



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA  
“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”  
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

**“ANISOTROPÍA FRACCIONAL EN PACIENTES CON  
TRASTORNO BIPOLAR DE INICIO TARDÍO”.**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA.

PRESENTA:  
DRA. ADILIA MARÍA GUADAMUZ DE CASTRO.

TUTOR PRINCIPAL: DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ.

CO-TUTOR: DR. ROGER CARRILLO MEZO.

CO-AUTORES:

DRA. PATRICIA ALVARADO ALANIS.

ING. OSCAR MARRUFO MELENDEZ.

LIC. EUGENIA ATRIANO MENDIETA.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

DR. RICARDO COLÍN PIANA.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”.

---

DR. JESÚS RODRÍGUEZ CARVAJAL.

PROFESOR TITULAR CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”.

---

DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ.

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”.

---

DRA. ADILIA GUADAMUZ DE CASTRO.

AUTORA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”.

## **AGRADECIMIENTOS**

AGRADEZCO A DIOS POR SOBRE TODAS LA COSAS POR ESTA OPORTUNIDAD, A LAS  
AUTORIDADES DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"MANUEL VELASCO SUÁREZ", A MIS ADSCRITOS, ASÍ COMO A MIS COMPAÑEROS DEL  
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN.

A MI FAMILIA, CRISTINA, CARLOS Y A MI ESPOSO GUILLERMO POR SU APOYO EN ESTOS  
DOS AÑOS DE RESIDENCIA.

## **DEDICATORIA**

DEDICO ESTE ESFUERZO A LA AMADA MEMORIA DE MIS PADRES  
CARLOS JOSÉ GUADAMUZ PORTILLO Y ORIA DE LA CARIDAD DE CASTRO REYES.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío (mayores de 45 años) tienen una anisotropía fraccional menor en relación con sujetos controles.

**Material y Método:** Se realizó un estudio de casos y controles, se incluyeron 10 pacientes diagnosticados con trastorno bipolar de inicio tardío y 10 controles. A todos los pacientes se les realizó estudio de tensor de difusión. Posteriormente se procesaron los datos de imágenes con el programa FSL (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library). 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, obteniendo así mapas de anisotropía fraccional del cerebro.

**Resultados:** Se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar de inicio tardío y 10 controles. La edad media del grupo control fue de 56.9 años + 6.4, la edad media de los pacientes con TAB de inicio tardío fue de 55.8 años + 6.2 ( $p= 0.705$ ).

Se incluyeron 4 mujeres y 6 hombres por grupo. De acuerdo a los mapas de anisotropía fraccional procesados a través del TBSS, herramienta de FSL, podemos observar diferencias significativas ( $p < 0.05$ ), de forma bilateral en los tractos de sustancia blanca a nivel del fórceps menor bilateral, fascículo del cíngulo izquierdo (división anterior), fascículo del cíngulo derecho (división posterior) y fascículo uncinado bilateral, en su porción frontal. La localización anatómica se obtuvo mediante atlas de sustancia blanca proporcionados por el software.

**Conclusiones:**

Existe alteración en la integridad de los tractos de sustancia blanca que conectan a ambos lóbulos frontales entre sí y con el lóbulo temporal. La afectación de estas vías de conexión soporta la teoría que sugiere disfunción de la red límbica anterior observada en pacientes con trastorno bipolar.

**INDICE**

ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
HIPÓTESIS	32
OBJETIVOS	33
JUSTIFICACIÓN	34
METODOLOGÍA	35
PROCEDIMIENTO	38
TECNICA IMAGENOLÓGICA	38
PROCESAMIENTO DE IMÁGENES	39
CONSIDERACIONES ETICAS	41
RESULTADOS	42
DISCUSIÓN	49
REFERENCIAS	53
ANEXOS	55

## **ANTECEDENTES**

### **Trastorno bipolar.**

Los trastornos del estado de ánimo están divididos en trastornos depresivos («depresión unipolar»), trastornos bipolares y dos trastornos basados en la etiología: trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias. Los trastornos depresivos (p. ej., trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado) se distinguen de los trastornos bipolares por el hecho de no haber historia previa de episodio maníaco, mixto o hipomaníaco. Los trastornos bipolares (p. ej., trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado) implican la presencia (o historia) de episodios maníacos, episodios mixtos o episodios hipomaníacos, normalmente acompañados por la presencia (o historia) de episodios depresivos mayores (1).

El trastorno bipolar I se caracteriza por uno o más episodios maníacos o mixtos, habitualmente acompañados por episodios depresivos mayores.

El trastorno bipolar II se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaníaco.

El trastorno ciclotímico se caracteriza por al menos 2 años de numerosos períodos de síntomas hipomaníacos que no cumplen los criterios para un episodio maníaco y numerosos períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor.

El trastorno bipolar no especificado se incluye para codificar trastornos con características bipolares que no cumplen criterios para ninguno de los trastornos bipolares específicos definidos en esta sección (o síntomas bipolares sobre los que se tiene una información inadecuada o contradictoria). (1)

## Trastorno bipolar I.

### *Características diagnósticas*

La característica esencial del trastorno bipolar I es un curso clínico caracterizado por uno o más episodios maníacos o episodios mixtos. Es frecuente que los sujetos también hayan presentado uno o más episodios depresivos mayores. Los episodios de trastorno del estado de ánimo inducidos por sustancias (debido a los efectos directos de un medicamento) otros tratamientos somáticos de la depresión, una droga o la exposición a un tóxico, o los trastornos del estado de ánimo debidos a enfermedad médica no se tienen en cuenta para establecer el diagnóstico de trastorno bipolar I. Además, los episodios no pueden explicarse mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado. La recidiva viene indicada por un cambio en la polaridad del episodio o por un intervalo entre los episodios de al menos 2 meses sin síntomas maníacos. Un cambio en la polaridad se define como un curso clínico en el que un episodio depresivo mayor evoluciona hasta un episodio maníaco o un episodio mixto, o en el que un episodio maníaco o un episodio mixto evolucionan hasta un episodio depresivo mayor. Por el contrario, un episodio hipomaníaco que evolucione hasta un episodio maníaco o un episodio mixto, o un episodio maníaco que evolucione hasta un episodio mixto (o viceversa), se considera que sólo es un episodio único. En los trastornos bipolares recidivantes la naturaleza de los episodios actuales (o del más reciente) puede ser especificada como sigue: episodio más reciente hipomaníaco, episodio más reciente maníaco, episodio más reciente mixto, episodio más reciente depresivo y episodio más reciente no especificado (1).

### *Especificaciones*

Para describir el episodio maníaco, mixto o depresivo mayor actual, se pueden utilizar las siguientes especificaciones para el trastorno bipolar I (o para el episodio maníaco, mixto o depresivo

mayor más reciente, si en ese momento no se cumplen los criterios para un episodio maníaco, mixto o depresivo mayor):

Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos, grave con síntomas psicóticos, en remisión parcial, en remisión total.

Con síntomas catatónicos.

De inicio en el posparto.

Las especificaciones siguientes sólo son aplicables al episodio depresivo mayor actual (o más reciente) en el único caso de que sea el tipo más reciente de episodio afectivo:

Crónico.

Con síntomas melancólicos.

Con síntomas atípicos.

Para indicar el patrón de los episodios pueden utilizarse las especificaciones siguientes:

Especificación de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica total).

Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores).

Con ciclos rápidos (1).

*Síntomas y trastornos asociados*

Características descriptivas y trastornos mentales asociados. El suicidio consumado se produce en el 10-15 % de los sujetos con trastorno bipolar I. Durante los episodios maníacos graves o con síntomas psicóticos pueden producirse agresiones a los hijos o al cónyuge y otros comportamientos violentos. Otros problemas asociados son ausencias escolares, fracaso escolar, fracaso laboral, divorcio y comportamiento antisocial episódico. Otros trastornos mentales asociados incluyen anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de angustia, fobia social y trastornos relacionados con sustancias.

Hallazgos de laboratorio. No parece que existan datos de laboratorio que diferencien los episodios depresivos mayores propios del trastorno depresivo mayor de los propios del trastorno bipolar I.

Hallazgos de la exploración física y enfermedades médicas asociadas. Una edad de inicio de un primer episodio maníaco después de los 40 años debe alertar al clínico sobre la posibilidad de que los síntomas se deban a enfermedad médica o al consumo de una sustancia. Hay algunos indicios de que la enfermedad tiroidea no tratada empeora el pronóstico del trastorno bipolar I.

*Síntomas dependientes de la cultura, la edad y el sexo*

No hay datos que indiquen una incidencia diferencial del trastorno bipolar I en razón de la raza a que se pertenezca. Hay algunos indicios de que, en algunos grupos étnicos y en los sujetos más jóvenes, los clínicos pueden tener una tendencia a sobre diagnosticar la esquizofrenia (en lugar de trastorno bipolar). Aproximadamente el 10-15 % de los adolescentes con episodios depresivos mayores recidivantes presentarán un trastorno bipolar I. Los episodios mixtos parecen ser más proclives a producirse en adolescentes y adultos jóvenes que en adultos mayores. Algunos estudios epidemiológicos recientes realizados en Estados Unidos muestran que el trastorno bipolar I tiene una frecuencia prácticamente idéntica en varones y en mujeres (a diferencia del trastorno depresivo mayor que es más frecuente en mujeres). El sexo parece estar relacionado con el orden de aparición de los episodios maníacos y depresivos mayores. En los varones es más probable que el primer episodio sea un episodio maníaco. En las mujeres es más probable que sea un episodio depresivo mayor. Las mujeres con trastorno bipolar I tienen un mayor riesgo de presentar episodios posteriores (a menudo psicóticos) en el período del posparto inmediato. Algunas mujeres tienen su primer episodio durante el período del posparto. La especificación de inicio en el posparto puede utilizarse para indicar que el comienzo del episodio se produjo en las primeras 4 semanas tras el alumbramiento. El período premenstrual puede asociarse con un empeoramiento de un episodio depresivo mayor, maníaco, mixto o hipomaníaco ya existente (1).

### *Prevalencia*

La prevalencia del trastorno bipolar I en las muestras de población general varía entre el 0,4 y el 1,6% (1).

### *Curso*

El trastorno bipolar I es un trastorno recidivante: más del 90 % de los sujetos que tienen un episodio maníaco único presentará futuros episodios. Aproximadamente el 60-70 % de los episodios maníacos se presentan inmediatamente antes o después de un episodio depresivo mayor. Frecuentemente, los episodios maníacos preceden o siguen a los episodios depresivos mayores con un patrón característico especial para cada persona. La cantidad de episodios a lo largo de la vida (tanto maníacos como depresivos mayores) tiende a ser mayor en el trastorno bipolar I que en el trastorno depresivo mayor, recidivante. Los estudios de curso del trastorno bipolar I previos al tratamiento de mantenimiento con litio sugieren que se presentan cuatro episodios por cada 10 años por término medio. El intervalo entre los episodios tiende a disminuir a medida que aumenta la edad. Hay algunos indicios de que los cambios del ritmo sueño-vigilia, como los que se dan durante los viajes o la privación de sueño, pueden precipitar o exacerbar un episodio maníaco mixto o hipomaníaco. Aproximadamente el 5-15 % de los sujetos con un trastorno bipolar I presentan múltiples (cuatro o más) episodios afectivos (depresivos mayores, maníacos, mixtos o hipomaníacos) en el período de 1 año. Si se da este patrón, se da la especificación de ciclos rápidos. El patrón de ciclos rápidos se asocia a un mal pronóstico. Aunque la mayoría de los sujetos con un trastorno bipolar I vuelven a la normalidad total entre los episodios, algunos (20-30 %) siguen mostrando una labilidad afectiva y dificultades interpersonales o laborales. Los síntomas psicóticos pueden aparecer al cabo de días o semanas en lo que antes era un episodio maníaco o mixto no psicótico. Cuando un sujeto presenta episodios maníacos con síntomas psicóticos, es más probable que los episodios maníacos posteriores tengan síntomas psicóticos. La recuperación

interepisódica incompleta es más frecuente cuando el episodio actual está acompañado por síntomas psicóticos no congruentes con el estado de ánimo (1).

