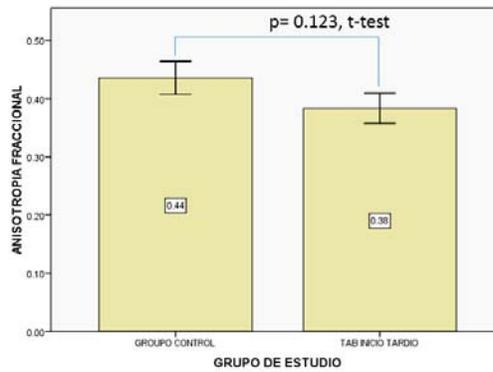
## **VII.2. Población y muestra.**

**VII.2.1. Población objetivo.** La población objetivo consiste en pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío.

**VII.2.2. Tipo de muestreo.** Obtuvimos la muestra en el INNN (Enero 2011-Julio 2013), mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

**VII.2.3. Cálculo del tamaño muestral.** El cálculo de tamaño de muestra se realizó de la siguiente manera: dado que no existen antecedentes directos para calcular diferencias de anisotropía fraccional en pacientes con manía de inicio tardío, en comparación con controles sanos, como parte de este trabajo de tesis realizamos un estudio piloto, el cual mostró diferencias no significativas pero con una franca tendencia estadística en la región del fascículo uncinado derecho, tal y como se muestra en la figura 2.

**Figura 2.** Comparación de la anisotropía fraccional entre casos y controles en la región del fascículo uncinado derecho.



Debido a que el fascículo uncinado es una estructura relevante dentro de la conectividad del circuito límbico basolateral o circuito de Yakovlev, y considerando que dicho circuito es de importancia crítica para la regulación emocional, tomamos esos datos como punto de partida para el cálculo de tamaño, de muestra, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$N = \frac{2 [(Z\alpha + Z\beta) \sigma]^2}{\delta}$$

$$N = \frac{2 [(1.96 + 0.525) 0.08]^2}{0.44 - 0.38}$$

$$N = \frac{2 [(3.24) 0.08]^2}{0.06}$$

$$N = 22$$

De tal manera, el cálculo del tamaño muestral obtenido por este método es de 22 pacientes y 22 controles, por lo cual nos dimos a la tarea de reclutar ese número de personas por grupo para completar el estudio.

### **VII.3. Criterios de selección.**

**VII.3.1. Criterios de inclusión:** Incluimos pacientes con manía de inicio tardío, es decir, sujetos que presentaban un primer episodio de manía (a partir de los 50 años de edad), y que fueron atendidos en la Unidad de Neuropsiquiatría del INNN. Los pacientes fueron incluidos si cumplían los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (4), en su décima versión (CIE-10), para manía sin síntomas de psicosis (codificada como F30.1), así como de manía con síntomas de psicosis (codificada como F30.2). De acuerdo con los criterios del DSM-V de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA, 2013), todos los pacientes fueron clasificados como portadores de trastorno bipolar tipo I, episodio maniaco actual.

**VII.3.2. Criterios de exclusión.** El antecedente de un diagnóstico neurológico fue un criterio de exclusión en los casos así como en los controles, quienes fueron pareados por edad, sexo y escolaridad. Para tener un mejor control de esta posible variable confusora todos los casos y controles incluidos fueron evaluados en forma sistemática por al menos un médico neurólogo y un neurorradiólogo, mediante una exploración neurológica, un interrogatorio dirigido a la detección de crisis epilépticas y otras condiciones neurológicas. Las imágenes de resonancia magnética estructural fueron evaluadas por un

neurorradiólogo para descartar lesiones estructurales. En todos los casos se solicitaron estudios de electroencefalograma, si bien el estado de cooperación en la mitad de los casos impidió su adquisición.

**VII.4. Variables e instrumentos de medición.** En las tablas 5, 6 y 7 se presenta un resumen que incluye la definición de las variables, su clasificación y sus instrumentos de medición. A continuación se desarrollan los conceptos técnico-científicos relevantes para la selección de variables e instrumentos de medición:

**VII.4.1.a. Evaluaciones diagnósticas.** Todos los pacientes y los controles fueron evaluados por un equipo clínico de diagnóstico conformado por dos psiquiatras, un neurólogo clínico y una especialista en neuropsicología, para descartar otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas (por ejemplo, demencia, delirium, o trastornos psicóticos del espectro de la esquizofrenia). Durante la etapa de reclutamiento, se emplearon los criterios de manía del DSM-IV (APA, 1994), de la CIE-10 (WHO, 1992), y la escala de manía de Young (Young RC et al, 1978). Durante la fase de análisis de datos se verificó que todos pacientes de grupo de manía de inicio tardío cumplían los criterios del DSM-V para episodio maniaco y para trastorno bipolar tipo I (APA, 2013). Los sujetos control fueron evaluados mediante la Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) para descartar antecedentes o datos actuales correspondientes a un trastorno mental.

**VII.4.1.b. Antecedentes heredofamiliares.** Se registraron antecedentes de diagnósticos en familiares de primer grado de diversas condiciones neurológicas, psiquiátricas y

sistémicas, incluyendo: diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia , enfermedad cerebrovascular, demencia, trastorno bipolar, depresión, esquizofrenia, uso y abuso de sustancias, así como suicidio.

**VII.4.1.c. Factores de riesgo vascular.** Dado que las lesiones hiperintensas en la secuencia FLAIR pueden tener etiología vascular, se realizó en todos los sujetos un registro de posibles factores de riesgo vascular, incluyendo diabetes mellitus, hipertension arterial, dislipidemia y consumo de tabaco.

**VII.4.2. Evaluaciones clinimétricas.** Para evaluar la severidad y el perfil sintomático del estado maniaco, se empleó la escala de Manía de Young (Apiquian R et al, 1997). Cuenta con una versión en español validada en 1997, mostrando un punto de corte de 28, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 98%.

**VII.4.3. Evaluaciones neuropsicológicas.** **A. Neurobehavioral Cognitive Status Examination** (Engelhart C et al, 1999): esta prueba fue diseñada para dar información del estado mental y para evaluar el funcionamiento intelectual, en los dominios de la atención, la orientación, la comprensión, repetición y denominación del lenguaje; construcción, memoria, cálculo, analogías y juicio. **B. Frontal Assessment Battery** (Rodríguez-del Álamo A et al, 2003): este instrumento, de breve aplicación, evalúa funciones ejecutivas relacionadas con la corteza prefrontal; incluye seis tareas: conceptualización (abstracción), flexibilidad mental, programación motora, sensibilidad a la interferencia, control inhibitorio y autonomía ambiental. **C. Trail Making Test** (Reitan, RM et al, 1985). Esta

prueba, de amplia utilización en el contexto neuropsicológico, evalúa procesos de atención sostenida, atención dividida, secuenciación y sensibilidad a la interferencia, así como velocidad de procesamiento.

**TABLA 5. VARIABLES CLÍNICAS**

VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN IND/DEP	CLASIFICACIÓN NUM/JORD/NOM	INSTRUMENTO
MANÍA DE INICIO TARDÍO	Entidad clínica caracterizada por la aparición de un síndrome maniaco a partir de los 50 años de edad	Dependiente	Nominal	Criterios DSM Criterios CIE
SEVERIDAD DE LA MANÍA	Variación en la intensidad de los síntomas maniaco	Dependiente	Ordinal	Escala de Manía de Young
ORIENTACIÓN	Capacidad para identificar y reconocer las coordenadas actuales de espacio, tiempo y para recordar la identidad personal	Dependiente	Ordinal	COGNISTAT
ATENCIÓN INMEDIATA	Capacidad para registrar y seleccionar adecuadamente estímulos sensoriales presentes en el momento de la evaluación	Dependiente	Ordinal	COGNISTAT
COMPRENSIÓN DEL LENGUAJE	Capacidad para el acceso semántico eficiente a través del lenguaje oral o la lectura	Dependiente	Ordinal	COGNISTAT
REPETICIÓN DEL LENGUAJE	Capacidad para reproducir frases registradas mediante el lenguaje oral	Dependiente	Ordinal	COGNISTAT
DENOMINACIÓN	Capacidad para nombrar estímulos conocidos presentados en la modalidad visual	Dependiente	Ordinal	COGNISTAT
HABILIDADES CONSTRUCCIONALES	Capacidad para reproducir figuras mediante dibujos y bloques	Dependiente	Ordinal	COGNISTAT
MEMORIA VERBAL	Capacidad para registrar, codificar, almacenar y evocar información verbal	Dependiente	Ordinal	COGNISTAT
CÁLCULO	Capacidad para realizar operaciones matemáticas	Dependiente	Ordinal	COGNISTAT
RAZONAMIENTO/ ANALOGÍAS	Capacidad para categorizar y formar conceptos a partir del análisis y la síntesis	Dependiente	Ordinal	COGNISTAT
JUICIO	Capacidad para evaluar alternativas de comportamiento para tomar decisiones	Dependiente	Ordinal	COGNISTAT
VELOCIDAD PSICOMOTORA	Capacidad para procesar información por unidad de tiempo	Dependiente	Ordinal	Trail Making Test
ATENCIÓN DIVIDIDA	Capacidad para seleccionar más de una secuencia de información en forma simultánea	Dependiente	Ordinal	Trail Making Test (parte B)
CONCEPTUALIZACIÓN	Capacidad para categorizar y formar conceptos a partir del análisis y la síntesis	Dependiente	Ordinal	Ítem correspondiente del FAB
SENSIBILIDAD A LA INTERFERENCIA	Capacidad para atender estímulos relevantes en presencia de estímulos irrelevantes	Dependiente	Ordinal	Ítem correspondiente del FAB
PROGRAMACIÓN MOTORA	Capacidad para realizar secuencias prácticas complejas de manera ordenada	Dependiente	Ordinal	Ítem correspondiente del FAB
EVOCACIÓN CATEGORIAL POR ASOCIACIONES FONÉTICAS	Capacidad para generar series de palabras en base a claves semánticas o fonéticas	Dependiente	Ordinal	Ítem correspondiente del FAB
CONTROL INHIBITORIO	Capacidad para inhibir la respuesta a estímulos irrelevantes durante una	Dependiente	Ordinal	Ítem correspondiente del FAB

	secuencia de estímulos y respuestas con instrucciones cambiantes			
AUTONOMÍA AMBIENTAL	Capacidad para inhibir respuestas automatizadas de dependencia ambiental	Dependiente	Ordinal	Ítem correspondiente del FAB
FUNCIONES EJECUTIVAS	Conjunto de funciones dedicadas a organizar respuestas de comportamiento frente a estímulos ambientales. Incluye la conceptualización, la programación motora, la sensibilidad a la interferencia, la evocación categorial por asociaciones, el control inhibitorio y la autonomía ambiental	Dependiente	Ordinal	Calificación total del FAB

#### VII.4.4. Variables de neuroimagen.

**A. Adquisición de imágenes.** El protocolo de resonancia magnética se llevó a cabo en un equipo de 3T, General Electric. A cada paciente se le realizó 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 utilizaron gradientes de difusión en 25 direcciones no paralelas ( $b=800 \text{ s/mm}^2$ ). Además se adquirió una imagen potenciada en T<sub>1</sub>, 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 mm<sup>3</sup>). Adicionalmente se realizaron imágenes potenciadas en T<sub>2</sub> (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= 3 mm, espaciado= 0.5 mm. Finalmente, 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 de protocolo fue de 30.8 minutos.

**B. Procesamiento de imágenes de tensor de difusión.** Las imágenes obtenidas mediante el tensor de difusión fueron procesadas utilizando el programa FSL (*Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library*). Los datos de fracción de anisotropía se

obtuvieron para ajustar un modelo de tensor de difusión; posteriormente los datos del cerebro de cada paciente se extrajeron para adaptarlos a una máscara prediseñada mediante la herramienta de FSL, BET, designada así por sus siglas en inglés: *Brain Extraction Tool* (Smith SM, 2002). A continuación la imagen de anisotropía fraccional se construyó para obtener un esqueleto de la fracción de anisotropía, el cual representa a los centros de todos los tractos comunes del grupo. Cada paciente y sus datos alineados de anisotropía fraccional se proyectaron en el esqueleto de anisotropía fraccional y los datos resultantes se introdujeron en un modelo de análisis estadístico cruzado de morfometría voxel por voxel. El análisis estadístico por morfometría voxel por voxel de los datos de la anisotropía fraccional se realizó mediante el programa TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*), el cual es parte del programa FSL (Smith SM et al, 2006), el cual posee herramientas para el análisis de resonancia magnética funcional e imágenes de tensor de difusión cerebrales. La localización de los tractos se realizó mediante el mapa anatómico de sustancia blanca de la Universidad John Hopkins, incluido en el programa FSL de la Universidad de Oxford. En la tabla 6 se incluye la lista de cada uno de los tractos y regiones de interés analizados en el estudio.

**TABLA 6. VARIABLES DE NEUROIMAGEN:  
ANISOTROPÍA FRACCIONAL EN TRACTOS DE SUSTANCIA BLANCA**

VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN IND/DEP	CLASIFICACIÓN NUM/ORD/NOM	INSTRUMENTO
<b>CONEXIONES COMISURALES</b>				
CUERPO CALLOSO IZQUIERDO (FÓRCEPS MENOR)	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
CUERPO CALLOSO DERECHO (FÓRCEPS MENOR)	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión

RODILLA DEL CUERPO CALLOSO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
TRONCO DEL CUERPO CALLOSO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
ESPLENIO DEL CUERPO CALLOSO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
<b>CONEXIONES LÍMBICAS</b>				
FASCÍCULO UNCINADO IZQUIERDO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
FASCÍCULO UNCINADO DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
FASCÍCULO DEL CÍNGULO IZQUIERDO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
FASCÍCULO DEL CÍNGULO DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
HIPOCAMPO DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
HIPOCAMPO IZQUIERDO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
STRIA TERMINALIS DERECHA	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
STRIA TERMINALIS IZQUIERDA	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
<b>CONEXIONES CORTICO-CORTICALES</b>				
TAPETUM DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
TAPETUM IZQUIERDO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
FASCÍCULO LONGITUDINAL SUPERIOR DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
FASCÍCULO LONGITUDINAL SUPERIOR IZQ.	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
FASCÍCULO SUPERIOR FRONTO-OCCIPITAL DER.	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética

	acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins			mediante tensor de difusión
FASCÍCULO SUPERIOR FRONTO-OCCIPITAL IZQ.	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
STRATUM SAGITAL DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
STRATUM SAGITAL IZQUIERDO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
CÁPSULA EXTERNA DERECHA	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
TAPETUM DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
<b>CONEXIONES CORTICO-CORTICALES</b>				
PEDÚNCULO CEREBRAL DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
PEDÚNCULO CEREBRAL IZQUIERDO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
LEMNISCO MEDIAL DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
LEMNISCO MEDIAL IZQUIERDO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
BRAZO ANTERIOR, CÁPSULA INTERNA DERECHA	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
BRAZO ANTERIOR, CÁPSULA INTERNA IZQ.	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
BRAZO POSTERIOR, CÁPSULA INTERNA DER.	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
BRAZO POSTERIOR, CÁPSULA INTERNA IZQ.	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
PARTE RETROLENTICULAR, CÁPSULA INT. DER.	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
PARTE RETROLENTICULAR, CÁPSULA INT. IZQ.	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
CORONA RADIADA ANTERIOR DERECHA	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética

	acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins			mediante tensor de difusión
CORONA RADIADA ANTERIOR IZQUIERDA	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
CORONA RADIADA SUPERIOR DERECHA	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
CORONA RADIADA SUPERIOR IZQUIERDA	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
RADIACIÓN TALÁMICA POSTERIOR DERECHA	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
RADIACIÓN TALÁMICA POSTERIOR IZQUIERDA	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
<b>CONEXIONES CEREBELOSAS</b>				
PEDÚNCULO CEREBELOSO INFERIOR DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
PEDÚNCULO CEREBELOSO INFERIOR IZQUIERDO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
PEDÚNCULO CEREBELOSO SUPERIOR DERECHO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión
PEDÚNCULO CEREBELOSO SUP. IZQUIERDO	Valor de anisotropía fraccional en la región correspondiente de acuerdo con el mapa anatómico de la universidad John Hopkins	Independiente	Numérica	Imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión

**C. Procesamiento de imágenes de FLAIR.** Se procedió a la reconstrucción de las imágenes de FLAIR en los tres planos anatómicos a partir de las imágenes volumétricas FLAIR CUBE. Un neurorradiólogo experto visualizó en forma sistemática cada corte en cada plano de cada paciente o control, mediante un cegamiento simple, de tal manera que el experto desconocía la categoría nosológica del individuo en cuestión (paciente con manía de inicio tardío vs sujeto control). El experto procedió a la descripción y localización sistemática de cada lesión hiperintensa, lo cual se registró en la base de datos del protocolo en el

programa SPSS, para su análisis estadístico ulterior. En la tabla 7 se encuentra la lista de regiones anatómicas donde se encontraron lesiones hiperintensas.

**TABLA 7. VARIABLES DE NEUROIMAGEN: LESIONES HIPERINTENSAS EN LA SECUENCIA FLAIR**

VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN IND/DEP	CLASIFICACIÓN NUM/ORD/NOM	INSTRUMENTO
1ER GIRO FRONTAL DERECHO	Lesiones hiperintensas en el 1er giro frontal derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
1ER GIRO FRONTAL IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el 1er giro frontal izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
2º GIRO FRONTAL DERECHO	Lesiones hiperintensas en el 2º giro frontal derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
2º GIRO FRONTAL IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el 2º giro frontal izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
3ER GIRO FRONTAL DERECHO	Lesiones hiperintensas en el 3er giro frontal derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
3ER GIRO FRONTAL IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el 3er giro frontal izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
CORTEZA ORBITOFRONTAL IZQUIERDA	Lesiones hiperintensas en el Corteza orbitofrontal izquierda	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
CORTEZA ORBITOFRONTAL DERECHA	Lesiones hiperintensas en el Corteza orbitofrontal derecha	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
GIRO DEL CINGULO DERECHO	Lesiones hiperintensas en el Giro del cíngulo derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
GIRO DEL CINGULO IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el Giro del cíngulo izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
INSULA DERECHA	Lesiones hiperintensas en el Insula derecha	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
INSULA IZQUIERDA	Lesiones hiperintensas en el Insula izquierda	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
GIRO PRECENTRAL DERECHO	Lesiones hiperintensas en el Giro precentral derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
GIRO PRECENTRAL IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el Giro precentral izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
GIRO POSTCENTRAL DERECHO	Lesiones hiperintensas en el Giro postcentral derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
GIRO POSTCENTRAL IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el Giro postcentral izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
1ER GIRO TEMPORAL DERECHO	Lesiones hiperintensas en el 1er giro temporal derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
1ER GIRO TEMPORAL IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el 1er giro temporal izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
2º GIRO TEMPORAL DERECHO	Lesiones hiperintensas en el 2º giro temporal derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
2º GIRO TEMPORAL IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el 2º giro temporal izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
3ER GIRO TEMPORAL DERECHO	Lesiones hiperintensas en el 3er giro temporal derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
3ER GIRO TEMPORAL IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el 3er giro temporal izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
4º GIRO TEMPORAL DERECHO	Lesiones hiperintensas en el 4º giro temporal derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
4º GIRO TEMPORAL IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el 4º giro temporal izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR

LESIÓN PERIVENTRICULAR CONFLUENTE DERECHA	Lesiones hiperintensas confluentes en la región periventricular derecha	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
LESIÓN PERIVENTRICULAR CONFLUENTE IZQUIERDA	Lesiones hiperintensas confluentes en la periventricular izquierda	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
CORTEZA OCCIPITAL IZQUIERDA	Lesiones hiperintensas en la Corteza occipital izquierda	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
CORTEZA OCCIPITAL DERECHA	Lesiones hiperintensas en la Corteza occipital derecha	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
GIRO SUPRAMARGINAL DERECHO	Lesiones hiperintensas en el Giro supramarginal derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
GIRO SUPRAMARGINAL IZQUIERDO	Lesiones hiperintensas en el Giro supramarginal izquierdo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
INFARTO EN 1ER GIRO FRONTAL DERECHO	Infarto en 1er giro frontal derecho	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
INFARTO EN CORTEZA OCCIPITAL IZQUIERDA	Infarto en corteza occipital izquierda	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
CORTEZA PARIETOCCIPITAL IZQUIERDA	Lesiones hiperintensas en la Corteza parietooccipital izquierda	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
CORTEZA PARIETOCCIPITAL DERECHA	Lesiones hiperintensas en la Corteza parietooccipital derecha	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
INFARTO EN CORTEZA POSTCENTRAL DERECHA	Infarto en corteza postcentral derecha	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR
CARGA LESIONAL TOTAL	Número total de lesiones hiperintensas en el encéfalo	Independiente	Nominal dicotómica	IRM mediante secuencia FLAIR

## VII.5. Procedimiento.

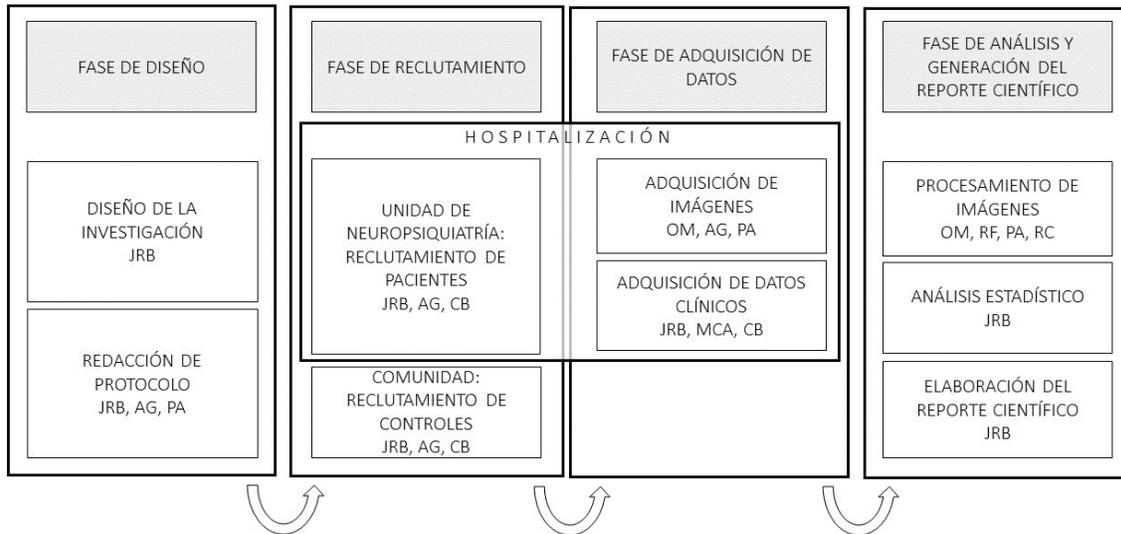
**VII.5.1. Equipo de trabajo.** En la tabla 7 se resumen los nombres de los investigadores, sus adscripciones y actividades dentro del proyecto.

**Tabla 7. Equipo de investigación**

<b>INVESTIGADOR</b>	<b>ADSCRIPCIÓN</b>	<b>ACTIVIDADES</b>
JESÚS RAMÍREZ-BERMÚDEZ (JRB)	Unidad de Neuropsiquiatría	Coordinación del equipo Diseño de la investigación Reclutamiento de pacientes y controles Adquisición de datos clínicos Análisis de datos Redacción de protocolo Redacción de reportes
CAMILO RÍOS CASTAÑEDA (CRC)	Departamento de Neuroquímica	Tutor de tesis
ÓSCAR MARRUFO (OM)	Departamento de Neuroimagen	Adquisición de datos de imagen Análisis de datos de imagen
CECILIA BERLANGA (CB)	Unidad de Neuropsiquiatría	Reclutamiento de pacientes y controles Adquisición de datos clínicos
ADILIA GUADAMUZ (AG)	Departamento de Neuroimagen	Redacción de protocolo Reclutamiento de pacientes y controles Adquisición de datos de imagen
MA. DEL CARMEN ATRIANO (MCA)	Unidad de Neuropsiquiatría	Adquisición de datos de cognición
RAFAEL FAVILA (RF)	Laboratorio de Psiquiatría Experimental	Adquisición de datos de imagen Análisis de datos de imagen
PATRICIA ALVARADO (PA)	Laboratorio de Psiquiatría Experimental	Redacción de protocolo Adquisición de datos de imagen Análisis de datos de imagen
ROGER CARRILLO MEZO (RCM)	Departamento de Neuroimagen	Adquisición de datos de imagen
CAMILO DE LA FUENTE (CDF)	Laboratorio de Psiquiatría Experimental	Asesoría científica Control de calidad de imagen
JESÚS TABOADA (JT)	Departamento de Neuroimagen	Adquisición de datos de imagen Control de calidad de imagen
ALFREDO MONTENEGRO	Departamento de Neuroimagen	Análisis de datos de imagen

**VII.5.1. Logística.** En la figura 3 se presenta la logística del estudio, considerando: fases de la investigación, actividades a realizar y responsables de las actividades de acuerdo con

**Figura 3. Logística del estudio**



**VII.5. Análisis estadístico.**

**VII.5.1. Herramienta informática.** Se empleó el programa SPSS.

**VII.5.2. Estadística descriptiva.** Realizamos la descripción de los datos en términos de medidas de tendencia central y dispersión, para las variables numéricas, así como porcentajes para las variables nominales. Se realizaron pruebas de normalidad en el caso de las variables numéricas, para determinar la necesidad de realizar estadística paramétrica o no paramétrica.

**VII.5.1. Estadística inferencial.** Para la comparación de variables nominales entre grupos realizamos pruebas de chi-cuadrada de Pearson o bien la prueba exacta de Fisher (cuando más de 50% de las casillas en la tabla de contingencia presentaban valores esperados menores a 5). Para la comparación de variables numéricas realizamos pruebas de t-student. Para la correlación entre variables numéricas empleamos coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, dependiendo de la distribución (normal o no) de las variables.

## VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio ha sido realizado de acuerdo con los principios y el conjunto de reglas éticas expresadas por la Asociación Mundial de Médicos en su declaración de Helsinki,

titulada "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos", la cual fue adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, en Finlandia (1964), y tomando en cuenta las enmiendas sucesivas, incluyendo la más reciente, realizada en Edimburgo (2000).

En su apartado C, titulado "PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA", el párrafo 31 afirma que: "El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación." En el párrafo 32, se afirma: "Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente."

En el presente estudio, el estándar de atención médica previsto por la ciencia médica y por los cánones de la psiquiatría no ha sido modificado, toda vez que las intervenciones diagnósticas y terapéuticas que aplican en forma convencional dentro del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se han cumplido en el caso de los pacientes incluidos en el estudio. Debido a la edad de presentación de los pacientes, la evaluación neuropsicológica y los estudios de resonancia magnética nuclear se consideran necesarios para el diagnóstico diferencial y para proveer una mejor atención médica. La única maniobra adicional que no es necesaria de acuerdo con los estándares de atención, es la secuencia de tensor de difusión, que no representa un riesgo adicional para el paciente, y que tampoco ha significado en el presente caso un costo adicional, por lo cual no

consideramos que existe un problema en la relación riesgo-costo-beneficio. En los sujetos del grupo control, el estudio se realizó sin costo así mismo y sin exposición a riesgos para la salud.

En todos los sujetos, de ambos grupos de estudio, se realizaron las mediciones necesarias para el estudio mediante la previa lectura y firma de la carta de consentimiento informado por parte del paciente y/o su familiar (en los casos en que el paciente presentaba una significativa reducción del juicio o las capacidades para establecer la comunicación efectiva, como consecuencia de su padecimiento neuropsiquiátrico. En todos los casos la confidencialidad de los participantes ha sido protegida. El protocolo fue aprobado en 2011 por el Departamento de Investigación Clínica del Hospital.

## IX. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

El presente estudio no ha significado algún costo adicional a los costos de la atención médica habitual para los pacientes incluidos en el protocolo. En el caso de los sujetos

control, no ha representado ningún costo. En ambos casos, los estudios se han realizado mediante un subsidio institucional. En el caso de los recursos humanos involucrados en el estudio, éstos han realizado sus actividades mediante el pago de servicios previsto por la Institución a través del presupuesto otorgado por la Federación, con la excepción del ingeniero Rafael Favila, quien es empleado de la empresa General Electric y ha recibido el pago por sus servicios a través de la empresa. Ninguno de los autores ha requerido o ha recibido pagos adicionales a su salario habitual por la realización del protocolo.

## X. RESULTADOS

**X.1. Reclutamiento y tamaño de muestra.** El reclutamiento se llevó a cabo dentro del plazo Enero 2011-Julio 2013, incluyendo un total de 22 pacientes con un primer episodio de manía de inicio tardío y 22 sujetos control pareados por edad, sexo y escolaridad.

**X.2. Análisis comparativo de datos sociodemográficos.** En la tabla 5 se puede observar que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y años de escolaridad.

**Tabla 5. Análisis comparativo de datos sociodemográficos entre pacientes con manía de inicio tardío (n= 22) y controles sanos (n= 22).**

VARIABLE SOCIODEMOGRÁFICA	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	SUJETOS CONTROL (N= 22)	P
Edad en años, media (DS)	59.63 (8.89)	57.09 (7.38)	0.307
Sexo femenino, n (%)	11 (50%)	10 (45.5%)	0.763
Escolaridad en años, media (DS)	10.42 (5.58)	9.18 (6.06)	0.503

**X.2. Análisis comparativo de antecedentes heredofamiliares.** Los pacientes con manía de inicio tardío tenían más antecedentes de diabetes mellitus en familiares de primer grado, en comparación con el grupo control (66% vs 16%,  $p= 0.006$ ), así como más antecedentes de depresión en familiares de primer grado, en comparación con el grupo control, en este caso sin alcanzar significancia estadística, aunque con una fuerte tendencia estadística (38% vs 8%,  $p= 0.065$ ). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a otros antecedentes heredofamiliares, incluyendo el antecedente de trastorno bipolar en la familia.

**X.2. Análisis comparativo de factores de riesgo vascular.** No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a antecedentes personales o diagnósticos actuales de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia o consumo de tabaco.

**X.3. Comparación neurocognoscitiva entre casos y controles.** Al comprar el desempeño de los pacientes y de los controles en el instrumento Frontal Assessment Battery (tabla 6), se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los rubros de programación motora ( $2.41 \pm 0.79$  vs  $2.95 \pm 0.22$ ,  $p=0.006$ ) y control inhibitorio ( $2.05 \pm 1.04$  vs  $2.75 \pm 0.55$ ,  $p=0.1$ ). Los tiempos de resolución de la parte A y de la parte B del Trail Making Test no fueron significativamente distintos (tabla 1). Así mismo, al analizar los puntajes totales en el COGNISTAT, no se observaron cifras por debajo de la media para población general,

asimismo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes de los controles y los pacientes en ninguno de sus apartados (tabla 2). El análisis de correlación entre la Escala de Manía de Young y las variables neuropsicológicas, mostró una correlación de  $r = 0.349$  con una  $p = 0.031$  entre el tiempo total del Trail Making Test, parte B, y la puntuación total de la escala de manía de Young (Test de correlación de Spearman).

**TABLA 6. COMPARACIÓN DE VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS ENTRE PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22) Y SUJETOS CONTROL (N= 22)**

VARIABLE	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO	SUJETOS CONTROL	P
<b>FRONTAL ASSESSMENT BATTERY</b>			
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 +/- 0.796	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
<b>TRAIL MAKING TEST</b>			
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
<b>COGNISTAT</b>			
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

### **X.3. Análisis de lesiones hiperintensas en la secuencia FLAIR.**

**X.3.1. Comparación entre grupos.** En la tabla 7 se observa la comparación en la frecuencia de lesiones hiperintensas (en la secuencia FLAIR) entre los pacientes y los sujetos del grupo control. Si bien se analizaron 37 regiones de interés en las cuales se encontraron lesiones dentro de cualquiera de los dos grupos, en la tabla se incluyen solamente las tres regiones en las cuales se observaron diferencias significativas, a saber: el 3er giro frontal derecho, el 1er giro temporal izquierdo y el 2º giro temporal izquierdo. En los tres casos las lesiones fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con manía de inicio tardío ( $p < 0.05$ ). La región de la ínsula izquierda mostró así mismo una importante tendencia estadística. Finalmente, se ha incluido en la tabla la variable "carga lesional total", con respecto a la cual se observó también una tendencia estadística interesante, si tomamos en cuenta las medidas de tendencia central y dispersión en cada grupo (21.5 +/- 25 vs 13.5 +/- 15.9,  $p = 0.191$ , prueba de t-student).

**TABLA 7. COMPARACIÓN DE LESIONES HIPERINTENSAS EN SECUENCIA FLAIR ENTRE PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22) Y SUJETOS CONTROL (N= 22)**

LOCALIZACIÓN DE LESIONES HIPERINTENSAS	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	CONTROLES SANOS (N= 22)	P
CARGA LESIONAL TOTAL, MEDIA (DS)	21.5 (25)	13.5 (15.9)	0.191
3ER GIRO FRONTAL DERECHO, N (%)	15 (68.8)	8 (36.4)	0.035
1ER GIRO TEMPORAL IZQUIERDO, N (%)	5 (22.7)	0 (0)	0.018
2º GIRO TEMPORAL IZQUIERDO, N (%)	7 (31.8)	0 (0)	0.004
ÍNSULA IZQUIERDA, N (%)	8 (36.4)	3 (13.6)	0.082

**X.3.2. Análisis de correlación.** En la tabla 8 se presenta el análisis de correlación entre lesiones hiperintensas en secuencia FLAIR y el desempeño neuropsicológico. Hay correlaciones significativas al considerar la carga lesional total y el 3er giro frontal derecho.

**A. Carga lesional total:** Con relación a la carga lesional total, destacan las correlaciones inversamente proporcionales entre las calificaciones del COGNISTAT (orientación, repetición, memoria verbal, cálculo, abstracción) y el número total de lesiones. Hay una correlación directamente proporcional entre la velocidad de procesamiento de información en el *Trail Making Test* (parte B) y el número total de lesiones. Por lo demás, hay correlaciones inversamente proporcionales entre el desempeño ejecutivo global evaluado mediante el *Frontal Assessment Battery* y el número total de lesiones; destaca la correlación negativa significativa con respecto al control inhibitorio. **B. Lesiones en el 3er giro frontal derecho:** Se observan correlaciones inversamente proporcionales entre el número de lesiones en el 3er giro frontal derecho y las calificaciones del COGNISTAT (orientación, repetición, memoria verbal, cálculo, abstracción). Hay una correlación directamente proporcional con respecto a la velocidad de procesamiento de información en el *Trail Making Test* (parte B). Por lo demás, hay correlaciones inversamente

proporcionales con respecto al desempeño ejecutivo evaluado mediante el *Frontal Assessment Battery*, con énfasis en flexibilidad mental, programación motora y sensibilidad a la interferencia.

**TABLA 8. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LESIONES HIPERINTENSAS EN SECUENCIA FLAIR Y DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO, CONSIDERANDO LA CARGA LESIONAL TOTAL Y LAS LESIONES EN EL 3ER GIRO FRONTAL DERECHO**

VARIABLE NEUROPSICOLÓGICA	CARGA LESIONAL TOTAL		EN EL 3ER GIRO FRONTAL DERECHO	
	R	P	R	P
COGNISTAT ORIENTACIÓN	-0.554	<0.001	-0.528	0.001
COGNISTAT REPETICIÓN	-0.572	<0.001	-0.558	0.001
COGNISTAT M. VERBAL	-0.418	0.006	-0.369	0.016
COGNISTAT CÁLCULO	-0.474	0.002	-0.380	0.013
COGNISTAT ABSTRACCIÓN (ANALOGÍAS)	-0.428	0.005	-0.307	0.048
COGNISTAT TOTAL	-0.528	<0.001	-0.471	0.010
TMT B	0.469	0.002	0.394	0.010
FAB CALIFICACIÓN TOTAL	-0.384	0.012	-0.506	0.001
FAB FLEXIBILIDAD MENTAL	-0.207	0.188	-0.568	0.001
FAB PROGRAMACIÓN MOTORA	-0.282	0.070	-0.684	0.001
FAB SENSIBILIDAD A LA INTERFERENCIA	-0.170	0.282	-0.347	0.024
FAB CONTROL INHIBITORIO	-0.404	0.008	-0.383	0.079

**X.4. Análisis comparativo de datos de anisotropía fraccional.** En la tabla 9 se han incluido los valores de anisotropía fraccional (media y desviación estándar) en cinco regiones de interés dentro del cuerpo caloso; de éstas, hay dos regiones con valores significativamente inferiores en los sujetos con manía de inicio tardío: cuerpo caloso (fórceps menor) en el

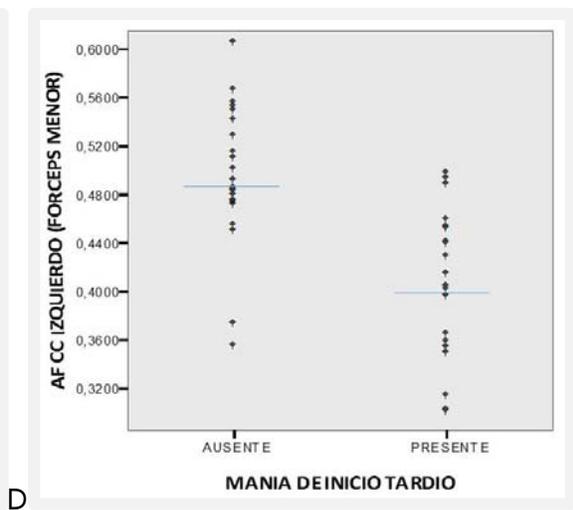
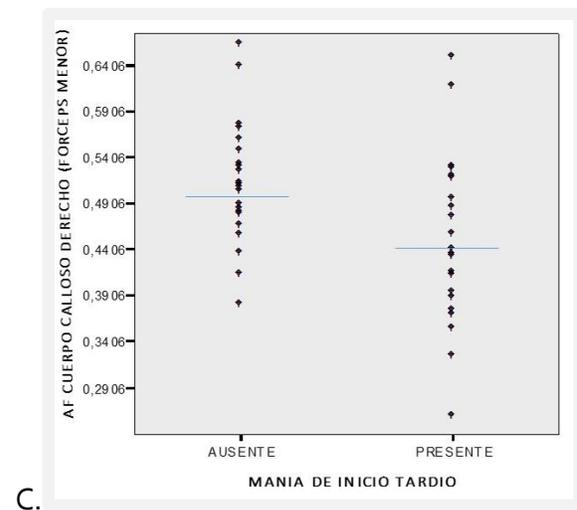
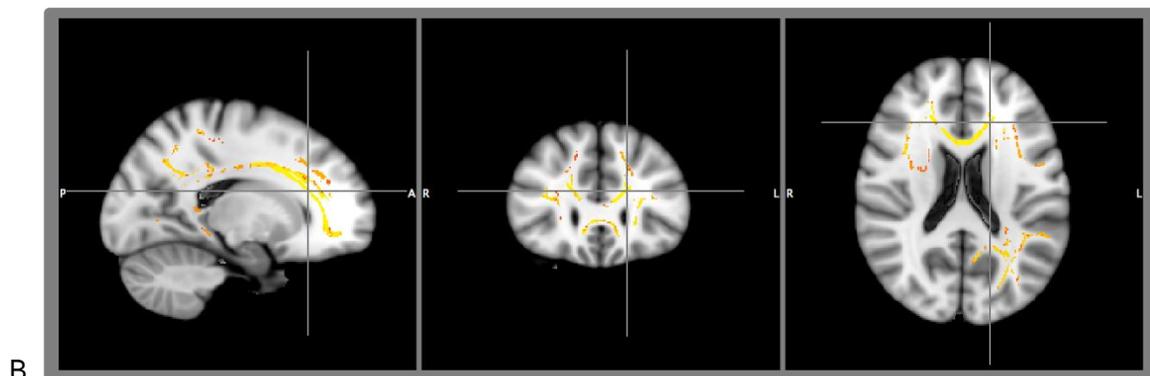
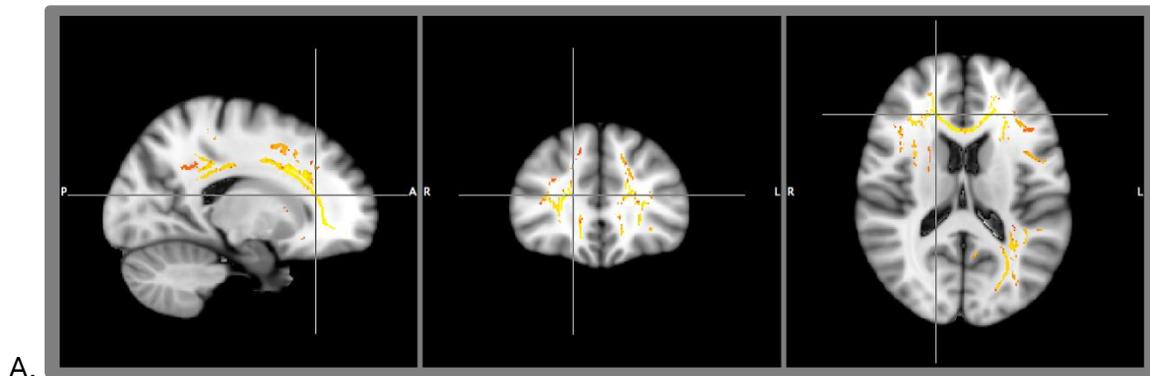
hemisferio izquierdo ( $p < 0.001$ ), y cuerpo calloso (fórceps menor) en el hemisferio derecho ( $p = 0.013$ ).

**TABLA 9. ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS DE NEUROIMAGEN MEDIANTE TENSOR DE DIFUSIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (CONEXIONES COMISURALES), ENTRE PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22) Y CONTROLES SANOS (N= 22).**

VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL, MEDIA (DS)	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	SUJETOS CONTROL (N= 22)	P
<b>CONEXIONES COMISURALES</b>			
CUERPO CALLOSO IZQUIERDO (FÓRCEPS MENOR)	0.40 (0.05)	0.49 (0.05)	<b>&lt;0.001</b>
CUERPO CALLOSO DERECHO (FÓRCEPS MENOR)	0.44 (0.09)	0.50 (0.06)	<b>0.013</b>
RODILLA DEL CUERPO CALLOSO	0.73 (0.07)	0.71 (.08)	0.494
TRONCO DEL CUERPO CALLOSO	0.61 (0.08)	0.65 (.08)	0.107
ESPLENIO DEL CUERPO CALLOSO	0.81 (0.06)	0.81 (0.06)	0.883

En la figura 4 se muestra el aspecto gráfico correspondiente a los resultados del análisis TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) al comparar pacientes con manía de inicio tardío ( $n=22$ ) y sujetos sanos ( $n=22$ ), en el cuerpo calloso derecho, en la región del fórceps menor (A). La gráfica de dispersión muestra la distribución de los datos en cada grupo, la cual fue significativamente diferente entre grupos (B).

**FIGURA 4.** LOS PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO PRESENTARON VALORES INFERIORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL EN EL CUERPO CALLOSO DERECHO, EN LA REGIÓN DEL FÓRCEPS MENOR LOCALIZADA EN EL PLANO SAGITAL, CORONAL Y AXIAL (A), ASÍ COMO EN EL CUERPO CALLOSO IZQUIERDO (FÓRCEPS MENOR). ESTA DIFERENCIA FUE ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA, COMO PUEDE APRECIARSE EN LA GRÁFICA DE DISPERSIÓN, QUE MUESTRA LOS VALORES INDIVIDUALES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL EN LAS REGIONES DESCRITAS (B).



En la tabla 10 se han incluido los valores de anisotropía fraccional (media y desviación estándar) en ocho regiones de interés altamente relevantes dentro de la conectividad límbica. Cinco de estas regiones muestran deficiencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes: fascículo uncinado derecho ( $p= 0.006$ ), fascículo uncinado izquierdo

( $p= 0.004$ ), fascículo del cíngulo izquierdo ( $p= 0.008$ ), estría terminalis derecha ( $p= 0.039$ ), y estría terminalis izquierda ( $p= 0.027$ ).

**Tabla 10. Análisis comparativo de datos de neuroimagen mediante tensor de difusión por resonancia magnética (conexiones límbicas), entre pacientes con manía de inicio tardío ( $n= 22$ ) y controles sanos ( $n= 22$ ).**

VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL, MEDIA (DS)	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	SUJETOS CONTROL (N= 22)	P
<b>CONEXIONES LÍMBICAS</b>			
FASCÍCULO UNCINADO IZQUIERDO	0.48 (0.08)	0.54 (0.04)	<b>0.006</b>
FASCÍCULO UNCINADO DERECHO	0.47 (0.07)	0.53 (0.04)	<b>0.004</b>
FASCÍCULO DEL CÍNGULO IZQUIERDO	0.49 (0.06)	0.57 (0.10)	<b>0.008</b>
FASCÍCULO DEL CÍNGULO DERECHO	0.32 (0.09)	0.37 (0.06)	0.078
HIPOCAMPO DERECHO	0.46 (0.07)	0.50 (0.10)	0.158
HIPOCAMPO IZQUIERDO	0.48 (0.08)	0.52 (0.09)	0.138
STRIA TERMINALIS DERECHA	0.64 (0.07)	0.69 (0.07)	<b>0.039</b>
STRIA TERMINALIS IZQUIERDA	0.59 (0.10)	0.65 (0.07)	<b>0.027</b>

En la tabla 11 se han incluido los valores de anisotropía fraccional (media y desviación estándar) en diez regiones de interés dentro de la conectividad cortico-cortical. Una de estas regiones muestran deficiencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes: stratum sagital izquierdo ( $p= 0.004$ ).

**Tabla 11. Análisis comparativo de datos de neuroimagen mediante tensor de difusión por resonancia magnética (conexiones cortico-corticales), entre pacientes con manía de inicio tardío ( $n= 22$ ) y controles sanos ( $n= 22$ ).**

VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL, MEDIA (DS)	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	SUJETOS CONTROL (N= 22)	P
<b>CONEXIONES CORTICO-CORTICALES</b>			
TAPETUM DERECHO	.33 (0.07)	.35 (0.05)	0.241
TAPETUM IZQUIERDO	0.33 (0.06)	0.34 (0.05)	0.334

FASCÍCULO LONGITUDINAL SUPERIOR DERECHO	0.51 (0.08)	0.50 (0.05)	0.783
FASCÍCULO LONGITUDINAL SUPERIOR IZQ.	0.49 (0.07)	0.52 (0.07)	0.199
FASCÍCULO SUPERIOR FRONTO-OCCIPITAL DER.	0.51 (0.10)	0.51 (0.07)	0.840
FASCÍCULO SUPERIOR FRONTO-OCCIPITAL IZQ.	0.49 (0.04)	0.49 (0.06)	0.728
STRATUM SAGITAL DERECHO	0.69 (0.10)	0.65 (0.08)	0.243
STRATUM SAGITAL IZQUIERDO	0.52 (0.11)	0.63 (0.12)	<b>0.004</b>
CÁPSULA EXTERNA DERECHA	0.55 (0.06)	0.58 (0.05)	0.089
CÁPSULA EXTERNA IZQUIERDA	0.58 (0.06)	0.60 (0.05)	0.345

En la tabla 12 se han incluido los valores de anisotropía fraccional (media y desviación estándar) en diez y seis regiones de interés dentro de la conectividad cortico-subcortical. Cuatro de estas regiones mostraron deficiencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes: Pedúnculo cerebral derecho ( $p= 0.019$ ), pedúnculo cerebral izquierdo ( $p= 0.001$ ), corona radiada anterior izquierda ( $p= 0.007$ ), radiación talámica posterior derecha ( $p= 0.041$ ).

**Tabla 12. Análisis comparativo de datos de neuroimagen mediante tensor de difusión por resonancia magnética (conexiones cortico-subcorticales), entre pacientes con manía de inicio tardío ( $n= 22$ ) y controles sanos ( $n= 22$ ).**

VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL, MEDIA (DS)	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	SUJETOS CONTROL (N= 22)	P
<b>CONEXIONES CORTICO-SUBCORTICALES</b>			
PEDÚNCULO CEREBRAL DERECHO	0.67 (0.08)	0.72 (0.05)	<b>0.019</b>
PEDÚNCULO CEREBRAL IZQUIERDO	0.61 (0.10)	0.67 (0.07)	<b>0.001</b>
LEMNISCO MEDIAL DERECHO	0.62 (0.08)	0.62 (0.07)	0.813
LEMNISCO MEDIAL IZQUIERDO	0.60 (0.07)	0.60 (0.06)	0.941
BRAZO ANTERIOR, CÁPSULA INTERNA DERECHA	0.70 (0.08)	0.67 (0.07)	0.141
BRAZO ANTERIOR, CÁPSULA INTERNA IZQ.	0.68 (0.05)	0.69 (0.05)	0.622
BRAZO POSTERIOR, CÁPSULA INTERNA DER.	0.65 (0.06)	0.65 (0.06)	0.891
BRAZO POSTERIOR, CÁPSULA INTERNA IZQ.	0.65 (0.06)	0.64 (0.04)	0.578
PARTE RETROLENTICULAR, CÁPSULA INT. DER.	0.60 (0.08)	0.59 (0.04)	0.613

PARTE RETROLENTICULAR, CÁPSULA INT. IZQ.	0.59 (0.05)	0.61 (0.08)	0.306
CORONA RADIADA ANTERIOR DERECHA	0.62 (0.06)	0.63 (0.07)	0.684
CORONA RADIADA ANTERIOR IZQUIERDA	0.57 (0.04)	0.52 (0.08)	<b>0.007</b>
CORONA RADIADA SUPERIOR DERECHA	0.60 (0.05)	0.60 (0.07)	0.675
CORONA RADIADA SUPERIOR IZQUIERDA	0.60 (0.05)	0.60 (0.05)	0.838
RADIACIÓN TALÁMICA POSTERIOR DERECHA	0.62 (0.08)	0.66 (0.06)	<b>0.041</b>
RADIACIÓN TALÁMICA POSTERIOR IZQUIERDA	0.60 (0.13)	0.63 (0.08)	0.391

En la tabla 13 se han incluido los valores de anisotropía fraccional (media y desviación estándar) en diez y seis regiones de interés dentro de la conectividad cerebelosa. Una de estas regiones fue mostró deficiencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes: Pedúnculo cerebeloso inferior derecho ( $p= 0.030$ ).

**Tabla 13. Análisis comparativo de datos de neuroimagen mediante tensor de difusión por resonancia magnética (conexiones cerebelosas), entre pacientes con manía de inicio tardío (n= 22) y controles sanos (n= 22).**

VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL, MEDIA (DS)	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	SUJETOS CONTROL (N= 22)	P
<b>CONEXIONES CEREBELOSAS</b>			
PEDÚNCULO CEREBELOSO INFERIOR DERECHO	0.61 (0.07)	0.67 (0.10)	<b>0.030</b>
PEDÚNCULO CEREBELOSO INFERIOR IZQUIERDO	0.61 (0.09)	0.64 (0.08)	0.171
PEDÚNCULO CEREBELOSO SUPERIOR DERECHO	0.73 (0.06)	0.71 (0.03)	0.205
PEDÚNCULO CEREBELOSO SUP. IZQUIERDO	0.61 (0.09)	0.64 (0.08)	0.757

**X.5. Análisis de correlación entre datos de anisotropía fraccional y datos clínicos.** Se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre los valores de anisotropía fraccional y los datos clínicos en dos regiones anatómicas: fórceps menor del cuerpo calloso derecho y fórceps menor del cuerpo calloso izquierdo.

**X.5.1. Correlaciones clínico-imagenológicas en la región del cuerpo calloso derecho.** La tabla 14 muestra las correlaciones estadísticamente significativas a nivel del fórceps menor del cuerpo calloso derecho: se observaron relaciones directamente proporcionales entre los valores de anisotropía fraccional y las medidas neurocognoscitivas obtenidas mediante la prueba COGNISTAT (orientación, comprensión del lenguaje, memoria verbal, cálculo, calificación global).

**Tabla 14.** Análisis de correlación entre los valores de anisotropía fraccional en la región del cuerpo calloso derecho (fórceps menor) y el desempeño cognoscitivo en pacientes con manía de inicio tardío (n= 22) y controles sanos (n= 22).

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

**X.5.2. Correlaciones clínico-imagenológicas en la región del cuerpo calloso izquierdo.** La tabla 15 muestra las correlaciones estadísticamente significativas a nivel del fórceps menor del cuerpo calloso izquierdo: se observaron relaciones directamente proporcionales entre los valores de anisotropía fraccional y las medidas neurocognoscitivas obtenidas mediante la prueba COGNISTAT (orientación, comprensión del lenguaje, memoria verbal, cálculo, calificación global). Se observaron así mismo correlaciones inversamente

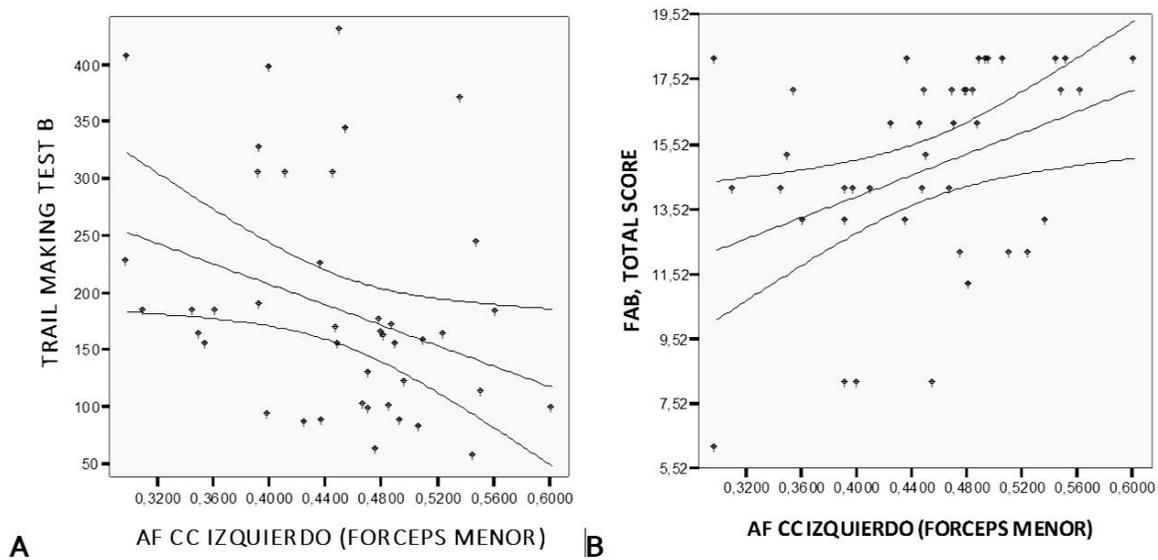
proporcionales entre los valores de anisotropía fraccional y la velocidad psicomotora registrada en la ejecución del *Trail Making Test*. Finalmente, se observaron correlaciones positivas significativas entre los valores de anisotropía fraccional y los resultados de la Frontal Assessment Battery (programación motora, control inhibitorio, calificación global). Se observó una correlación negativa significativa entre la anisotropía fraccional y la severidad de los síntomas maníacos, de acuerdo con la calificación total de la *Young Mania Rating Scale*.

**Tabla 15.** Análisis de correlación entre los valores de anisotropía fraccional en la región del cuerpo calloso izquierdo (fórceps menor) y el desempeño cognoscitivo en pacientes con manía de inicio tardío (n= 22) y controles sanos (n= 22).

MEDIDA CLÍNICA	r	p
CALIFICACIÓN TOTAL DE LA <i>YOUNG MANIA RATING SCALE</i>	-0.437	.008
<b>NEUROBEHAVIORAL COGNITIVE STATUS EXAMINATION</b>		
ORIENTACIÓN	0.373	0.015
COMPRESIÓN DEL LENGUAJE	0.505	0.001
MEMORIA VERBAL	0.348	0.024
CÁLCULO	0.488	0.001
CALIFICACIÓN TOTAL	0.354	0.021
<b>TRAIL MAKING TEST</b>		
TIEMPO DE EJECUCIÓN, PARTE A	-0.418	0.006
TIEMPO DE EJECUCIÓN, PARTE B	-0.327	0.034
<b>FRONTAL ASSESSMENT BATTERY</b>		
PROGRAMACIÓN MOTORA	0.420	0.006
CONTROL INHIBITORIO	0.380	0.013
CALIFICACIÓN TOTAL	0.380	0.013

En la figura 5 se presenta, en forma gráfica, la correlación entre los valores de anisotropía fraccional y el tiempo de ejecución en la parte b del *Trail Making Test*, la cual mostró una relación inversamente proporcional. Por otra parte, observamos una relación directamente proporcional entre los valores de anisotropía fraccional y la calificación total de la *Frontal Assessment Battery*.

**FIGURA 5.** EN LA REGIÓN DEL CUERPO CALLOSO IZQUIERDO (FÓRCEPS MENOR), LOS VALORES DE ANISOTROPIA FRACCIONAL MOSTRARON UNA RELACIÓN INVERSAMENTE PROPORCIONAL CON RESPECTO AL TIEMPO DE EJECUCIÓN EN LA PARTE B DEL *TRAIL MAKING TEST* (A), ASÍ COMO UNA RELACIÓN DIRECTAMENTE PROPORCIONAL CON RESPECTO A LA CALIFICACIÓN TOTAL DE LA *FRONTAL ASSESSMENT BATTERY*.



## XI. DISCUSIÓN

**XI.1. Los pacientes con manía de inicio tardío presentan deficiencias neuropsicológicas en el desempeño de las funciones ejecutivas.** Los pacientes con primer episodio maniaco

de inicio tardío, incluidos en este estudio, presentaron puntajes normales en las pruebas cognitivas generales, tal y como éstas fueron medidas por el COGNISTAT, lo cual descarta el diagnóstico de demencia. Sin embargo, las funciones ejecutivas medidas con el instrumento *Frontal Assessment Battery* presentan una alteración en dos rubros, control inhibitorio y programación motora. El control inhibitorio es una función ejecutiva que se ha reportado alterada frecuentemente en los pacientes crónicos con trastorno bipolar y en sus familiares no afectados, incluso ha llegado a considerarse un endofenotipo cognitivo de la enfermedad (Bora E et al, 2008); esta función se encuentra regulada por la red frontal ventrolateral, que a su vez tiene extensas conexiones con el sistema límbico y se cree que está involucrado en el control de las emociones y los impulsos (Strakowski SM et al, 2012). La otra función alterada en estos pacientes fue la programación motora. Esta es una función compleja que involucra varios procesos ejecutivos como la planeación y la secuenciación, funciones que en su mayoría se dependen de la actividad de la red prefrontal dorsolateral (áreas 9, 10 y 46 de Brodman) que se encuentra interconectada con estructuras del cinturón paralímbico, encargadas de la regulación visceral y la percepción viscerosceptiva. En conjunto estas dos redes neurales se han propuesto como zonas clave en el procesamiento emocional. Por otra parte, la correlación entre el tiempo de ejecución de la parte B del Trail Making Test y la severidad de la sintomatología maniaca, sugiere un retraso o lentificación en la transferencia de información en las vías frontosubcorticales (Reitan RM, 1985), lo cual podría estar relacionado con el hallazgo frecuente de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca subcortical (Tamashiro JH et al, 2008; Fujikawa T et al, 1995). Nuestro estudio es congruente con el contexto más amplio del trastorno bipolar de

inicio temprano. Hay extensa documentación acerca de las fallas de atención, memoria de trabajo y fluidez verbal, así como de otros procesos ejecutivos (Kurtz MM et al, 2009; Mann-Wrobel MS et al, 2011; Robinson LJ et al, 2006; Torres IJ et al, 2007), en un rango de funcionamiento inferior al esperado para la edad (Dickerson F et al, 2004; Martinez-Aran A et al, 2004; Martino DJ et al, 2008), lo cual se ha confirmado aún en estudios longitudinales (Bonnin CM et al, 2010; Martino DJ et al, 2009; Tabares-Seisdedos R et al, 2008). Específicamente, las fallas en el control inhibitorio se encuentran bien documentadas en pacientes con trastorno bipolar y en sus familiares, por lo cual se ha propuesto que esta alteración represente un endofenotipo cognoscitivo para el trastorno (Bora E et al, 2008), asociado a disfunción de la corteza prefrontal ventrolateral (Frangou S et al, 2005). En adultos con manía de inicio tardío, se han realizado pocos estudios neurocognoscitivos. A pesar de las diferencias metodológicas y de la escasa cantidad de estudios en este subgrupo, las alteraciones cognoscitivas son consistentes con respecto a lo hallado en sujetos jóvenes, incluyendo deficiencias en velocidad de procesamiento, memoria verbal y funciones ejecutivas (Martino DJ et al, 2008; Gildingers AG et al, 2007), lo cual se correlaciona con el funcionamiento global, principalmente en las actividades instrumentales en la vida diaria (Gildingers AG et al, 2007).

**XI.2. Los pacientes con manía de inicio tardío muestran un incremento en la frecuencia de lesiones hiperintensas en la secuencia FLAIR.** Los resultados del presente estudio muestran un incremento estadísticamente significativo en la frecuencia de lesiones

hiperintensas en la secuencia FLAIR en tres regiones cerebrales: 3er giro frontal derecho, 1er giro temporal izquierdo, y 2º giro temporal izquierdo. Así mismo, la carga lesional total fue mayor en los pacientes (21 +/-25), en comparación con el grupo control (13 +/- 15), si bien este último resultado solamente mostró una tendencia estadística ( $p= 0.191$ ). Estos resultados apoyan observaciones previas realizadas en pacientes con trastorno afectivo bipolar de inicio tardío, según las cuales hay un aumento de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca (Tamashiro JH et al, 2008), y particularmente en los lóbulos frontales (Takahashi K et al, 2008). Más aún, estos resultados son consistentes con lo observado en pacientes con trastorno bipolar de inicio temprano, lo cual sugiere una continuidad fisiopatológica entre ambas entidades: el estudio de metaanálisis de Beyer JL et al (2009), que incluyó 27 estudios mostró que los pacientes adultos con diagnóstico de trastorno bipolar (de inicio temprano) tienen mayor probabilidad de presentar lesiones hiperintensas en la sustancia blanca profunda (OR 3.2, IC 95% 2.2 – 4.5), particularmente la sustancia blanca de los lóbulos frontales (Lloyd AJ et al, 2009), en tractos que conectan estructuras corticales y subcorticales encargadas de la regulación emocional (Mahon C et al, 2010). Es posible que (en el contexto del trastorno bipolar) estas lesiones se relacionen con un riesgo aumentado de padecer alucinaciones e ideas delirantes (Tighe SK et al, 2012) y mal desenlace clínico (Moore PB et al, 2001; Serafini G et al, 2010), por ejemplo un mayor riesgo de presentar conducta suicida (Grangeon MC et al, 2010), aunque estas lesiones podrían aminorarse con el uso de litio (Macritchie KA et al, 2010).

**XI.3. Los pacientes con manía de inicio tardío presentan deficiencias en la anisotropía fraccional: aproximación etiológica.** Este estudio apoya la hipótesis según la cual existe una relación entre el advenimiento de la manía de inicio tardío y el concepto de manía secundaria, tal como este ha sido descrito clásicamente (Krauthammer C et al, 1978 ). En el estudio del hospital McLean, publicado por Tohen y coautores (Tohen M et al, 1994), el 71% de los pacientes con un primer episodio de manía en la tercera edad tenían una condición neurológica, en comparación con pacientes de la tercera edad que tenían manía de inicio temprano, los cuales tenían una comorbilidad neurológica del 27% ( $p= 0.005$ , prueba de Fisher). Algunos pacientes pueden tener procesos degenerativos subyacentes, lo cual debe tomarse en cuenta durante el diagnóstico diferencial de los pacientes con manía de inicio tardío, particularmente cuando hay falta de respuesta al tratamiento. La degeneración lobar frontal de predominio en el hemisferio derecho es un acontecimiento asociado con la emergencia de síntomas de manía, lo cual se ubica en ocasiones dentro de la variante conductual de la demencia frontotemporal (Arciniegas DB, 2006). La enfermedad vascular cerebral es otra entidad clínica que debe tomarse en cuenta (Depp CA et al, 2004; Tohen M et al, 1994). Los pacientes con manía de inicio tardío presentan un incremento en la frecuencia y la severidad de imágenes hiperintensas de la sustancia blanca, especialmente en regiones frontales, parietales y en los ganglios basales (Tamashiro JH et al, 2008). Los pacientes con enfermedad de pequeño vaso y aquellos con factores de riesgo vascular tienen una frecuencia aumentada de imágenes hiperintensas en la sustancia blanca (Van Swieten JC et al, 1991; Launer LJ, 2004), y éstas aumentan el riesgo de padecer un infarto cerebral o procesos demenciales (Debette S et al, 2010). La

hipótesis más aceptada para explicar la fisiopatología de estas imágenes propone que los vasos de pequeño calibre, afectados por aterosclerosis, inducen lesiones en la sustancia blanca profunda mediante hipoperfusión crónica y ruptura de la barrera hematoencefálica, lo cual produce invasión de plasma en la sustancia blanca (Pantoni L et al, 2002; O'Sullivan M et al, 2002, Topakian R et al, 2010). Este aumento en la proporción de líquido puede detectarse como una imagen hiperintensa en las secuencias de T2 y FLAIR, y ciertamente afecta la anisotropía fraccional evaluada mediante la técnica de tensor de difusión, ya que la pérdida de restricciones para el movimiento de las moléculas de agua aumenta la probabilidad de movimientos aleatorios, y por lo tanto disminuye los valores de la fracción de anisotropía. Ésta es una posible explicación para las deficiencias de conectividad estructural observadas en los pacientes con manía de inicio tardío de este estudio. Otros mecanismos de lesión de la sustancia blanca no pueden descartarse con los datos obtenidos en este estudio, incluyendo procesos inflamatorios y autoinmunes.

#### **XI.4. Patrones de desconexión estructural en los pacientes con manía de inicio tardío.**

Si bien hay una falta de información en relación la conectividad estructural en la entidad bajo investigación en el presente estudio, los resultados presentados en este artículo son consistentes con las deficiencias de conectividad anatómica observadas en pacientes con manía de inicio temprano, en el contexto del trastorno bipolar, lo cual sugiere una semejanza o continuidad fisiopatológica entre ambas entidades, lo cual es útil así mismo para elaborar un marco conceptual orientado al entendimiento de la neuroanatomía clínica de la manía en tanto síndrome neuropsiquiátrico. La hipótesis predominante al respecto

menciona una disrupción de los sistemas neurales involucrados en el procesamiento emocional, especialmente la conectividad anatómica y funcional entre las redes prefrontales ventrales y la amígdala del lóbulo temporal (Stakowski SM et al, 2012). Nuestro estudio muestra la importancia del fascículo uncinado, que representa la principal estructura de interconexión entre la corteza ventral lateral del lóbulo frontal y la amígdala; la pérdida de conectividad a este nivel se asocia con la patogénesis del trastorno bipolar (Versace A et al, 2008; Ramirez-Bermudez J et al, 2014, Adler CM et al, 2004, Adler CM et al 2006). Por otra parte, en nuestro estudio se observaron diferencias significativas entre grupos al comparar los valores de anisotropía fraccional en el fascículo del cíngulo izquierdo. Del lado derecho se encontró así mismo una fuerte tendencia estadística. En pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío se han encontrado anomalías en el fascículo del cíngulo (Brambilla P et al, 2003), lo cual sugiere una continuidad fisiopatológica entre ambas entidades, así como una participación del circuito de Papez en los procesos cognoscitivos alterados frecuentemente en sujetos con manía. Por otra parte, nuestro estudio apoya datos previos acerca de la relevancia del cuerpo calloso (Brambilla P et al, 2003; Brambilla P et al, 2004) en la construcción de un marco explicativo para los estados maníacos, el cual debe incluir procesos cognoscitivos y emocionales relacionados con las conexiones interhemisféricas entre la corteza prefrontal derecha y la corteza prefrontal izquierda (Schmahmann JD et al, 2006). Diversos autores han postulado que se requiere un balance interhemisférico para llevar a cabo la regulación emocional, pues hay evidencias que apoyan la hipótesis de una especialización hemisférica en el procesamiento emocional (Nente et al, 2007), según la cual el hemisferio izquierdo procesa predominantemente

emociones positivas (alegría) así como comportamientos de aproximación, mientras que el hemisferio derecho es dominante para el procesamiento de emociones negativas (miedo, tristeza) y conductas de retiro (Demaree HA et al, 2005), lo cual ha sido planteado como parte de la fisiopatología de la depresión, probablemente asociada a hipoactividad prefrontal izquierda (Hecht D, 2010), y de la manía, frecuentemente observada en personas con lesiones prefrontales derechas (Kaladjian A et al, 2006).

**XI.5. Limitaciones del estudio y prospectiva.** La principal limitación corresponde al diseño transversal del estudio, que reduce el margen de interpretación para la atribución de la causalidad. Los acontecimientos tempranos en la biografía de los pacientes, que podrían contribuir a la génesis del trastorno mental, no pueden ser evaluados de manera confiable y válida debido a sesgos de memoria. Las técnicas de neuroimagen empleadas en este estudio permiten evaluar la conectividad estructural, pero no ofrecen información con respecto a otras medidas estructurales, por ejemplo las que se refieren al volumen de la sustancia gris, y tampoco proveen información acerca de la conectividad funcional y el metabolismo cerebral. Un seguimiento permitirá conocer el curso clínico de este síndrome y sus variables pronósticas, así como datos iniciales con respecto a la respuesta al tratamiento. En forma complementaria, los estudios de neuroimagen aquí presentados deben complementarse con estudios de conectividad funcional y volumetría mediante imagenología por resonancia magnética, así como estudios de tomografía por emisión de positrones para conocer patrones de metabolismo cerebral.



## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, Strakowski SM. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2004; 6:197–203.

Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, Jarvis K, Strakowski SM. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:322–324.

Ambrosi E, Rossi-Espagnet MC, Kotzalidis GD, Comparelli A, Del Casale A, Carducci F, Romano A, Manfredi G, Tatarelli R, Bozzao A, Girardi P. Structural brain alterations in bipolar disorder II: a combined voxel-based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) study. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):610-5. doi: 10.1016/j.jad.2013.02.023. Epub 2013 Mar 11.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition. American Psychiatric Association. Washington, 1994.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. American Psychiatric Association. Arlington, 2013.

Apiquian R, Páez F, Tapia RO, Fresan A, Vallejo O, Nicolini H. Validez y confiabilidad de la escala para la evaluación de la manía. *Salud Mental* 1997; 20: 23-29.

Arciniegas DB. New-onset bipolar disorder in late life: a case of mistaken identity. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 198-203.

Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, Howe ME, Reiss AL. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;66(3):238-44.

Barysheva M, Jahanshad N, Foland-Ross L, Altshuler LL, Thompson PM. White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. *Neuroimage Clin*. 2013 Apr 5;2:558-68.

Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(4):394-409.

Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent A 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

Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2008; 113: 1-20

Brambilla P, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003; 54:1294–1297.

Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Keshavan MS, Soares JC. Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:221–225.

Bruno, S., Cercignani, M. and Ron, M. A. White matter abnormalities in bipolar disorder: a voxel-based diffusion tensor imaging study. London, UK. *Bipolar Disorders*, 2008, Vol. 10. 460-468.

Buckholtz JW, Meyer-Lindenberg A. Psychopathology and the Human Connectome: Toward a Transdiagnostic Model of Risk For Mental Illness. *Neuron* 2012; 74: 990-1004.

Campbell RJ. *Campbell's Psychiatric Dictionary*. The definitive dictionary of psychiatry. Ninth Edition. Oxford University Press. Nueva York, 2009.

Catani M, Mesulam M. What is a disconnection syndrome? *Cortex* 2008; 44: 911-913.

Chan WY, Yang GL, Chia MY, Woon PS, Lee J, Keefe R, Sitoh YY, Nowinski WL, Sim K. Cortical and subcortical white matter abnormalities in adults with remitted first-episode mania revealed by Tract-Based Spatial Statistics. *Bipolar Disord*. 2010 Jun;12(4):383-9.

Chen Z, Cui L, Li M, Jiang L, Deng W, Ma X, Wang Q, Huang C, Wang Y, Collier DA, Gong Q, Li T. Voxel based morphometric and diffusion tensor imaging analysis in male bipolar patients with first-episode mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Mar 30;36(2):231-8.

Clayton PJ. The prevalence and course of the affective disorders. In: J.M. Davis and J.W. Maas (Eds.). *The Affective Disorders*, American Psychiatric Press, Washington, 1983.

Cui L, Chen Z, Deng W, Huang X, Li M, Ma X, Huang C, Jiang L, Wang Y, Wang Q, Collier DA, Gong Q, Li T. Assessment of white matter abnormalities in paranoid schizophrenia and bipolar mania patients. *Psychiatry Res*. 2011 Dec 30;194(3):347-53. doi: 10.1016/j.psychres.2011.03.010. Epub 2011 Nov 12.

Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3666.

Demaree HA, Everhart DE, Youngstrom EA, Harrison DW. Brain lateralization of emotional processing: historical roots and future incorporating "dominance". *Behav Cogn Neurosci Rev* 2005; 4: 3-20.

Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord* 2004; 6: 343-367.

Dickerson F, Boronow J, Stallings G, Origoni A, Cole S, Yolken R. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Res* 2004; 129: 45-53

Emsell L, Langan C, Van Hecke W, Barker GJ, Leemans A, Sunaert S, McCarthy P, Nolan R, Cannon DM, McDonald C. White matter differences in euthymic bipolar I disorder: a combined magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging voxel-based study. *Bipolar Disord*. 2013 (a) Jun;15(4):365-76.

Emsell L, Chaddock C, Forde N, Van Hecke W, Barker GJ, Leemans A, Sunaert S, Walshe M, Bramon E, Cannon D, Murray R, McDonald C. White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study. *Psychol Med*. 2013 (b) Nov 27:1-12.

Engelhart C, Eisenstein N, Johnson V, Wolf J, Williamson J, Steitz D, et al. Factor structure of the Neurobehavioral Cognitive Status Exam (COGNISTAT) in healthy, and psychiatrically and neurologically impaired, elderly adults. *Clin Neuropsychol* 1999; 13: 109-111.

Frangou S, Haldane M, Roddy M, Kumari V. Evidence for deficits in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 838-839

Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke*. 1995 Jun;26(6):946-9

Gao W, Jiao Q, Qi R, Zhong Y, Lu D, Xiao Q, Lu S, Xu C, Zhang Y, Liu X, Yang F, Lu G, Su L. Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in pediatric bipolar mania. *J Affect Disord*. 2013 Aug 15;150(1):70-6.

Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D et al. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 46: 174-179

Gönenç A, Frazier JA, Crowley DJ, Moore CM. Combined diffusion tensor imaging and transverse relaxometry in early-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Dec;49(12):1260-8. doi: 10.1016/j.jaac.2010.08.015. Epub 2010 Oct 29.

Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness. Oxford University Press. New York, 1990.

Grangeon MC, Seixas C, Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Pompili M, Steffens DC, Wenzel A, Lacerda AL, de Oliveira IR. White matter hyperintensities and their association with suicidality in major affective disorders: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *CNS Spectr*. 2010 Jun;15(6):375-81.

Jia-Xiu Liu, Yong-Sheng Chen, Jen-Chuen Hsieh, Tung-Ping Su. Hsinchu, Taiwan. Differences in white matter abnormalities between bipolar I and II disorders. *Journal of Affective Disorders*, 2010, Vol. 127.

Kafantaris V, Kingsley P, Ardekani B, Saito E, Lencz T, Lim K, Szeszko P. Lower orbital frontal white matter integrity in adolescents with bipolar I disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Jan;48(1):79-86.

Kaladjian A, Mazzola-Pomietto P, Jeanningros R, Azorin JM. *Encephale* 2006; 32: 421-436.

Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, Williams SC. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jul;68(7):675-90.

Kieseppä T, Mäntylä R, Tuulio-Henriksson A, Luoma K, Mantere O, Ketokivi M, Holma M, Jylhä P, Melartin T, Suominen K, Vuorilehto M, Isometsä E. White matter hyperintensities and cognitive performance in adult patients with bipolar I, bipolar II, and major depressive disorders. *Eur Psychiatry*. 2014 May;29(4):226-32.

Krauthammer C, Klerman GL: Secondary mania. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:1333-1339.

Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 2009; 23: 551-562

Lagopoulos J<sup>1</sup>, Hermens DF, Hatton SN, Tobias-Webb J, Griffiths K, Naismith SL, Scott EM, Hickie IB. 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.

Lin F, Weng S, Xie B, Wu G, Lei H. Abnormal frontal cortex white matter connections in bipolar disorder: a DTI tractography study. *J Affect Disord*. 2011 Jun;131(1-3):299-306.

Li J, Kale Edmiston E, Chen K, Tang Y, Ouyang X, Jiang Y, Fan G, Ren L, Liu J, Zhou Y, Jiang W, Liu Z, Xu K, Wang F. A comparative diffusion tensor imaging study of corpus callosum subregion integrity in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2014 Jan 30;221(1):58-62.

Linke J, King AV, Poupon C, Hennerici MG, Gass A, Wessa M. Impaired anatomical connectivity and related executive functions: differentiating vulnerability and disease marker in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Dec 15;74(12):908-16.

Lloyd AJ, Moore PB, Cousins DA, Thompson JM, McAllister VL, Hughes JH, Ferrier IN, Young AH. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Dec;120(6):481-91. White matter lesions in euthymic patients with bipolar disorder.

Haller S, Xekardaki A, Delaloye C, Canuto A, Lövblad KO, Gold G, Giannakopoulos P. Combined analysis of grey matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in late-life bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Nov;36(6):391-401.

Hecht D. Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neurosci Res* 2010; 68: 77-87.

Mahon C, Burdick KE, Szeszko P.R. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34 (4): 533-554.

Mann-Wrobel MS, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord* 2011; 13: 334-342

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224-232

Martino DJ, Strejilevich SA, Scapola M et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 109: 149-156

Martino DJ, Marengo E, Igoa A et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorder: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009; 116: 37-42

Macritchie KA, Lloyd AJ, Bastin ME, Vasudev K, Gallagher P, Eyre R, Marshall I, Wardlaw JM, Ferrier IN, Moore PB, Young AH. White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2010 Jan;196(1):52-8.

Mega MS. Frontal-Subcortical Circuits and Neuropsychiatric Disorders. *J Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1994; 6: 358-370.

Moorhead SR, Young AH. Evidence for a late onset bipolar-I disorder sub-group after 50 years. *Journal of Affective Disorders* 2003; 73: 271-277

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 Feb;178:172-6.

Nente F, Carrillo-Mezo R, Mendez MF, Ramirez-Bermudez J. Pathological hyperfamiliarity for others from a left anterior cingulate lesión. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 345-346.

O'Sullivan M, Lythgoe DJ, Pereira AC, Summers PE, Jarosz JM, Williams SC, et al. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. *Neurology* 2002; 59:321-326.

Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997; 28:652-659.

Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, Sweeney JA, Zhou XJ. Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2009 Apr 1;65(7):586-93.

Ramirez-Bermudez J, Guadamuz A, Alvarado-Alanis P, Favila R, Atriano C, Taboada J, Marrufo O, Berlanga-Flores C, Carrillo-Mezo R. Structural connectivity in late onset mania. *Bipolar Disord* 2014; 16(2):208-210.

Ramos de Viesca MB. La manía en el Corpus Hippocraticum. *Salud Mental* 1999; 22: 34-36.

Reitan, RM. Validity of trail making test as an indication of organic brain disease. *Percept Mot Skills* 1985; 8: 271-276.

Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 105-115

Rodríguez-del Álamo A, Catalán-Alonso MJ, Carrasco-Marín L. FAB: Aplicación preliminar española de la batería neuropsicológica de evaluación de funciones frontales a 11 grupos de pacientes. *Rev Neurol* 2003; 36: 605-608.

Saxena K1, Tamm L, Walley A, Simmons A, Rollins N, Chia J, Soares JC, Emslie GJ, Fan X, Huang H. A preliminary investigation of corpus callosum and anterior commissure aberrations in aggressive youth with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012 Apr;22(2):112-9. doi: 10.1089/cap.2011.0063. Epub 2012 Feb 29.

Schmahmann, JD.; Pandya, DN. Fiber pathways of the brain. Oxford University Press. New York, 2006.

Serafini G, Pompili M, Innamorati M, De Rossi P, Ferracuti S, Girardi P, Tatarelli R. Deep white matter hyperintensities as possible predictor of poor prognosis in a sample of patients with late-onset bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 2010 Nov;12(7):755-6.

Serafini G, Pompili M, Borgwardt S, Houenou J, Geoffroy PA, Jardri R, Girardi P, Amore M. Brain changes in early-onset bipolar and unipolar depressive disorders: a systematic review in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Nov;23(11):1023-41.

Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* 2002. 17:143-155.

Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TEJ. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 2006; 31:1487-1505.

Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, DelBello MP, Frangou S, McIntosh A, Phillips ML, Sussman JE, Townsend JD. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord* 2012; 14: 313-325.

Sussman JE, Lymer GK, McKirdy J, Moorhead TW, Muñoz Maniega S, Job D, Hall J, Bastin ME, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM. White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disord.* 2009 Feb;11(1):11-8.

Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 2008; 109: 286-299

Takahashi K, Oshima A, Ida I, Kumano H, Yuuki N, Fukuda M, Amanuma M, Endo K, Mikuni M. Relationship between age at onset and magnetic resonance image-defined hyperintensities in mood disorders. *J Psychiatr Res.* 2008 May;42(6):443-50. Epub 2007 Jun 22.

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; 10:765-775.

Tighe SK, Reading SA, Rivkin P, Caffo B, Schweizer B, Pearlson G, Potash JB, Depaulo JR, Bassett SS. Total white matter hyperintensity volume in bipolar disorder patients and their healthy relatives. *Bipolar Disord*. 2012 Dec;14(8):888-93.

Tohen M, Shulman KI, Satlin A. First-episode mania in late life. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 130–132.

Topakian R, Barrick TR, Howe FA, Markus HS. Blood-brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leucoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:192-197.

Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007; Suppl, 434: 17-26

Van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain* 1991; 114:761-774.

Versace A, Almeida JRC, Hassel S, Walsh ND, Novelli M, Klein CR, Kupfer DJ, Phillips ML. Elevated Left and Reduced Right Orbitomedial Prefrontal Fractional Anisotropy in Adults with Bipolar Disorder Revealed by Tract-Based Spatial Statistics. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1041-1052.

Wang F, Kalmar JH, Edmiston E, Chepenik LG, Bhagwagar Z, Spencer L, Pittman B, Jackowski, Papademetris, Constable RT, Blumberg HP. Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2008; 64 (8): 730-733.

Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Qiu M, Gong G, Pittman BP, Jones MM, Shah MP, Spencer L, Papademetris X, Constable RT, Blumberg HP. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. *Br J Psychiatry*. 2008; 193:126–129.

Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, Florio LP: Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 1988; 18:141-153.

World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization. Geneva, 1992.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.

Yuan P, Salvadore G, Li X, Zhang L, Du J, Chen G, Manji HK. Valproate activates the Notch3/c-FLIP signaling cascade: a strategy to attenuate white matter hyperintensities in bipolar disorder in late life? *Bipolar Disord.* 2009 May;11(3):256-69.

Yurgelun-Todd, D. A., Silveri, M. M., Gruber, S. A., Rohan, M. L. and Pimentel, P. J. White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. . Boston, Massachusetts. *Bipolar Disorders.* 2007, Vol. 9. 504-512.

## APÉNDICES

### PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL PRESENTE TRABAJO DE TESIS

1. Ramírez-Bermudez J, Guadamuz A, Alvarado-Alanis P, Favila R, Atriano C, Taboada J, Marrufo O, Berlanga-Flores C, Carrillo-Mezo R. Structural connectivity in late onset mania. *Bipolar Disord* 2014; 16(2):208-210.
2. Ramírez-Bermúdez J, Carrillo-Mezo R, Atriano C, Sánchez D, Marrufo O, Berlanga C, Guadamuz A, Taboada J, Rios C. *Lesiones hiperintensas de la sustancia blanca y función cognoscitiva en pacientes con manía de inicio tardío*. **Gac Med Mex** (en prensa).
3. Berlanga-Flores C, Ramírez-Bermudez J\*, Guadamuz A, Alvarado-Alanis P, Favila R, Atriano C, Taboada J, Marrufo O, Carrillo-Mezo R, Rios C, Montenegro A, Tohen M. White matter abnormalities in patients with late onset disorder. **Bipolar Disord** (enviado a publicación). \* Autor correspondiente.

### TESIS DE POSGRADO RELACIONADAS CON EL PRESENTE TRABAJO DE TESIS.

1. Alumna: Adilia Guadamuz. Título de la tesis: Anisotropía fraccional en pacientes con manía de inicio tardío. Grado: Especialidad en Neurorradiología. Año: 2012.
2. Alumna: Cecilia Berlanga Flores. Título de la tesis: Anisotropía fraccional en el fascículo derecho, porción frontal, en pacientes con manía de inicio tardío. Grado: Especialidad en Psiquiatría. Año: 2014.
3. Alumno: Alfredo Montenegro. Título de la tesis: Anormalidades de la integridad de la sustancia blanca en pacientes con manía de inicio tardío. Grado: Especialidad en Neurorradiología. Año: 2015 (en trámite).

### PRESENTACIONES EN CONGRESOS RELACIONADAS CON EL PRESENTE TRABAJO DE TESIS

1. Ramírez-Bermudez J, Espinola-Nadurille M, Guadamuz A. *The differential diagnosis of late-onset manic episode*. 9<sup>th</sup> International Conference on Bipolar Disorder. Pittsburgh, 2011.
2. Ramírez-Bermudez J et al. *Fractional anisotropy in patients with first episode in late life*. European College of Neuropsychopharmacology. Barcelona, 6 de Octubre 2013.
3. Ramírez-Bermúdez J. *Imágenes cerebrales en pacientes con trastorno bipolar*. Colegio Venezolano de Neuropsicofarmacología. Caracas, Venezuela. 11 de Julio, 2014.
4. Ramírez-Bermudez J et al. *Abnormal white matter integrity in patients with first episode in late life*. International Society for Bipolar Disorders. Toronto, 6 de Junio, 2015 (aceptado para presentación oral).

### RECONOCIMIENTOS CIENTÍFICOS RELACIONADOS CON EL PRESENTE TRABAJO DE TESIS

LUGAR Y AÑO	RECONOCIMIENTO	ORGANIZACIÓN
EUA, 2011	Lilly Young Investigator Fellowship in Bipolar Disorder (autor principal)	9 <sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIPOLAR DISORDER, UNIVERSITY OF PITTSBURGH
MÉXICO, 2013	Primer lugar, Reunión Médico Quirúrgica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (primer autor)	INN
SEUL, COREA, 2014	Samuel Gershon Award, Young Investigator Award para la doctora Cecilia Berlanga (tutor)	INTERNATIONAL SOCIETY FOR BIPOLAR DISORDERS
MÉXICO, 2015	Segundo lugar, Reunión Anual de Investigación (primer autor)	INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA