



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURUGÍA

“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

**ANÁLISIS DE LA ANISOTROPÍA FRACCIONAL
EN PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO**

TESIS

Para optar por el grado de:
Médico Especialista en Neurorradiología

Presenta:

Dr. Héctor Alfredo Montenegro Rosales

Tutores de tesis:

Dr. Oscar René Marrufo Meléndez

Cotutor:

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez

México, Distrito Federal, Agosto del 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. PABLO LEÓN ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

DR. OSCAR RENÉ MARRUFO MELÉNDEZ
INGENIERO BIOMÉDICO DEL
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

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

AGRADECIMIENTOS

A mis Abuelos

Por ser las personas cariñosas, comprensivas y llenas de amor que siempre han estado a mi lado.

A mis Padres

Por el apoyo brindado en cada etapa de mi vida, por ser el pilar que siempre me respalda y estar conmigo en todo momento.

A mis Profesores

Por sus enseñanzas diarias. Gracias por su tiempo, comprensión y atención prestadas.

Al Dr Oscar René Marrufo Meléndez

Por su excelente trabajo, por su amistad y por el tiempo brindado.

A mis compañeros

Por estar conmigo en estos 2 años, por todos los momentos que vivimos desde que esto inicio.

ÍNDICE

ÍNDICE	IV
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	4
MANIA DE INICIO TARDIO	4
<i>GENERALIDADES</i>	4
<i>EPISODIO MANÍACO</i>	4
<i>PREVALENCIA</i>	5
<i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</i>	5
<i>SEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</i>	6
MANIA DE INICIO TARDIO COMO TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR TIPO I DE INICIO TARDIO	7
TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR TIPO I, EPISODIO MANÍACO ÚNICO	7
EPISODIO MIXTO.....	8
ESCALA DE MANIA DE YOUNG	8
<i>GENERALIDADES Y APLICACIONES</i>	8
YOUNG MANIA RATING SCALE	9
PUNTUACIÓN.....	9
COGNICIÓN EN TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR Y TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR TIPO I DE INICIO TARDIO	9
<i>COGNICIÓN SOCIAL</i>	10
NEUROPSICOLOGÍA EN PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR	11
<i>DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS PARA LA MEDICIÓN DE LOS FACTORES COGNITIVOS</i>	12
NEUROANATOMÍA, CONECTIVIDAD, GIRO DEL CÍNGULO Y FASCÍCULO UNCINADO	13
<i>GENERALIDADES</i>	13
GIRO DEL CÍNGULO Y FASCÍCULO UNCINADO	14
<i>GENERALIDADES Y ASOCIACIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA</i>	14
NEURORRADIOLOGÍA EN TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR DE INICIO TARDÍO	15
<i>HIPERINTENSIDADES EN LA SUSTANCIA BLANCA. (HSB)</i>	16
<i>TRACTOS DE SUSTANCIA BLANCA: IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN</i>	17
<i>IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN (IDT) Y ANISOTROPÍA FRACCIONAL (AF) EN TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR</i>	18
<i>IRMF RESTING STATE (EN REPOSO)</i>	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
HIPÓTESIS	21
OBJETIVOS	22
OBJETIVO GENERAL	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22

JUSTIFICACIÓN	23
METODOLOGÍA	24
DISEÑO	24
POBLACIÓN Y MUESTRA	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO	24
TÉCNICA DE IMAGEN.....	25
PROCESAMIENTO DE IMÁGENES.....	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
RESULTADOS	27
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	27
COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL (AF) OBTENIDOS MEDIANTE LA IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN (IDT) ENTRE PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N=22) Y SUJETOS CONTROL (N=22).....	28
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	38
ANEXOS	39
TABLAS	39
<i>TABLA I. ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS ENTRE PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22) Y CONTROLES SANOS (N= 22).....</i>	<i>39</i>
<i>TABLA II. 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).</i>	<i>40</i>
<i>TABLA III. 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).....</i>	<i>41</i>
<i>TABLA IV. 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).</i>	<i>42</i>
<i>TABLA V. 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). </i>	<i>43</i>
GLOSARIO	45
BIBLIOGRAFÍA	47

RESUMEN

El presente estudio de investigación llevado a cabo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” de la Ciudad de México.

Las anomalías de la sustancia blanca del cerebro se han observado en estudios estructurales de imágenes por resonancia magnética e imagen por tensor de difusión (ITD) del trastorno afectivo bipolar, pero hay pocas investigaciones que examinen específicamente la integridad de la materia blanca en el curso temprano de la enfermedad. En este estudio, hemos empleado ITD para dilucidar los cambios en la sustancia blanca en pacientes adultos (de más de 50 años) con primer episodio maníaco y la hipótesis de que el primer episodio de manía se asoció con una disminución de la anisotropía fraccional (AF) en los tractos de sustancia blanca (fascículo uncinado y giro del cíngulo), además de que pudiera existir más daño en otros tractos cerebrales.

Las imágenes de tensor de difusión fueron adquiridas de 22 pacientes con primer episodio de manía de inicio tardío y de 22 controles sanos pareados por edad, sexo y años de escolaridad. El análisis de la Anisotropía Fraccional (AF) se llevó a cabo mediante Estadística Espacial Tracto Base (TBSS).

Los pacientes tuvieron una menor Anisotropía Fraccional en el fascículo uncinado derecho e izquierdo, fascículo del cíngulo izquierdo, stria terminalis derecha e izquierda, stratum sagital izquierdo, pedúnculo cerebral derecho e izquierdo, corona radiada anterior izquierda y radiación talámica posterior derecha.

Nuestros hallazgos resaltan que las anomalías de la sustancia blanca estaban presentes en el momento del primer episodio de manía de inicio tardío. La presencia generalizada de estas anomalías de la sustancia blanca sugiere que la interrupción de las redes de las fibras de proyección y de asociación son un sello distintivo de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Se conoce que 1% de la población en general presenta un cuadro de manía a lo largo de la vida. Hablando de población geriátrica se sabe que del 5% al 19% de la población geriátrica que se presenta para tratamiento de un trastorno afectivo, cursa con un episodio maniaco y es la principal causa de deterioro funcional y suicidio (Merikangas, 2007). El concepto de manía de inicio tardío se ha definido como un episodio maniaco que inicia después de los 40 a 50 años de edad, con edad de corte establecida de manera arbitraria. Manía descrita en el DSM-IV-TR (DSM-IV-TR) es un periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal, persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización). Las personas con Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) pueden también presentar déficits cognitivos incluyendo deficiencias en la atención, función ejecutiva. Inhibición de la respuesta y la memoria a corto plazo (Altshuler, 2005).

Estudios histológicos muestran que el TAB se asocia con una regulación baja de los genes relacionados con oligodendrocitos y mielina y sus factores de transcripción, que son fundamentales para la mielinización axonal y la conectividad (Tkachev, 2003).

Los avances tecnológicos en las técnicas de neuroimagen permiten la investigación de la sustancia blanca (SB) in vivo. Aunque la resonancia magnética (RM) estructural estándar proporciona un contraste limitado en los cambios de la SB, las Imágenes de Tensor de Difusión del cerebro (ITD), son una variante de la RM que mide la difusión del agua en los tejidos vivos cerebrales (Beaulieu C. , 2002) y es singularmente sensible para valorar la microestructura de la SB, incluyendo coherencia axonal, densidad de la fibra y la integridad de la mielina. Una medida común de la microestructura de la SB es la anisotropía fraccional (AF), una medida escalar indirecta de la direccionalidad coordinada y la coherencia de las fibras de SB (Beaulieu C. , 2002; Mori, 2006). La disminución en la AF se han detectado en los trastornos de la mielinización del sistema nervioso central (Harsan, 2006; Mori, 2006), sugiriendo que es una medida sensible para las anomalías de la mielinización. Una AF baja también puede indicar una reducción en la densidad de las fibras de SB, una pérdida de coherencia del paquete axonal (pérdida de la organización estructural), o una variación en la permeabilidad al paso del agua en la membrana celular (Beaulieu C. A., 1994).

A pesar del creciente interés en la alteración de la conectividad de la SB en sujetos con TAB, los hallazgos han sido inconsistentes (Heng, 2010). Los informes han encontrado menor (Adler C. H., Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study, 2004; Adler C. A., 2006; Barnea-Goraly, 2009; Benedetti, 2011; Bruno, 2008; Chan, 2010; Chen, 2012; Frazier, 2007; Gonenc, 2010; Ha, 2011) (Haller, 2011; James, 2011; Kafantaris, 2009; Lin, 2011; Macritchie, 2010; McIntosh, 2008; Pavuluri, 2009; Saxena, 2012; Sprooten, 2011; Sussmann, 2009) elevada (Haznedar, 2005; Wessa, 2009; Yurgelun-Todd, 2007) o sin

diferencias significativas (Beyer, 2005; Houenou, 2007) en la AF entre pacientes con TAB y voluntarios sanos.

Los hallazgos más consistentes han sido una disminución de la AF en el límbico-estriato, cuerpo calloso y regiones prefrontales en adultos (Adler C. H., Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study, 2004; Benedetti, 2011; Beyer, 2005; Bruno, 2008; Chaddock, 2009; Chan, 2010; Chen, 2012; Lin, 2011; Macritchie, 2010; McIntosh, 2008) (Sprooten, 2011; Sussmann, 2009; Wang, 2009), niños (Frazier, 2007; Gonenc, 2010; James, 2011) y adolescentes (Adler C. A., 2006; Barnea-Goraly, 2009; Kafantaris, 2009; Pavuluri, 2009; Saxena, 2012) con TAB.

Tal heterogeneidad en los resultados puede reflejar diferencias en la adquisición de datos de la ITD y las diferencias en las muestras de pacientes. Una ventaja de este estudio es que todos los sujetos enfermos presentaban su primer episodio de manía al momento de realizar el estudio de RM por lo que no habían recibido ningún tipo de tratamiento previo para esta afección. Para valorar mejor el perfil de estas anomalías, se utilizó un análisis basado en voxel TBSS (Smith, 2006). TBSS hace preseleccionar imágenes mediante la colocación de regiones de interés (ROI's) que permiten centrarse en una estructura exacta.

MARCO TEÓRICO

MANIA DE INICIO TARDIO

GENERALIDADES

El diagnóstico de manía de inicio tardío es una entidad poco estudiada. La etiología, tratamiento y el seguimiento de los pacientes que la presentan implica un reto para el clínico por las altas tasa de comorbilidad con las que se acompaña (Sajatovic M, 1996). El concepto de manía de inicio tardío se ha definido como un episodio maníaco que inicia después de los 40 a 50 años de edad, con edad de corte establecida de manera arbitraria; lo que ha dificultado su estudio por utilizar distintas clasificaciones, como manía de inicio tardío, trastorno bipolar tipo I de inicio tardío así como la inclusión de manía y manía secundaria a otras enfermedades, apoyado por el DSM-IV-TR. Esto crea un problema para interpretar los hallazgos reportados ya que la tendencia a utilizar diferentes criterios de inclusión y de diagnóstico para el diseño del estudio es común (Yassa R, 1998).

EPISODIO MANÍACO

La manía descrita en el DSM-IV-TR (DSM-IV-TR) es un periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal, persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

Durante el periodo de alteración del estado de ánimo han persistido tres o más de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido un grado significativo de:

1. Autoestima exagerada o grandiosidad
2. Disminución de la necesidad de dormir
3. Más hablador de lo habitual o verborrético
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está más acelerado
5. Distraibilidad
6. Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora
7. Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves.

Estos síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás o hay síntomas psicóticos.

Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a una enfermedad médica.

PREVALENCIA

La prevalencia de esta patología es alta. Se conoce que 1% de la población en general presenta un cuadro de manía a lo largo de la vida. Hablando de población geriátrica se desconoce sobre la incidencia ajustada a la edad, sin embargo se sabe que del 5% al 19% de la población geriátrica que se presenta para tratamiento de un trastorno afectivo, cursa con un episodio maniaco (Young RC K. G., 1992), del 5 al 12% de las admisiones de pacientes geriátricos son ingresados por enfermedades del espectro bipolar y se estima que 50% de los pacientes con un primer episodio maniaco tiene 50 años de edad o más (Kaplan HI, 1985). Estudios previos han encontrado que sólo 8% de la población geriátrica con diagnóstico de trastorno bipolar ha presentado un episodio maniaco previo a los 40 años; 10% presenta por primera vez el episodio de manía después de los 50 años de edad (Shulman K, 1980). Por lo tanto, la importancia de conocer el trastorno, es crucial para lograr el mejor diagnóstico y elegir la conducta a seguir en estos pacientes.

En estudios multicéntricos se han identificado tres subgrupos con los la edad de inicio: de inicio temprano, con una media de 17 años, inicio intermedio, 26 años y de inicio tardío, 42 años (Henry C, 2010). Esto da la pauta en poder estudiar el curso y el pronóstico de la enfermedad detallando la edad de inicio, el curso y la semiología de la enfermedad; existen características en común en estos subgrupos pero también existen aspectos distintos. Las características neurocognitivas han sido el principal punto de estudio para encontrar diferencias. Para detallar las diferencias más conocidas aún se basa la información en la principal clasificación, trastorno afectivo bipolar tipo I y tipo II, siendo el tipo II aquel que presenta episodios depresivos alternado con episodios hipomaniacos (DSM-IV-TR). Las alteraciones cognitivas entre estos dos grupos de pacientes es distinta, teniendo peores resultados en pruebas neuropsicológicas pacientes con trastorno bipolar tipo I (TAB I), aunado a un peor funcionamiento global.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Sobre el cuadro clínico en pacientes con manía de inicio tardío (Broadhead J, 1990) describió una ausencia de diferencia en la clínica de los cuadros maniacos de inicio en la juventud comparado a los de inicio de manera tardía, refiriéndose al curso, severidad del cuadro o al tratamiento iniciado. Algunos estudios refieren más frecuencia de síntomas psicóticos en los pacientes con manía de inicio tardío y otros han reportado más episodios mixtos en esta población (Benedetti A, 2008) comparada a los de inicio en la juventud. Se conoce que los pacientes quienes presentan el episodio maniaco en la juventud tienen una tasa más elevada de historia familiar de trastornos afectivos que aquellos de inicio tardío (Dhingra U, 1991), así como que la manía de inicio tardío es asociada con más frecuencia a trastornos cerebrales y comorbilidad neurológica (Tohen M, 1994). Se reporta incidencia del 17% al 43% de patología cerebral en pacientes con manía de inicio tardío (Shulman K, 1980; Tullberg M, 2004).

En las pruebas neuropsicológicas de los pacientes con manía de inicio tardío se muestra déficits en la fluencia verbal y en la memoria verbal, así como en la velocidad del procesamiento del pensamiento. El funcionamiento premórbido del paciente es mejor, y se ha visto afectación en funcionalidad posterior al episodio (Bonnin CM, 2010).

SEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Lo adultos mayores que presentan un episodio maniaco muestran un ánimo elevado o irritable de 1 semana de duración, acompañado con uno o más de los siguientes: sensación de grandiosidad, disminución en la necesidad del sueño, fuga de ideas, distraibilidad, aumento en la actividad intencionada, agitación, y aumento en el involucro de actividades potencialmente dañinas, llevando todo esto a una alteración marcada en su nivel de funcionamiento (Mirchandani IC, 1993). El ánimo en estos pacientes tiende a ser irritable y más del 50% presentará síntomas psicóticos. Las alteraciones pueden ser referidas por familiares y observadores por alteraciones en la atención, en la producción del pensamiento y del habla, así como en la pérdida del cumplimiento de actividades que previamente realizaban.

Para descartar delirium, la característica de fluctuación en el estado de la conciencia debe estar ausente. Un síntoma del delirium puede ser alteración fluctuante en el afecto, diferente a un episodio maniaco donde se mantiene el ánimo aumentado a lo largo de la observación. Para descartar demencia en la valoración, se debe seguir la historia premórbida. Las alteraciones anímicas, agitación y psicosis son fenómenos que aparecen en estadios avanzados de la enfermedad demencial, no al inicio (Schneider LS, 2004). En la semiología clínica de un paciente con demencia, se podrá encontrar alteraciones cognitivas a lo largo de los años, comparado con el inicio abrupto y con alteraciones en el afecto asociado a la manía. Los, posterior al episodio maniaco, recuperan su estado funcional previo (Martínez-Arán A, 2004).

Otro diagnóstico diferencial en pacientes con epilepsia puede ser manía secundaria a epilepsia, ya que episodios de manía pueden ocurrir durante periodos interictales, y puede durar hasta 8 semanas (Rice DP, 1995). Los traumas craneoencefálicos cerrados pueden causar episodios maníacos, especialmente estudiados aquellos con lesiones basales temporales. Daños en el hipotálamo también causan alteraciones afectivas, sin embargo de características más fluctuantes. Los estados postquirúrgicos de drenaje de hematomas subdurales, presentan ánimo irritable de inicio hasta 2.8 años después, con reportes aislados de lesiones en hemisferio izquierdo asociadas a manía, otros investigadores refieren asociación de manía en lesiones de predominio en hemisferio derecho.

Por el alto nivel de comorbilidad que presentan los pacientes de edad avanzada deben estudiarse integralmente. Sajatovic refiere que en promedio el paciente se presenta con 2.1 enfermedades acompañantes al episodio maníaco, y con tratamiento con fármacos para otras patologías crónicas. Entre los estudios de gabinete, además de los laboratorios generales, el perfil tiroideo es necesario, ya que tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo son causa de psicosis florida en ancianos (VK., 1971). Los antibióticos

como los macrólidos se han asociado con manía, al parecer la disminución del metabolismo por la microenzima P450 puede ser causa de niveles plasmáticos mayores de diferentes medicamentos (Chu SY, 1992). Se desconoce la causa de la manía inducida por antibióticos, sin embargo el antagonismo de algunos antibióticos como la ciprofloxacina y la claritromicina puede causar desinhibición (Green MA, 1997)

El uso de sustancias de abuso es un diagnóstico diferencial a tomar en cuenta, pues tanto la intoxicación y la abstinencia precipitan episodios maníacos en personas vulnerables, sí bien el inicio del consumo suele ser en personas de edad menor (Deep CA, 2004), desconocemos estadística sobre manía secundaria a sustancias en adultos; los adultos mayores tienden a ser más sensibles a sustancias de abuso como anfetaminas, metanfetaminas y cocaína. Con la historia clínica y la personalidad premórbida se puede tener una inclinación hacia esta conducta, así bien, el inicio del episodio maníaco puede llevar al consumo, dato que no se debe olvidar. El uso de psicofármacos pueden precipitar manía, lo cual es más común en adultos que en jóvenes que inicien tratamiento antidepresivo, con especial asociación a fármacos con acción sobre la norepinefrina; los antidepresivos tricíclicos y la venlafaxina, han sido asociados a manía en pacientes mayores (Young RC J. H., 2003).

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

TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR TIPO I (DSM-IV-TR)

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

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

TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR TIPO I, EPISODIO MANÍACO ÚNICO

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

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

EPISODIO MIXTO

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

El estudio de pacientes con manía que se relacione a trastorno bipolar tipo I que inicie de manera tardía ha resultado difícil debido a lo expuesto antes sobre