#### *Patrón familiar*

Los familiares biológicos de primer grado de las personas con un trastorno bipolar I presentan tasas aumentadas de trastorno bipolar I (4-24 %), trastorno bipolar II (1-5 %) y trastorno depresivo mayor (4-24 %). Los estudios sobre gemelos y sobre la adopción proporcionan sólidas pruebas de la influencia genética en el trastorno bipolar I (1).

#### *Diagnóstico diferencial*

Los episodios depresivos mayores, maníacos, mixtos e hipomaníacos en un trastorno bipolar I deben ser diferenciados de trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica. El diagnóstico es trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica si la alteración del estado de ánimo se considera una consecuencia fisiológica directa de una enfermedad médica específica (p. ej., esclerosis múltiple, accidente vascular cerebral, hipotiroidismo). Esta decisión se basa en la historia clínica, los hallazgos de laboratorio y la exploración física.

Un trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias se diferencia de los episodios depresivos mayores, maníacos o mixtos que se dan en un trastorno bipolar I por el hecho de que una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento o la exposición a un tóxico) se considera que está etiológicamente relacionada con la alteración del estado de ánimo. Síntomas similares a los que se observan en un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco pueden ser parte de una intoxicación o una abstinencia de una droga y deben ser diagnosticados como trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (p. ej., el estado de ánimo eufórico que se presenta únicamente en el contexto de una intoxicación por cocaína se diagnosticará como trastorno del estado de ánimo inducido por cocaína, con síntomas maníacos, de inicio durante la intoxicación). Síntomas similares a los que se observan en un episodio maníaco o mixto también pueden ser provocados por tratamientos antidepresivos, como son un

medicamento, la terapéutica electroconvulsiva o la terapéutica lumínica. Estos episodios pueden ser diagnosticados como trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (p. ej., trastorno del estado de ánimo inducido por amitriptilina, con síntomas maníacos; trastorno del estado de ánimo inducido por la terapéutica electroconvulsiva, con síntomas maníacos) y no son tenidos en cuenta para establecer un diagnóstico de trastorno bipolar I. Sin embargo, cuando se considera que la sustancia o el medicamento utilizados no explican completamente un episodio (p. ej., el episodio continúa de manera autónoma durante un período de tiempo considerable después de haberse suprimido la sustancia), el episodio se tiene en cuenta para realizar el diagnóstico de trastorno bipolar I.

El trastorno bipolar I se distingue del trastorno depresivo mayor y del trastorno distímico por la historia a lo largo de la vida de al menos un episodio maníaco o mixto. El trastorno bipolar I se distingue del trastorno bipolar II por la presencia de uno o más episodios maníacos o mixtos. Cuando un sujeto previamente diagnosticado de trastorno bipolar II presenta un episodio maníaco o mixto, se cambia el diagnóstico por el de trastorno bipolar I.

En el trastorno ciclotímico se dan numerosos períodos de síntomas hipomaníacos que no cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor y períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de síntomas o duración para un episodio depresivo mayor. El trastorno bipolar I se distingue del trastorno ciclotímico por la presencia de uno o más episodios maníacos o mixtos. Si se presenta un episodio maníaco o mixto después de los primeros 2 años de un trastorno ciclotímico, se pueden diagnosticar ambos trastornos, el ciclotímico y el trastorno bipolar I.

El diagnóstico diferencial entre los trastornos psicóticos (p. ej., trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia y trastorno delirante) y el trastorno bipolar I es a veces difícil (especialmente en adolescentes), porque estos trastornos pueden compartir algunos síntomas en su presentación (p. ej., ideas de grandiosidad y persecución, irritabilidad, agitación y síntomas catatónicos) y en el inicio de su curso. Al contrario que en el trastorno bipolar I, la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el

trastorno delirante están caracterizados por períodos de síntomas psicóticos que se presentan en ausencia de síntomas afectivos importantes. Otras consideraciones de interés incluyen los síntomas asociados, el curso previo y la historia familiar. Los síntomas maníacos y depresivos pueden presentarse en una esquizofrenia, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado, pero rara vez son suficientes en número, duración e importancia como para cumplir los criterios para un episodio maníaco o un episodio depresivo mayor. Sin embargo, cuando se cumplen los criterios completos (o cuando los síntomas son de una especial importancia), además del diagnóstico de esquizofrenia, trastorno delirante o trastorno psicótico no especificado, se puede realizar el diagnóstico de trastorno bipolar no especificado.

Si se da una alternancia muy rápida (en días) entre los síntomas maníacos y los síntomas depresivos (p. ej., varios días de síntomas maníacos puros seguidos de varios días de síntomas depresivos puros), que no cumplen los criterios de duración mínima para un episodio maníaco o un episodio depresivo mayor, el diagnóstico debe ser trastorno bipolar no especificado (1).

#### Trastorno bipolar II

##### *Características diagnósticas*

La característica esencial del trastorno bipolar II es un curso clínico caracterizado por la aparición de uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaníaco. Los episodios hipomaníacos no se tienen que confundir con los días de eutimia que pueden seguir a la remisión de un episodio depresivo mayor. La presencia de un episodio maníaco o mixto impide que se realice el diagnóstico de trastorno bipolar II. Los episodios de trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (debido a los efectos fisiológicos directos de un medicamento, a otros tratamientos somáticos para la depresión, drogas o a exposición a tóxicos) o los trastornos del estado de ánimo debidos a enfermedad médica no se consideran válidos para establecer el diagnóstico de trastorno bipolar II. Además, los episodios no deben explicarse mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no

han de estar superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado. Los síntomas deben provocar un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. En algunos casos los episodios hipomaniacos no causan deterioro por sí mismos. En su lugar, el deterioro puede ser consecuencia de los episodios depresivos mayores o de un patrón crónico de episodios afectivos impredecibles y de una actividad interpersonal o laboral con fluctuaciones.

Los sujetos con un trastorno bipolar II puede que no consideren patológicos los episodios hipomaniacos, a pesar de que los demás se vean afectados por su comportamiento cambiante. Con frecuencia los sujetos, especialmente cuando se encuentran en pleno episodio depresivo mayor, no recuerdan los períodos de hipomanía, a no ser por mediación de los amigos o los familiares. La información de otras personas suele ser crucial para establecer el diagnóstico de un trastorno bipolar II.

#### *Síntomas y trastornos asociados*

Características descriptivas y trastornos mentales asociados. El suicidio consumado (normalmente durante los episodios depresivos mayores) es un riesgo importante, ya que se da en el 10-15 % de las personas con trastorno bipolar II. Las ausencias escolares, el fracaso escolar o laboral y el divorcio pueden asociarse con el trastorno bipolar II. Los trastornos mentales asociados incluyen el abuso o la dependencia de sustancias, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de angustia, fobia social y trastorno límite de la personalidad.

Hallazgos de laboratorio. No parece que haya datos de laboratorio capaces de distinguir los episodios depresivos mayores de un trastorno depresivo mayor de los de un trastorno bipolar II (1).

#### *Síntomas dependientes del sexo*

El trastorno bipolar II parece ser más frecuente en las mujeres que en los varones. Las mujeres con un trastorno bipolar II parecen tener un mayor riesgo de presentar episodios posteriores en el período inmediato al posparto (1).

### *Prevalencia*

Los estudios en la población general sugieren que la prevalencia del trastorno bipolar II es aproximadamente del 0,5 % (1).

### *Curso*

Aproximadamente el 60-70 % de los episodios hipomaniacos de un trastorno bipolar II se presentan inmediatamente antes o después de un episodio depresivo mayor. Los episodios hipomaniacos suelen preceder o seguir a los episodios depresivos mayores con un patrón característico en cada persona. El número de episodios a lo largo de la vida (tanto episodios hipomaniacos como episodios depresivos mayores) tiende a ser superior en el trastorno bipolar II que en el trastorno depresivo mayor recidivante. El intervalo entre episodios tiende a acortarse a medida que aumenta la edad. Aproximadamente el 5-15 % de los sujetos con un trastorno bipolar II presentan múltiples (cuatro o más) episodios afectivos (hipomaniacos o depresivos mayores) que se producen dentro del mismo año. Si se da este patrón, se señala con la especificación con ciclos rápidos. El patrón de ciclos rápidos se asocia a un peor pronóstico. Aunque la mayoría de los sujetos con un trastorno bipolar II vuelven a la normalidad total entre los episodios, aproximadamente el 15 % sigue mostrando labilidad del estado de ánimo y problemas interpersonales y laborales. Los síntomas psicóticos no se presentan en los episodios hipomaniacos, y en los episodios depresivos mayores del trastorno bipolar II parecen ser menos frecuentes que los del trastorno bipolar I. Algunos datos apoyan la idea de que los cambios acusados del patrón de sueño-vigilia, como los que se dan en los viajes a zonas horarias distintas o la privación de sueño, exacerbaban o precipitan los episodios hipomaniacos o depresivos mayores. Si se presenta un episodio maníaco o mixto en el curso de un trastorno bipolar II, se cambia el diagnóstico por el de trastorno bipolar I. A lo largo de 5 años, entre el 5 y el 15 % de los sujetos con un trastorno bipolar II presentarán un episodio maníaco (1).

### *Patrón familiar*

Algunos estudios han indicado que los familiares biológicos de primer grado de los sujetos con un trastorno bipolar II tienen unas tasas aumentadas de trastorno bipolar II, trastorno bipolar I y trastorno depresivo mayor en comparación con la población general (1).

### *Diagnóstico diferencial*

Los episodios hipomaniacos y depresivos mayores de un trastorno bipolar II se deben diferenciar de los episodios de un trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica. El diagnóstico de trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica implica que los episodios se consideran una consecuencia fisiológica directa de una enfermedad médica específica (p. ej., esclerosis múltiple, accidente vascular cerebral, hipotiroidismo). Esta decisión se basa en la historia clínica, los hallazgos de laboratorio y la exploración física.

Un trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias se distingue de los episodios depresivos mayores que se dan en un trastorno bipolar II por el hecho de que una sustancia (una droga, un medicamento o la exposición a un tóxico) se considera relacionada etiológicamente con la alteración del estado de ánimo. Síntomas como los que se presentan en un episodio hipomaniaco pueden ser parte de una intoxicación o de una abstinencia de una droga y han de ser diagnosticados como un trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (p. ej., un episodio similar a un episodio depresivo mayor que sólo se da en el contexto de la abstinencia de cocaína será diagnosticado como trastorno del estado de ánimo inducido por cocaína, con síntomas depresivos, de inicio durante la abstinencia). Síntomas parecidos a los de un episodio hipomaniaco también pueden ser provocados por un tratamiento antidepresivo como un medicamento, terapéutica electroconvulsiva o terapéutica lumínica. Estos episodios pueden diagnosticarse como trastornos del estado de ánimo inducido por sustancias (p. ej., trastorno del estado de ánimo inducido por amitriptilina, con síntomas maníacos; trastorno del estado de

ánimo inducido por terapéutica electroconvulsiva, con síntomas maníacos) y no se atribuirían a un trastorno bipolar II. Sin embargo, el episodio será válido para el diagnóstico de un trastorno bipolar II, cuando se considere que el consumo de la sustancia o el medicamento no justifica completamente el episodio (p. ej., el episodio continúa durante un período considerable de tiempo de manera autónoma, tras haberse abandonado el consumo de la sustancia).

El trastorno bipolar II se distingue del trastorno depresivo mayor y del trastorno distímico por la historia anterior de al menos un episodio hipomaniaco. El trastorno bipolar II se diferencia del trastorno bipolar I por la presencia de uno o más episodios maníacos o mixtos en el segundo. Cuando un sujeto previamente diagnosticado de trastorno bipolar II presenta un episodio maníaco o mixto, se cambia el diagnóstico por el de trastorno bipolar I.

En el trastorno ciclotímico hay numerosos períodos de síntomas hipomaniacos y numerosos períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de síntomas o duración para un episodio depresivo mayor. El trastorno bipolar II se distingue del trastorno ciclotímico por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores. Si se da un episodio depresivo mayor después de los primeros 2 años de un trastorno ciclotímico, se puede realizar el diagnóstico adicional de trastorno bipolar II.

El trastorno bipolar II debe distinguirse de los trastornos psicóticos (p. ej., trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia y trastorno delirante). Tanto la esquizofrenia como el trastorno esquizoafectivo y el trastorno delirante están caracterizados por síntomas psicóticos que se presentan en ausencia de síntomas afectivos importantes. Otras consideraciones útiles son los síntomas asociados, el curso previo y la historia familiar (1).

#### Trastorno ciclotímico

##### *Características diagnósticas*

La característica esencial del trastorno ciclotímico es una alteración del estado de ánimo crónica y con fluctuaciones que comprende numerosos períodos de síntomas hipomaniacos y numerosos

períodos de síntomas depresivos. Los síntomas hipomaniacos son insuficientes en número, gravedad, importancia o duración para cumplir los criterios para un episodio maníaco y los síntomas depresivos son insuficientes en número, gravedad, importancia o duración para cumplir los criterios para un episodio depresivo mayor. Durante un período de 2 años (1 año para niños o adolescentes), todos los intervalos libres de síntomas tienen una duración inferior a 2 meses. El diagnóstico de trastorno ciclotímico sólo se establece si en el período inicial de 2 años de síntomas ciclotímicos no se presenta ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto. Después de los 2 años iniciales del trastorno ciclotímico, puede haber episodios maníacos o mixtos superpuestos al trastorno ciclotímico, en cuyo caso se diagnostican ambos trastornos, el ciclotímico y el trastorno bipolar I. Igualmente, después de los 2 años iniciales del trastorno ciclotímico puede haber episodios depresivos mayores superpuestos al trastorno ciclotímico, en cuyo caso se diagnostican ambos trastornos, el ciclotímico y el trastorno bipolar II. No se establece el diagnóstico si el patrón de las oscilaciones del estado de ánimo es atribuible a un trastorno esquizoafectivo o si está superpuesto a un trastorno psicótico como una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado, en cuyo caso los síntomas afectivos se consideran características asociadas al trastorno psicótico. El trastorno del estado de ánimo tampoco ha de ser debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo). Aunque algunas personas presentan una actividad especialmente buena durante alguno de los períodos de hipomanía, globalmente, como resultado de la alteración del estado de ánimo, tiene que haber malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. El deterioro puede presentarse como resultado de los períodos prolongados de cambios cíclicos, y frecuentemente impredecibles, del estado de ánimo (p. ej., la persona puede ser considerada temperamental, malhumorada, impredecible, inconsistente o poco fiable) (1).

### *Síntomas y trastornos asociados.*

Características descriptivas y trastornos mentales asociados. Puede haber trastornos relacionados con sustancias y trastornos del sueño (p. ej., dificultades para iniciar y mantener el sueño) (1).

### *Síntomas dependientes de la edad y el sexo*

Frecuentemente, el trastorno ciclotímico empieza de forma temprana y algunas veces se considera que refleja una predisposición a otros trastornos del estado de ánimo (en especial los trastornos bipolares). En la población general el trastorno ciclotímico es aparentemente igual de frecuente en varones y en mujeres. En clínica, las mujeres con trastorno ciclotímico pueden ser más propensas a solicitar tratamiento que los varones (1).

### *Prevalencia*

Diversos estudios han sugerido una prevalencia del trastorno ciclotímico del 0,4-1 %. La prevalencia en las clínicas de trastornos afectivos varía entre el 3 y el 5 % (1).

### *Curso*

El trastorno ciclotímico suele empezar en la adolescencia o el inicio de la edad adulta. Un comienzo más tardío del trastorno ciclotímico sugiere un trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica, como es una esclerosis múltiple. Normalmente, el trastorno ciclotímico tiene un inicio insidioso y un curso crónico. Hay un riesgo del 15-50 % de que la persona presente posteriormente un trastorno bipolar I o II (1).

### *Patrón familiar*

El trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar I o bipolar II parecen ser más frecuentes entre los familiares biológicos de primer grado de los sujetos con un trastorno ciclotímico que entre la población general. También puede haber un mayor riesgo familiar para los trastornos relacionados con sustancias (1).

*Diagnóstico diferencial*

El trastorno ciclotímico se debe diferenciar del trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica. Se establece el diagnóstico de trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica, con síntomas mixtos, cuando se considera que la alteración del estado de ánimo es una consecuencia fisiológica directa de una enfermedad médica específica y generalmente crónica (p. ej., hipertiroidismo). Esta decisión se basa en la historia clínica, los hallazgos de laboratorio y la exploración física. Por ejemplo, éste sería el caso si los síntomas afectivos se considerasen la consecuencia psicológica de padecer una enfermedad médica o si no hubiese relación etiológica entre los síntomas del estado de ánimo y la enfermedad médica.

Un trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias se distingue de un trastorno ciclotímico por el hecho de que una sustancia (especialmente los estimulantes) se considera relacionada etiológicamente con la alteración del estado de ánimo. Las frecuentes oscilaciones del estado de ánimo sugerentes del trastorno ciclotímico suelen desaparecer tras el cese del consumo de la droga.

El trastorno bipolar I, con ciclos rápidos y el trastorno bipolar II, con ciclos rápidos, pueden asemejarse al trastorno ciclotímico en virtud de los notables y frecuentes cambios del estado de ánimo. Por definición, los estados afectivos en el trastorno ciclotímico no cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor, maníaco o mixto, mientras que la especificación con ciclos rápidos exige que estén presentes los episodios afectivos completos. Si se presenta un episodio depresivo mayor, maníaco o mixto en el curso de un trastorno ciclotímico ya instaurado, se realiza el diagnóstico de trastorno bipolar I (para un episodio maníaco o mixto) o de trastorno bipolar II (para un episodio depresivo mayor), junto con el diagnóstico de trastorno ciclotímico.

El trastorno límite de la personalidad se asocia con marcadas oscilaciones del estado de ánimo que pueden sugerir un trastorno ciclotímico. Si se cumplen los criterios para ambos trastornos, pueden diagnosticarse tanto el trastorno límite de la personalidad como el trastorno ciclotímico (1).

Trastorno bipolar no especificado.

La categoría de trastorno bipolar no especificado incluye los trastornos con características bipolares que no cumplen los criterios para ningún trastorno bipolar específico. Los ejemplos incluyen:

1. Alternancia muy rápida (en días) entre síntomas maníacos y síntomas depresivos que no cumplen el criterio de duración mínima para un episodio maníaco o un episodio depresivo mayor.
2. Episodios hipomaníacos recidivantes sin síntomas depresivos intercurrentes.
3. Un episodio maníaco o mixto superpuesto a un trastorno delirante, una esquizofrenia residual o un trastorno psicótico no especificado.
4. Situaciones en las que el clínico ha llegado a la conclusión de que hay un trastorno bipolar, pero es incapaz de determinar si es primario, debido a enfermedad médica o inducido por una sustancia.

#### **Trastorno bipolar de inicio tardío.**

La edad de inicio se ha utilizado para identificar sub-grupos etiológicos en el complejo de trastornos hereditarios, tales como la enfermedad de Alzheimer y la osteoartritis. En 2003 Moorhead y Young (2), publican un estudio en el cual examinaron la relación entre la edad de aparición y la historia familiar en el desorden bipolar tipo I, en un intento de identificar subgrupos.

Se incluyó a todos los pacientes dados de alta de un servicio de atención distrital, diagnosticados con trastorno bipolar en un período de 7 años ( $n=277$ ). Los pacientes fueron diagnosticados según los criterios del DSM-III-R, se registraron los antecedentes familiares y la edad en el momento del primer ingreso, a partir de notas de los casos. La edad al momento de la primera admisión en los pacientes con antecedentes familiares psiquiátricos negativos fue significativamente mayor ( $p=0.029$ ) con una distribución de edad sesgada. Este grupo sin asociación familiar, contenía significativamente mayor número de sujetos con primer ingreso a la edad de 50 años ( $p=0.007$ ). Los investigadores concluyeron

que los pacientes con trastorno bipolar tipo I, cuya edad en el momento de la primera admisión fuera de 50 años o más, pudieran pertenecer a un subgrupo etiológico diferente.

Por arriba de los 50 años hay una significativa mayor proporción de sujetos sin asociación familiar, lo cual sugiere una influencia más fuerte de factores etiológicos no genéticos. Este grupo de pacientes con inicio tardío de la enfermedad puede ser útil para investigar un gen candidato de inicio tardío, factores ambientales o estudios sobre exploración y respuesta a tratamiento. La inclusión en estudios genéticos predominantemente de sujetos con inicio temprano, puede ocultar asociaciones o vinculaciones verdaderas. Las investigaciones genéticas debieran incluir un análisis por separado de sujetos de 50 años, aún en la presencia de familiares en primer grado con desorden trastorno bipolar tipo I. Esto aumentaría las posibilidades de encontrar un locus genuino de vulnerabilidad para el trabajo de replicación. Sin embargo, se requiere un estudio prospectivo más definitivo, involucrando entrevistas directas con la familia e incluyendo pacientes con inicio tardío (2).

Deep y Jeste (3) publicaron en el 2004 un artículo de revisión cuyo objetivo fue brindar una revisión crítica de los estudios con reportes de prevalencia, características, edad de inicio, curso, comorbilidad y neuropsicología, así como utilización de servicios en pacientes con trastorno bipolar en edad mayor. Se realizó la búsqueda en Medline, Pubmed y PsycINFO, usando las palabras claves "Bipolar", "Maniac/a", "Maniac Depression", "Elderly" y "Older". Se incluyeron reportes en idioma inglés, que presentaban información cuantitativa sobre la prevalencia y/o cualquier información descriptiva sobre adultos con trastorno bipolar por arriba de los 50 años. Un total de 61 estudios completaron los criterios.

Los resultados del estudio fueron los siguientes: Los problemas metodológicos más frecuentes en los estudios publicados fueron los tamaños reducidos de las muestras, las revisiones retrospectivas de casos, la ausencia de medidas estandarizadas, el excesivo énfasis en los pacientes hospitalizados y la escasez de datos longitudinales. Las evidencias más claras indican que el trastorno bipolar se inicia con menor frecuencia cuanto mayor es la edad, explica el 8-10 % de los ingresos de ancianos en unidades

de psiquiatría, en los grupos de inicio tardío se asocia a factores neurológicos, y es un trastorno heterogéneo a lo largo del ciclo vital. Las evidencias de una mayor prevalencia de episodios mixtos en los ancianos son escasas o contradictorias, y lo mismo ocurre con la menor respuesta al tratamiento y la asociación con un menor número de antecedentes familiares en los grupos de inicio tardío. Se dispone de muy poca información sobre la depresión bipolar en el anciano.

Los autores concluyeron que el trastorno bipolar en los ancianos es un problema de salud pública creciente. Una mayor investigación del trastorno bipolar en los ancianos permitirá incrementar los servicios dirigidos a este grupo de pacientes así como documentar la investigación sobre el trastorno bipolar a lo largo del ciclo vital (3).

Los investigadores concluyeron que el trastorno bipolar en la vejez es un problema de salud pública en ascenso. Mayor investigación sobre este trastorno en la vejez servirá para mejorar los servicios de salud a este grupo, así como para brindar mejor información a la investigación sobre el trastorno bipolar durante toda la vida (3).

### **Resonancia magnética con tensor de difusión.**

Las imágenes con tensor de difusión (ITD) constituyen un método relativamente nuevo de resonancia magnética (RM), que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. La anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca. Los tractos muy densos muestran un mayor grado de anisotropía, mientras que la sustancia gris tiene menor grado respecto de la sustancia blanca.

Las primeras experiencias realizadas con ITD han despertado interés y expectativas sobre su utilidad diagnóstica y pronóstica en el accidente cerebrovascular, la esclerosis en placas, la injuria axonal difusa, así como también en ciertas enfermedades mentales, y particularmente, en el estudio de los tumores cerebrales (4).

La *anisotropía fraccional* (AF) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular). Por ejemplo, la AF varía a lo largo de la evolución de un infarto cerebral. Las primeras estimaciones publicadas en la literatura demuestran que cuanto mayor es la caída, peor es el pronóstico funcional. De igual manera y en un área de encefalomalacia la AF será extremadamente baja, dado que en virtud de la casi ausencia de barreras anatómicas, las moléculas de agua se desplazan tan fácilmente como lo hacen dentro de los ventrículos normales (4).

La *tractografía* es la representación 3D de ITD y se puede graficar por medio de un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca, y en los tres ejes del espacio : “x” derecha-izquierda, “y” antero-posterior y “z” rostro-caudal. En general, se habla de un “continuum” entre DWI (3 direcciones), DTI (6 direcciones o más) y *tractografía*, que, como se dijo, es la representación de ITD en 3D. Por convención, los tractos del eje “x” o comisurales aparecen en color rojo, como por ejemplo, las fibras callosas. Los tractos del eje “y” que representan fibras de conexión interlobares tienen tonalidad verde; y finalmente, los tractos del eje “z” son los azules como el haz piramidal. En caso de involución walleriana, el haz piramidal afectado aparece en la tractografía con menor calibre respecto de su homónimo contralateral normal y menor intensidad de señal. Adicionalmente, su AF aparece disminuida, al menos de manera relativa, y respecto del lado indemne (4).

#### Aplicaciones Clínicas.

Las primeras experiencias realizadas con ITD han despertado interés y expectativas sobre su utilidad diagnóstica y pronóstica en el accidente cerebrovascular, la neuroinmunología, la neurotraumatología así como también en neuropsiquiatría y particularmente, neurooncología.

Existen a la fecha evidencias experimentales y clínicas que permiten afirmar que en las fases hiperaguda (primeras 6 hs.) y aguda del accidente cerebrovascular isquémico hay correlación positiva entre el coeficiente aparente de difusión (ADC) y la fracción de anisotropía. En la fase hiperaguda, la lesión aparece brillante en difusión, el ADC descendido y la fracción de anisotropía aumentada. En la fase aguda ocurre lo contrario, la fracción de anisotropía cae y el ADC asciende; a priori, el pronóstico es peor cuanto mayor sea el descenso de la fracción de anisotropía (4).

También en las fases subaguda y crónica del infarto cerebral la ITD permite detectar precozmente la degeneración walleriana a nivel de fibras callosas, y en particular, a nivel del haz piramidal en el mesencéfalo. A partir de la segunda semana de evolución, la caída de la fracción de anisotropía en estas estructuras anatómicas, por pérdida en la integridad de las mismas, se correlaciona con nula o escasa recuperación del déficit clínico neurológico. Experiencias preliminares demuestran que como producto de la “plasticidad cerebral”, la recuperación de la función neurológica perdida cursa con aumento progresivo en la fracción de anisotropía. El mayor impacto clínico de la ITD en el estudio de la esclerosis múltiple se debe esencialmente a dos fenómenos: la capacidad de demostrar alteración en sustancia blanca que aparece “normal” en las secuencias morfológicas; y documentar daño en la corteza cerebral cuya repercusión clínica parece ser más significativa que la “carga lesional” visible en T2. Las diferentes series publicadas miden el ADC y la fracción de anisotropía en la vía piramidal, cuerpo caloso y sustancia blanca de apariencia normal en grupos de pacientes que presentan la forma “a brotes y remisiones”, constatando correlación positiva entre dichas magnitudes (4).

Así como la secuencia de difusión DWI ha demostrado alta sensibilidad diagnóstica para detectar pequeñas lesiones de injuria axonal difusa, el tensor permite diferenciar edema citotóxico de ruptura de fibras, elemento que a priori condicionaría el pronóstico. Además, la medida de la anisotropía fraccional a nivel del haz piramidal valora la magnitud de la involución walleriana secundaria a injuria axonal difusa

como factor condicionante del grado de discapacidad. Finalmente, es en el estudio de la configuración espacial y repercusión anatómica de los tumores cerebrales, donde se ha generado gran expectativa respecto del impacto diagnóstico de las imágenes con tensor de difusión (4).

El campo de la neuroimagen en los trastornos psiquiátricos ha hecho grandes avances desde los primeros estudios de tomografía computada en pacientes con esquizofrenia crónica hace unos 30 años. Algunas de las recientes tendencias más importantes incluyen la integración de la información genética tanto en estudios estructurales como funcionales, que conducen a la llamada "neuroimagen genómica" (5).

Otras influencias importantes en la neuroimagen en psiquiatría en los últimos años, implican el uso de una serie de nuevas técnicas de imagen de medición cuantitativas, desarrolladas para estudios de imagen tanto estructurales como funcionales, incluyendo MBV (morfometría basada en voxel) y algoritmos para la fusión de imágenes de diferentes modalidades por ejemplo IRME (imagen de resonancia magnética estructural) e IRMF (imagen de resonancia magnética funcional). A pesar de que la amplia disponibilidad de las técnicas de medición de todo el cerebro basadas en voxel como la MBV han ampliado el número de estructuras cerebrales que pueden ser fácil y rápidamente evaluadas.

El debate sobre la comparabilidad de esta nueva técnica con el uso de los tradicionales ROIs (regions of interest) dibujados a mano, no está del todo resuelta. También es nuevo el examen de pacientes con un espectro mucho más amplio de trastornos clínicos y la inclusión de familiares de primer grado no afectados, así como la investigación incluyendo un gran número de temas, que a menudo requieren de la colaboración multicéntrica de investigación.

También se discuten nuevas estrategias en la neuroimagen funcional, incluyendo el uso de sondas farmacológicas en los estudios de resonancia magnética funcional, estudios de IRMF con estímulos de trabajo que incorpora elementos de la realidad virtual, y la innovación metodológica del hiperescaneo (5).

En la actualidad existen softwares como el FSL (FMRIB SL [Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library]) que contiene una biblioteca completa de herramientas de análisis para imágenes de resonancia magnética funcional, imágenes de resonancia magnética y datos de imágenes cerebrales de tensor de difusión. El FSL está escrito principalmente por miembros del [Analysis Group, FMRIB de Oxford, UK](#).

Con el objetivo de obtener información acerca de la conectividad anatómica en el cerebro, mediante la medición de la difusión anisotrópica del agua en los tractos de sustancia blanca, muchos estudios de imagen están comenzando a utilizar imágenes de la AF (anisotropía fraccional) en análisis estadísticos voxel por voxel, con el fin de localizar los cambios cerebrales relacionados con el desarrollo, la degeneración y la enfermedad. Sin embargo, el análisis óptimo se ve comprometido por el uso de algoritmos estándares de registro; hasta la fecha no ha habido una solución satisfactoria al problema de cómo alinear las imágenes de la AF de múltiples sujetos de una manera que permita obtener conclusiones válidas a partir del análisis subsecuente voxel por voxel. El TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) es una herramienta del FSL, que propone un nuevo método que pretende resolver estas cuestiones a través de (a) el registro no lineal, seguido por (b) la proyección de una representación alineación-invariante de los tractos (el "esqueleto de la AF media"). El TBSS tiene como objetivo mejorar la sensibilidad, objetividad e interpretación del análisis de los estudios de imagen de difusión multi-sujetos (6).

En cuanto a los antecedentes de estudios de resonancia magnética con tensor de difusión y pacientes con trastorno afectivo bipolar, se citan a continuación los más importantes.

En el 2010, en Taiwan, se publicó el trabajo realizado por Jia-Xiu Liu et al. (7) en el cual se investigaron las diferencias de anomalías de la sustancia blanca entre pacientes con trastorno bipolar tipo I y II; se incluyeron 14 pacientes bipolares tipo I y 13 pacientes bipolares tipo II, así como 21 pacientes sanos. Se compararon los valores de la fracción de anisotropía a partir de las imágenes del

tensor de difusión entre los grupos, usando el two-sample t-test análisis en la forma de vóxel. Se realizaron correlaciones entre el valor medio de fracción de anisotropía de cada área sobreviviente y las características clínicas de los pacientes en estudio, asimismo se analizaron los resultados de los test neuropsicológicos. Los pacientes de ambos subtipos presentaron alteraciones en las fibras a nivel del tálamo, cíngulo anterior y áreas frontales inferiores, mientras que los pacientes bipolares tipo II, mostraron más alteraciones de fibras en las regiones temporales y prefrontales inferiores. Los valores de anisotropía fraccional de la corteza anterior del cíngulo subgeniculado para ambos subtipos de pacientes fueron correlacionados con el desempeño de la memoria de trabajo. Los valores de anisotropía fraccional del área frontal inferior derecha de los pacientes bipolares tipo I y del área temporal media izquierda de los pacientes bipolares tipo II, fueron ambas correlacionadas con la función ejecutiva. Para los pacientes bipolares tipo II, los valores de fracción de anisotropía de las áreas temporal media izquierda y prefrontal inferior se correlacionaron con los scores del YMRS y con episodios hipomaniacos, respectivamente. Los hallazgos sugirieron distintos sustratos neuropatológicos entre los subtipos I y II del trastorno bipolar. Las alteraciones de las fibras observadas en los pacientes con trastorno tipo bipolar tipo I fueron mayormente asociadas con disfunción cognitiva, mientras que aquellas en el trastorno tipo II fueron relacionadas con el procesamiento cognitivo y emocional.

Bruno et al. (8), publicaron en el 2008, en Inglaterra, su investigación sobre anomalías de la sustancia blanca en el trastorno bipolar, utilizando imágenes de tensor de difusión basadas en vóxel. Se incluyeron 36 pacientes con trastorno bipolar y 28 controles sanos. Se obtuvieron imágenes eco planares potenciadas en difusión, utilizando un equipo de 1.5 T. Se realizó análisis basado en vóxel utilizando SPM 2. Se exploraron las diferencias entre grupos en relación a difusividad media y la fracción de anisotropía. En el grupo de pacientes, la difusividad media estaba incrementada en la sustancia blanca prefrontal bilateral y en la frontal posterior derecha, mientras que la fracción de anisotropía estaba incrementada en las regiones temporal media y occipital media. Las áreas con difusividad media

aumentadas se traslaparon con aquellas previamente encontradas anormales usando resonancia magnética volumétrica e imágenes de transfer de magnetización en el mismo grupo de pacientes. Los investigadores concluyeron que se pueden detectar anomalías de sustancia blanca en pacientes con trastorno bipolar, empleando imágenes de tensor de difusión. La neuropatología de estas anomalías es incierta, sin embargo la pérdida neuronal y axonal, las anomalías de la mielina y las alteraciones en la densidad del empaquetamiento axonal sean muy probablemente relevantes. Los efectos neuroprotectores de algunos antidepresivos y estabilizadores del ánimo hacen poco probable que los efectos de la medicación puedan explicar los hallazgos, aunque efectos menores por pueden excluirse.

En 2008, en Inglaterra, Wang et al (9), publicaron un artículo donde se comparó la anisotropía fraccional en el cíngulo anterior y posterior en 42 participantes con trastorno bipolar y 42 participantes sanos, a través de imágenes tomadas con tensor de difusión. La anisotropía fraccional fue significativamente decreciente en el cíngulo anterior en el grupo con trastorno bipolar, en comparación con el grupo sano ( $P=0.003$ ); sin embargo, la anisotropía fraccional en el cíngulo posterior no diferenció significativamente entre los grupos. Los resultados del estudio demuestran anomalías en la integridad estructural del cíngulo anterior en el trastorno bipolar. Amplían la evidencia que soporta la implicación del sistema neural que comprende la corteza cingulada anterior y sus áreas de conexión de la materia gris corticolímbica en el trastorno bipolar, que implican anomalías en las conexiones de la materia blanca dentro del sistema proporcionado por el cíngulo.

En Massachusetts, U.S., en 2007, Yurgelun-Todd et al (10), realizaron un estudio acerca de las anomalías de la sustancia blanca en pacientes bipolares, basándose en imágenes de tensor de difusión. Se estudiaron 11 pacientes con desorden bipolar tipo I y 10 controles sanos. Las imágenes de tensor de difusión se adquirieron en un equipo de 1.5 T. Se determinaron la fracción de anisotropía y la difusividad, a partir de imágenes axiales utilizando el análisis de regiones de interés (ROI). Los ROI fueron manualmente colocados en la rodilla y esplenio del cuerpo caloso. Los pacientes bipolares

presentaron valores significativamente altos de fracción de anisotropía en la rodilla del cuerpo calloso comparado con los sujetos controles. Diferencias regionales de la sustancia blanca también se observaron, con fracción de anisotropía significativamente baja en la rodilla que en otras zonas de proyección en ambos grupos y baja fracción de anisotropía en ambos rodilla y esplenio en los controles. En conclusión, las imágenes de tensor de difusión revelaron diferencias microestructurales significativas en la rodilla del cuerpo calloso, medidas por anisotropía fraccional elevada en los pacientes con desorden bipolar, comparado con los sujetos controles. Estos hallazgos preliminares soportan la hipótesis que mecanismos frontales anormales pueden estar asociados al desorden bipolar.

En 2006, en Baltimore, U.S., Regenold et al (11) presentan su investigación sobre imagen potenciada en difusión de la sustancia blanca en el desorden bipolar. Se examinaron retrospectivamente los estudios de resonancia magnética de 8 pacientes con desorden bipolar y de 8 sujetos controles. Se calcularon los valores por pixel del coeficiente de difusión aparente en la sustancia blanca de las regiones de interés (ROI), los cuales se utilizaron para realizar histogramas de frecuencia del coeficiente de difusión aparente por cada ROI. Los valores medios de coeficiente de difusión aparente de ambos grupos fueron posteriormente comparados con ANCOVA. Este fue el primer reporte de coeficiente de difusión aparente elevado en la sustancia blanca de un grupo de pacientes con desorden bipolar. En este grupo de pacientes con enfermedad severa, un elevado coeficiente de difusión aparente sugiere cambios microestructurales consistentes con una disminución en la integridad de la sustancia blanca. Las imágenes potenciadas en difusión pueden ser una herramienta útil para evaluar las anomalías de la sustancia blanca en pacientes con desorden bipolar.

En Estados Unidos, Cinninati, en el 2004, Adler et al (12), publicaron su estudio sobre tractos anormales de sustancia blanca frontal en desórdenes bipolares, basado en imagen de tensor de difusión. La investigación incluyó nueve pacientes con desorden bipolar y 9 sujetos controles. Se adquirieron datos anatómicos para localización e imágenes de tensor de difusión, así como regiones de interés (ROI)

identificadas en la sustancia blanca prefrontal a 15, 20, 25 y 30 mm superior a la comisura anterior. Se compararon la fracción de anisotropía y el coeficiente de difusión aparente por ROI entre los grupos de estudio. La fracción de anisotropía de los ROI a 25 y 30 mm por arriba de la comisura anterior se encontraba significativamente reducida en pacientes con desorden bipolar. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en relación al coeficiente de difusión aparente. Los hallazgos sugieren que una pérdida en la coherencia de los haces está presente en la sustancia blanca prefrontal. Esta pérdida de coherencia puede contribuir a la patología cortical prefrontal en pacientes con desorden bipolar.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío tienen una menor anisotropía fraccional en relación con sujetos controles?

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío tienen una menor anisotropía fraccional en relación con sujetos controles.

**OBJETIVO GENERAL**

- 1- Determinar si los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío tienen una anisotropía fraccional menor en relación con sujetos controles.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1- Obtener mapas de anisotropía fraccional en pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío.
- 2- Obtener mapas de anisotropía fraccional en pacientes sanos sin historia de patología neurológica.
- 3- Comparar los mapas de anisotropía fraccional entre los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío y los controles sanos.

## **JUSTIFICACIÓN**

El objetivo principal de este estudio fue determinar si los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío tienen una menor anisotropía fraccional en relación con sujetos controles y si las áreas afectadas se correlacionan con la fisiopatología hasta ahora descrita de la enfermedad.

Los resultados de la presente investigación aportarán valiosa información sobre la fisiopatología del trastorno bipolar de inicio tardío que ayuden a mejorar la comprensión sobre la enfermedad y su mejor tratamiento.

## **METODOLOGÍA**

Diseño.

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

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

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

Población y muestra.

La población consistió en pacientes diagnosticados con desorden bipolar a partir de los 45 años de edad, lo cual ha sido denominado en la literatura como "trastorno bipolar de inicio tardío". La muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos

consecutivos, atendidos en la Unidad de Neuropsiquiatría Emil Kraepelin, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. De acuerdo con la base de datos de la Unidad de Neuropsiquiatría, se hospitaliza aproximadamente 1 paciente al mes con esta condición, por lo cual la tasa de reclutamiento fue de un paciente por mes. Debido a la falta de información en la literatura acerca de la fracción de anisotropía en adultos mayores con trastorno bipolar, se planteó realizar un estudio piloto de 10 sujetos por grupo, para poder realizar un cálculo de tamaño de muestra ulterior.

Criterios de selección del estudio.

#### Criterios de inclusión

##### **Criterios de pacientes.**

Pacientes mayores de 45 años, con diagnóstico de trastorno bipolar.

Firma de consentimiento informado.

No padecer otra condición neurológica concomitante.

##### **Criterios de los controles.**

Pacientes mayores de 45 años, sanos, sin historia de alteraciones neurológicas o psiquiátricas.

Firma de consentimiento informado.

#### Criterios de exclusión

##### **Criterios de pacientes.**

Pacientes mayores de 45 años, con diagnóstico de trastorno bipolar, que no pudieran realizarse estudio de resonancia magnética por cualquier motivo, implante metálico o marcapaso.

Antecedente de enfermedad médica neurológica.

**Criterios de los controles.**

Pacientes mayores de 45 años, sanos, sin historia de alteraciones neurológicas o psiquiátricas, a los cuales no se les haya podido realizar estudio de resonancia magnética por cualquier motivo, implante metálico o marcapaso.

## Variables

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	VALOR
1. Edad.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años.	
2. Sexo	Condición fenotípica que diferencia al hombre de la mujer.	Fenotipo.	Masculino.  Femenino.
3. AF	Anisotropía Fraccional: La <i>anisotropía fraccional</i> (AF) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular) (4).		1 al 0

## **PROCEDIMIENTO**

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, fueron contactados, con el propósito de explicarles los objetivos de la presente investigación e invitarlos a formar parte de ella; al aceptar fueron citados para la realización del correspondiente protocolo de resonancia magnética; previa firma de consentimiento informado.

## **TÉCNICA IMAGENOLÓGICA**

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 ( $b=800$  s/mm<sup>2</sup>). La duración total del protocolo fue de 10 minutos.

## PROCESAMIENTO DE IMÁGENES

Las imágenes obtenidas de DTI (Diffusion Tensor Imaging) en el resonador 3T GE (General Electric), fueron procesadas utilizando el programa FSL (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library), en su modalidad FDT (FMRIB Difusivity Toolbox [herramienta para reconstrucción de parámetros de difusión de bajo nivel y tractografía probabilística]). Los datos de fracción de anisotropía se obtuvieron para ajustar un modelo de tensor de difusión, posteriormente el cerebro de cada paciente se extrajo para adaptarlo a una máscara prediseñada mediante la herramienta de FSL, BET (Brain Extraction Tool). 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 (13), el cual posee herramientas para el análisis de resonancia magnética funcional e imágenes de tensor de difusión cerebrales.

### Análisis Estadístico.

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

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

Se utilizó estadística inferencial para la comparación de grupos.

i. En el caso de variables nominales se usó la prueba de chi-cuadrado de Person, o la prueba exacta de Fisher.

ii. En el caso de variables numéricas se utilizó la prueba de t de student, o bien la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (en el caso de variables con distribución no-normal).

iii. Para la correlación de variables numéricas se usaron coeficientes de correlación (Pearson o Spearman, de acuerdo con la distribución).

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron informados sobre el presente estudio, sus objetivos y protocolos. Cada paciente accedió de forma verbal y por escrito, si así fue su deseo de participar en la investigación. Se garantizó la seguridad y confidencialidad de la persona que proporcionó los datos. La información obtenida se utilizó únicamente para los fines que autorizó el sujeto de estudio. Se aseguró la calidad de los datos, tanto de aquéllos obtenidos a través de entrevistas o cuestionarios como de los correspondientes a mediciones. Una vez recolectados los datos, su manejo, análisis e interpretación se realizaron de acuerdo con el protocolo de estudio.

## RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar de inicio tardío y 10 controles.

La edad media del grupo control fue de 56.9 años + 6.4, la edad media de los pacientes con TAB de inicio tardío fue de 55.8 años + 6.2 ( $p= 0.705$ ).

Se incluyeron 4 mujeres y 6 hombres por grupo.

De acuerdo a los mapas de anisotropía fraccional procesados a través del TBSS, herramienta de FSL, podemos observar diferencias significativas ( $p= 0.05$ ), de forma bilateral en los tractos de sustancia blanca a nivel del fórceps menor bilateral, fascículo del cíngulo izquierdo (división anterior), fascículo del cíngulo derecho (división posterior) y fascículo uncinado bilateral, en su porción frontal. La localización anatómica se obtuvo mediante atlas de sustancia blanca proporcionados por el software.

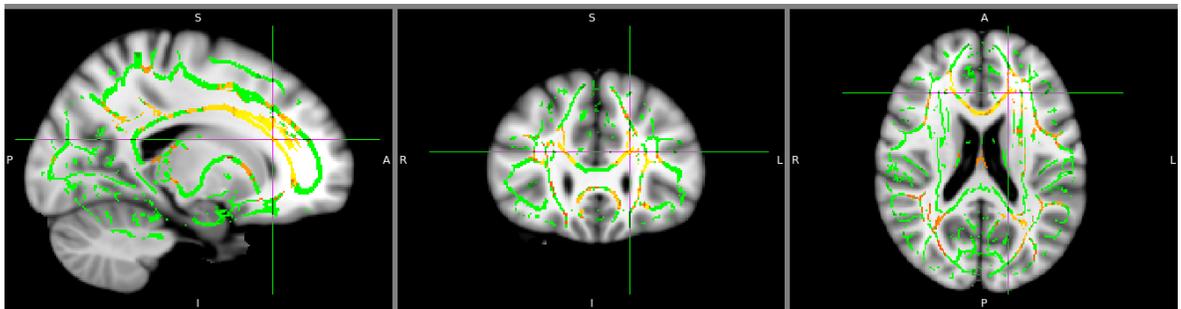
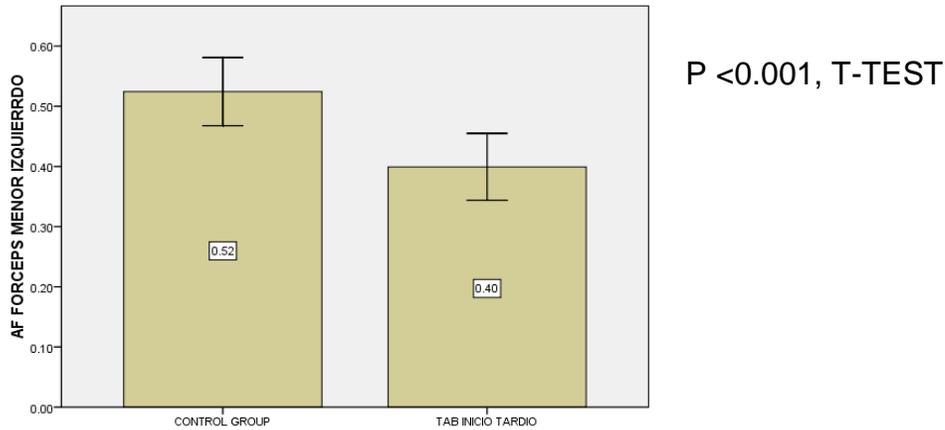


Figura 1. Mapa de anisotropía fraccional en 3 planos a nivel del fórceps menor izquierdo.



Gráfica 1. Comparación de medias de anisotropía fraccional a nivel del fórceps menor izquierdo.

Una vez obtenido el mapa de anisotropía fraccional se colocó el cursor en la zona con mayor significancia estadística, codificada en amarillo y se obtuvieron los valores de AF para cada paciente, se calcularon los promedios del grupo control y de los pacientes con TAB de inicio tardío y se compararon los resultados entre ambos grupos.

En la Gráfica 1 se compara la AF en el fórceps menor izquierdo (Figura 1) de los pacientes controles con pacientes de TAB (Trastorno Afectivo Bipolar) de inicio tardío, mostrando diferencias en la AF con valores promedio de 0.4 en los pacientes con TAB y de 0.52 en los controles ( $P < 0.001$ , T-test).

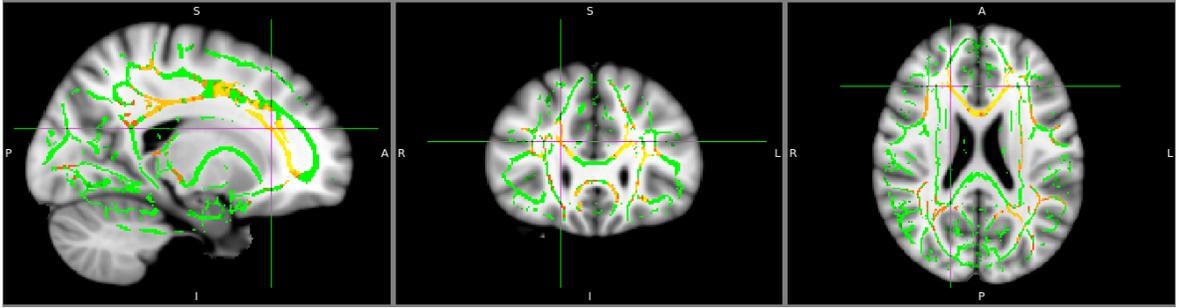
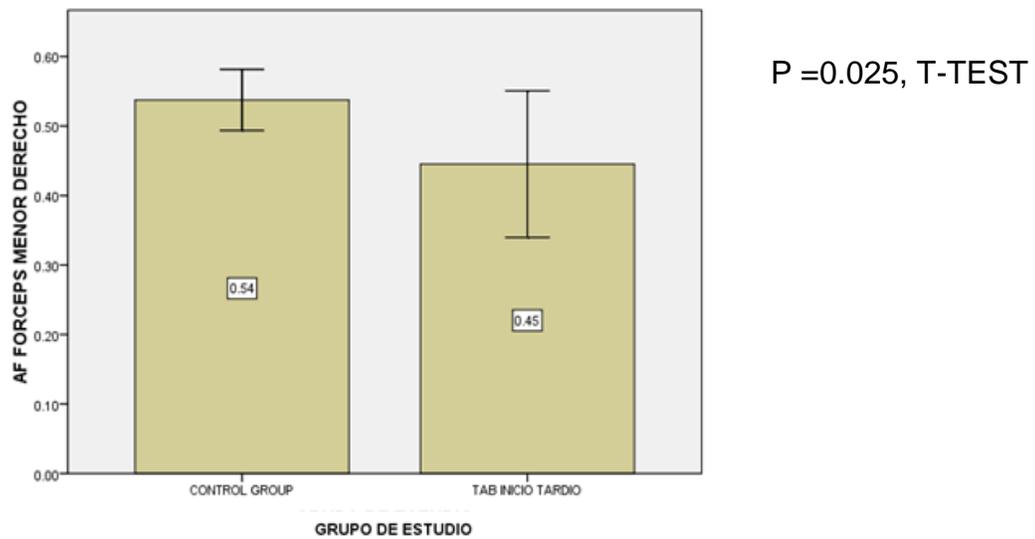


Figura 2. Mapa de anisotropía fraccional en 3 planos a nivel del fórceps menor derecho.



Gráfica 2. Comparación de medias de anisotropía fraccional a nivel del fórceps menor derecho.

En la Gráfica 2 se compara la AF en el fórceps menor derecho (Figura 2) de los pacientes controles con pacientes de TAB de inicio tardío, mostrando diferencias en la FA con valores de 0.45 en los pacientes con TAB y de 0.54 en los controles (P=0.025, T-Test).

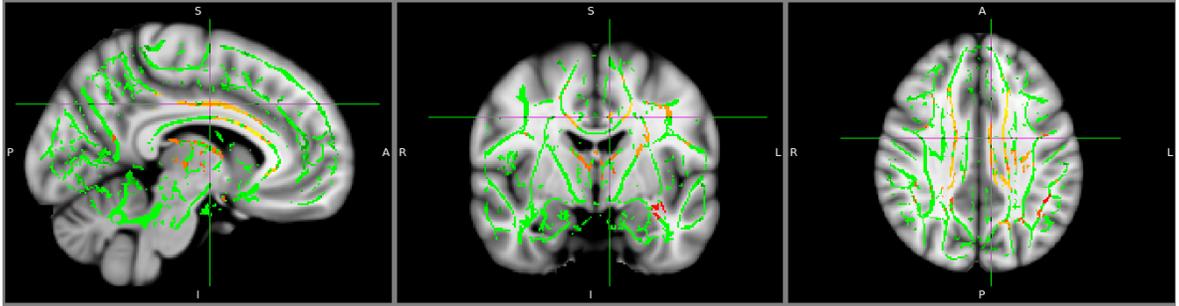
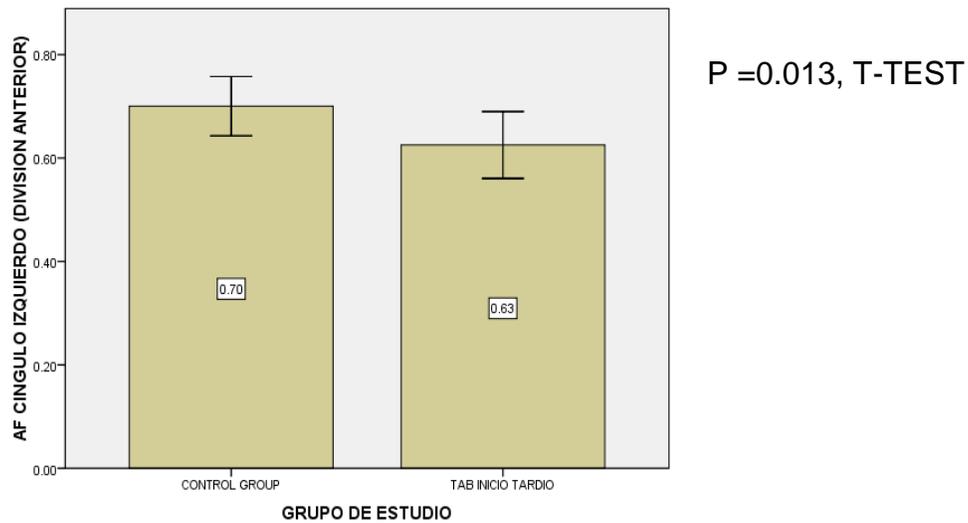


Figura 3. Mapa de anisotropía fraccional en 3 planos a nivel del fascículo del cíngulo izquierdo en su división anterior.



Gráfica 3. Comparación de medias de anisotropía fraccional a nivel del fascículo del cíngulo izquierdo en su división anterior.

La Gráfica 3 muestra la comparación de la AF en el fascículo del cíngulo izquierdo en su división anterior (Figura 3) de los pacientes controles con pacientes de TAB de inicio tardío, mostrando diferencias en la FA con valores de 0.63 en los pacientes con TAB y de 0.7 en los controles (P=0.013, T-Test).

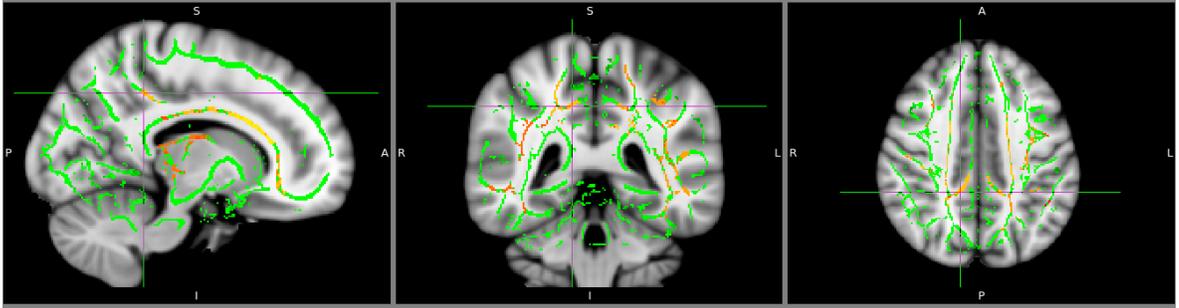
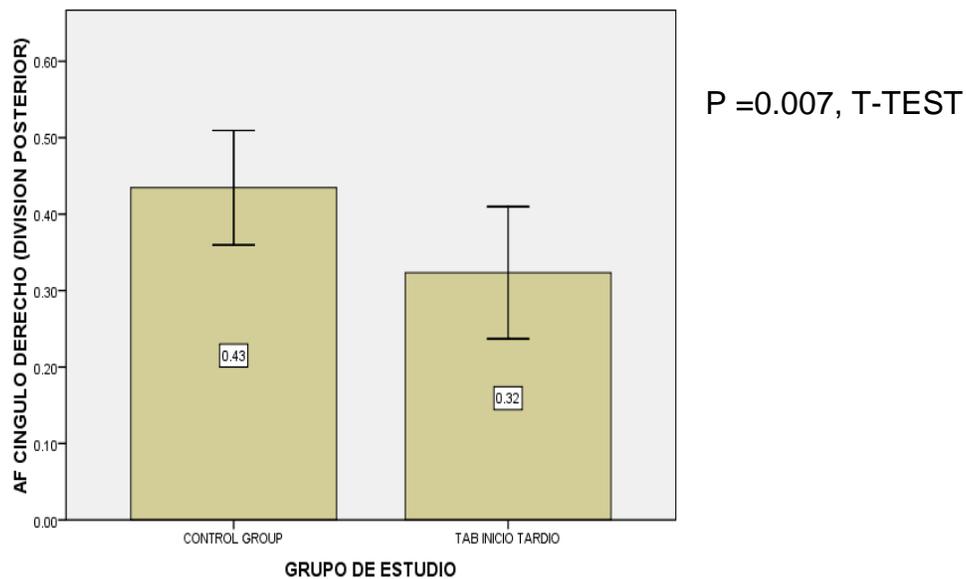


Figura 4. Mapa de anisotropía fraccional en 3 planos a nivel del fascículo del cíngulo derecho en su división posterior.



Gráfica 4. Comparación de medias de anisotropía fraccional a nivel del fascículo del cíngulo derecho en su división posterior.

La Gráfica 4 muestra la comparación de la AF en el fascículo del cíngulo derecho en su división posterior (Figura 4) de los pacientes controles con pacientes de TAB de inicio tardío, mostrando diferencias en la FA con valores de 0.32 en los pacientes con TAB y de 0.43 en los controles ( $P=0.007$ , T-Test).

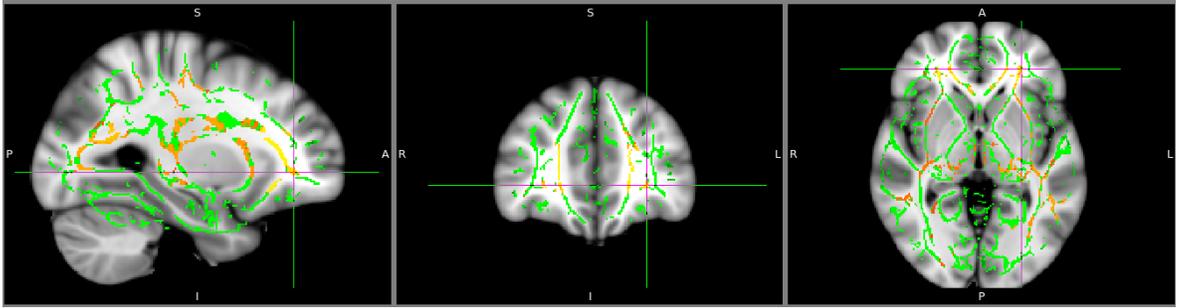
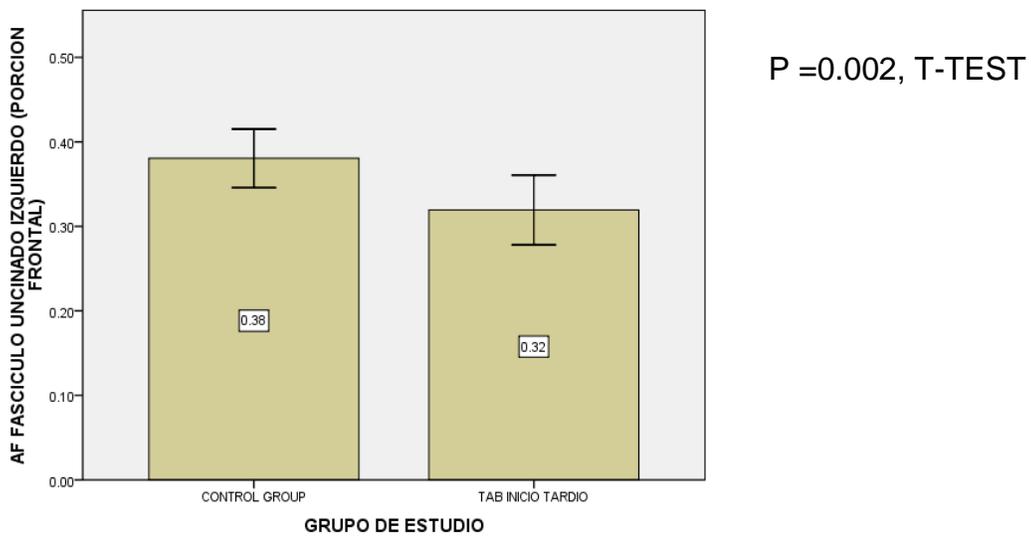


Figura 5. Mapa de anisotropía fraccional en 3 planos a nivel del fascículo uncinado izquierdo en su porción frontal.



Gráfica 5. Comparación de medias de anisotropía fraccional a nivel del fascículo uncinado izquierdo en su porción frontal.

En la Gráfica 5 se compara la AF en el fascículo uncinado izquierdo en su porción frontal (Figura 5) de los pacientes controles con pacientes de TAB de inicio tardío, mostrando diferencias en la FA con valores de 0.32 en los pacientes con TAB y de 0.38 en los controles ( $P=0.002$ , T-Test).

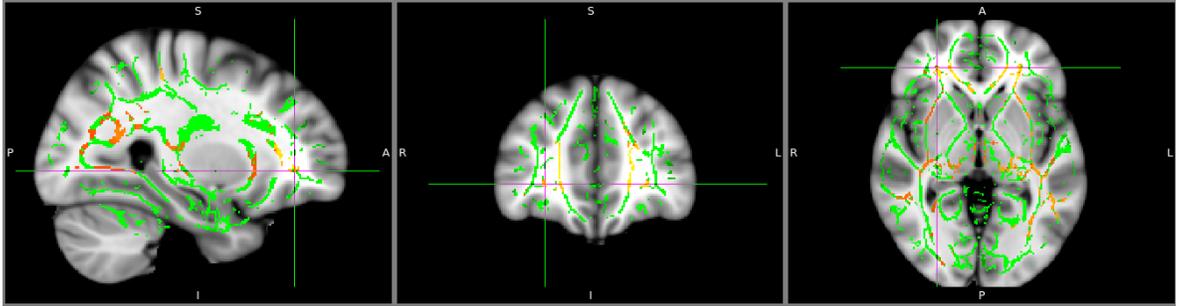
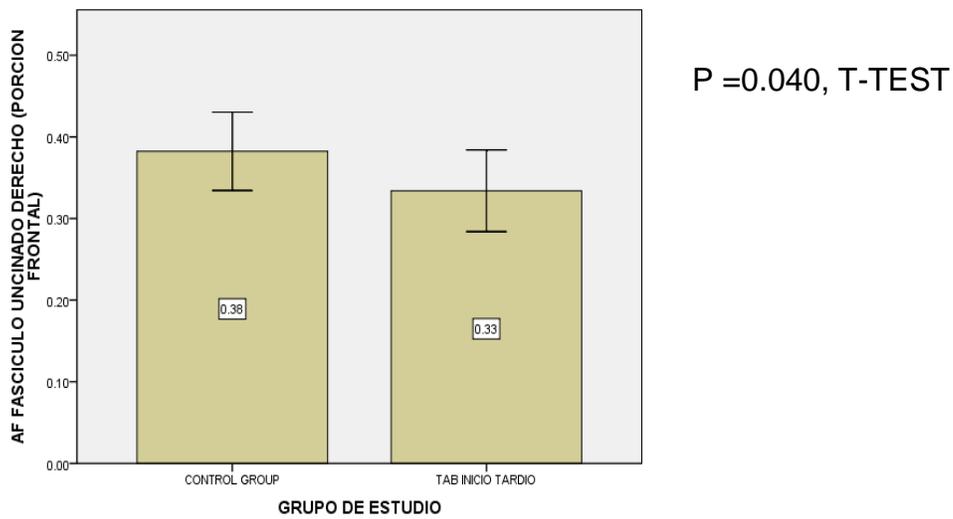


Figura 6. Mapa de anisotropía fraccional en 3 planos a nivel del fascículo uncinado derecho en su porción frontal.



Gráfica 6. Comparación de medias de anisotropía fraccional a nivel del fascículo uncinado derecho en su porción frontal.

En la Gráfica 6 se compara la AF en el fascículo uncinado derecho en su porción frontal (Figura 6) de los pacientes controles con pacientes de TAB de inicio tardío, mostrando diferencias en la FA con valores de 0.33 en los pacientes con TAB y de 0.38 en los controles ( $P=0.040$ , T-Test).

## DISCUSIÓN

En este estudio las anomalías de la anisotropía fraccional se localizaron mayormente en el lóbulo frontal, involucrando el fórceps menor de forma bilateral y la porción frontal del fascículo uncinado. Asimismo se vieron alterados el cíngulo izquierdo en su división anterior y el cíngulo derecho en su división posterior.

Debido a que los tractos de sustancia blanca permiten transmitir los impulsos generados en la corteza cerebral discutiremos las funciones de las áreas de corteza involucradas por los tractos que se observaron afectados en el presente estudio.

El fórceps menor es un haz de fibras que conecta las superficies lateral y medial de los lóbulos frontales y cruza la línea media a través de la rodilla del cuerpo caloso, coordina y hace posible la función integrada de ambos hemisferios.

La CPF (corteza prefrontal) es una región funcionalmente heterogénea, que integra asociaciones estímulo-recompensa, comportamiento recompensa guiado y la modulación de emociones (14). Porciones de la corteza prefrontal también contribuyen a la atención, memoria a corto plazo, integración de la recompensa y la inhibición de repuestas prepotentes. La CPF como un todo tiene múltiples redes de conexión con porciones de los ganglios basales, tálamo y estructuras temporales mediales. Áreas específicas de la CPF se conectan con regiones específicas del estriado y tálamo para crear asas de conexiones interactivas que producen comportamientos emocionales, cognitivos y sociales. Numerosos estudios de pacientes con desorden bipolar (15) han identificado anomalías morfométricas y cambios en la actividad funcional en porciones de la CPF. Estudios de espectroscopía por resonancia magnética de la CPF han identificado concentraciones disminuidas de N-acetil-aspartato, consistente con disfunción neuronal prefrontal.

El fascículo uncinado va de la parte inferior del lóbulo frontal al polo temporal, en la presente investigación se demostró alteración en la AF de la porción frontal del mismo de forma bilateral.

La corteza orbitofrontal es una porción de la CPF que está asociada con la homeostasis emocional (16). La corteza medial orbitofrontal y ventrolateral están conectadas recíprocamente con la amígdala, regiones temporales anteriores, corteza subgenual del cíngulo anterior y el estriado. La interrupción de estas conexiones estriado-orbitofrontal en particular han estado implicadas en el desarrollo de síntomas depresivos mayores, un incremento en la actividad de la corteza orbitofrontal durante períodos de depresión ha sido negativamente correlacionada con la severidad de la depresión y con el grado de actividad de la amígdala, justificando así la importancia de estas conexiones de feedback (17). Proyecciones desde la corteza orbitofrontal hacia el hipotálamo también se ha encontrado que median la liberación de cortisol y pueden estar relacionadas con el aumento en síntomas neurovegetativos durante la depresión (17). Subregiones de la CPF proyectan a diferentes porciones del hipotálamo y afectan funciones endocrinas, autonómicas y del comportamiento a través del hipotálamo medial, dorsal y lateral, respectivamente (18). Estudios estructurales de Neuroimagen por Resonancia Magnética apoyan esta hipótesis de patología orbitofrontal en el desorden bipolar (19).

En la presente investigación también se encontraron alteraciones en el fascículo del cíngulo izquierdo y en el derecho en su división posterior.

El fascículo del cíngulo es el tracto de sustancia blanca que delinea y provee a la corteza del cíngulo conexiones hacia y desde otros componentes del “gran lóbulo límbico” del Broca.

La corteza del cíngulo también está abundantemente conectada a la CPF y parece estar similarmente envuelta en la regulación emocional y en el feedback relacionado con la recompensa (20). Lesiones en la corteza del cíngulo se han asociado con respuestas emocionales anormales y parece afectar la toma de decisiones en relación con el riesgo (21). A través de conexiones recíprocas con la corteza orbitofrontal y porciones de la CPF ventral la corteza del cíngulo se conecta con los ganglios

basales, tálamos y la ínsula, incluyendo la amígdala y el hipocampo (18). La corteza del cíngulo también recibe impulsos directos de dopamina directamente del área tectal ventral, una región que se proyecta hacia el estriado y parece estar involucrada en la recompensa.

Estudios estructurales sugieren la presencia de anomalías en la corteza del cíngulo en pacientes bipolares. Numerosas investigaciones han reportado disminución en el volumen de la corteza del cíngulo de pacientes bipolares. Estudios funcionales de Neuroimagen sugieren que el trastorno bipolar está asociado con disminución concomitante del metabolismo de la corteza del cíngulo (22).

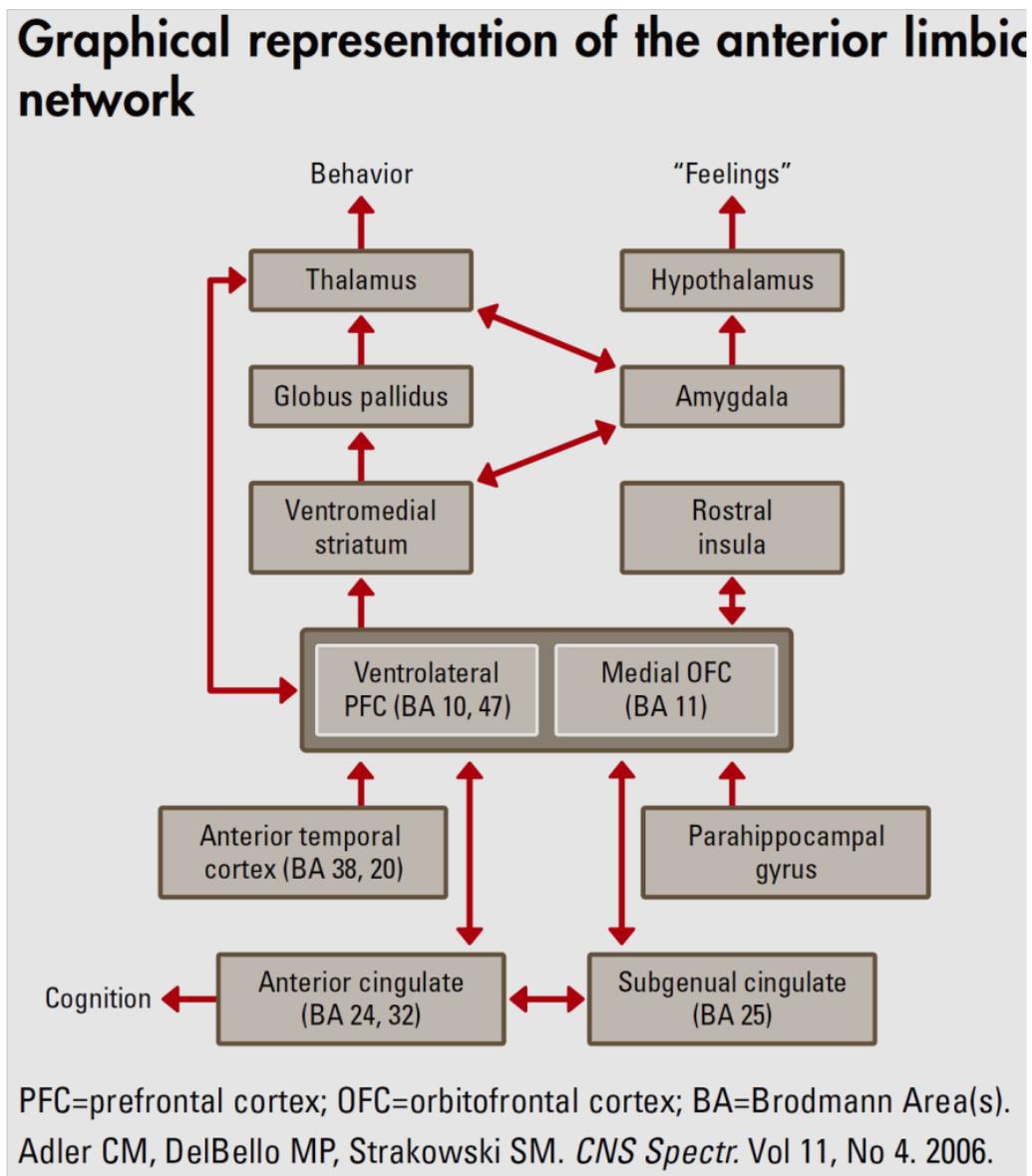
Estudios de imagen sugieren que la disfunción de la red límbica anterior (RLA) Figura 7., observada en pacientes con trastorno bipolar puede estar relacionada a neuropatología de tractos de sustancia blanca que conectan las estructuras de la RLA. Las hiperintensidades de sustancia blanca (HSB) que pueden ser indicativas de cambios neuropatológicos en los tractos de sustancia blanca, son más comunes en pacientes bipolares, particularmente en pacientes bipolares tipo I en relación con controles (23).

Además del número aumentado de HSB, los pacientes con trastorno bipolar muestran en general déficits en el volumen de la sustancia blanca (24). Los estudios de imagen de volumen y densidad de sustancia blanca localizan los déficits en las redes frontoestriadas en particular (25). Estas interpretaciones están soportadas por hallazgos sobre expresión reducida de oligodendrocitos, genes relacionados a la mielina y la transcripción de factores involucrados en la expresión de mielina en pacientes bipolares (20). Aunque se han realizado pocos estudios con imágenes de tensor de difusión en pacientes bipolares, los datos sugieren anomalías en los tractos de sustancia blanca que conectan porciones de la CPF con estructuras subcorticales de la red límbica anterior (14). Hazdener y colaboradores (26), observaron una disminución en la AF, sugiriendo patología de la sustancia blanca en el fascículo fronto-occipital anterior que incluye tractos que conectan la corteza orbitofrontal a los lóbulos

frontal y occipital, y en la cápsula interna posterior, particularmente en la rodilla anterior (fibras corticotalámicas) en pacientes con espectro bipolar.

Adler y colaboradores (12) similarmente observaron AF disminuida en tractos de sustancia blanca prefrontal. Los valores de AF se correlacionaron de forma inversa con el número de episodios depresivos, sugiriendo que alteraciones en estos tractos de sustancia blanca prefrontal subcortical pueden estar relacionados con la presentación de estados de ánimo.

**Figura 7.**



## REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV. Washington. 2000.
2. Stephen R.J. Moorhead, Allan H. Young Evidence for a late onset bipolar-I disorder sub-group after 50 years. *Journal of Affective Disorders*, 2003, Vols. 73 (2003) 271–277.
3. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord.* 2004;6: 343–367.
4. Carlos Romero, Paulina Yañez , Jorge Calvar. Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. Principios básicos y aplicaciones clínicas. *Arch Neurol Neuro Neuropsiquiatr.* 2008 15 (2) 25-29, 2008.
5. Godfrey D Pearlson, Vince Calhoun Structural and Functional Magnetic Resonance Imaging in Psychiatric Disorders. *Can J Psychiatry* 2007;52:158–166.
6. Stephen M. Smith et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006, Vols. 31. 1487 – 1505.
7. 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.
8. 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.
9. Wang, Fei, Jackowski, Marcel y Kalmar, Jessica H. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. *British Journal of Psychiatry.* 2008, Vol. 193.
10. 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.
11. Regenold, W. T., D'Agostino, C. A., Ramesh, N., Hasnain, M., Roys, S. and Gullapalli, R. P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of white matter in bipolar disorder: a pilot study. Maryland, Baltimore. *Bipolar Disorders*, 2006, Vol. 8. 188-195.
12. Adler, C. M., Holland, S. K., Schmithorst, V., Wilke, M., Weiss, K. L., Pan, H. and Strakowski, S. M. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. Cincinnati. *Bipolar Disorders*, 2004, Vol. 6. 197-203.

13. M.W. Woolrich, S. Jbabdi, B. Patenaude, M. Chappell, S. Makni, T. Behrens, C. Beckmann, M. Jenkinson, S.M. Smith. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*. 2009, 45:S173-186.
14. Caleb M. Adler, MD, Melissa P. DelBello, MD, and Stephen M. Strakowski, MD. Brain Network Dysfunction in Bipolar Disorder. *CNS Spectr*. 2006 Apr;11(4):312-20.
15. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005;10:105-116.
16. Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P. The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*.1997;9:315-330.
17. WC., Drevets. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877:614-637.
18. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys, and humans. *Cerebral Cortex*. 2000;10:206-219.
19. S. Frangou. The Maudsley Bipolar Disorder Project. *Epilepsia*. 2005;46 (suppl 4):19-25.
20. Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2005;7:393-403.
21. AR Damasio. Neuropsychology. Towards a neuropathology of emotion and mood. *Nature*.1997;386:769-770.
22. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386:824-827.
23. Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R. T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature metaanalysis. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1139-1144.
24. Davis KA, Kwon A, Cardenas VA, Deicken RF. Decreased cortical gray and cerebral white matter in male patients with familial bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2004;82:475-485.
25. Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M, Symms M, Ron MA. A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. *Brain*.2004;127:2433-2440.
26. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, et al. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol Psychiatry*. 2005;57:733-742.

## **ANEXOS**

### **1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

##### **MÉDICA**

Título del protocolo: "Anisotropía fraccional en pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío"

Investigador principal: Dra. Adilia Guadamuz de Castro, Residente de Neuroimagen, INNN.

Sede donde se realizará el estudio: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Nombre del paciente:

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La presente investigación servirá para entender las causas del trastorno bipolar de inicio tardío y así ayudar a tratarla mejor.

#### **2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos determinar por medio de imágenes de resonancia magnética con tensor de difusión alteraciones en la integridad de la sustancia blanca. Con este estudio pretendemos aportar en la comprensión sobre la etiología del trastorno bipolar de aparición tardía.

#### **3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que existe alteración en

la integridad de la sustancia blanca, especialmente a nivel del cíngulo. Con este estudio conocerá de manera clara si usted presenta alteraciones en la sustancia blanca. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

#### 4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizará un estudio de imagen llamado resonancia magnética que permite la visualización del cerebro, usted tendrá que ingresar al interior del resonador durante aproximadamente 12 minutos, esto puede provocarle una sensación incómoda, ya que es un espacio cerrado. Durante la realización del presente proyecto no se le administrará ningún tipo de medio de contraste intravenoso.

#### 5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera fase del estudio consistirá de la realización de un estudio de resonancia magnética, durante el cual usted permanecerá aproximadamente 12 minutos en el interior del resonador, es contraindicación la realización de este estudio si usted porta un marcapasos, sufre de claustrofobia o porta en su cuerpo algún material ferromagnético no compatible con la resonancia magnética. No se le aplicará ningún tipo de medio de contraste oral o intravenoso.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

#### 6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.

Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio a través de:

Dr. Guillermo Robles Díaz

Secretario Técnico de las Comisiones de Investigación y Ética de la Facultad  
de Medicina. Teléfono: 5623 2298

- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

## 7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con

\_\_\_\_\_ fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

---

---

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su Representante):

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha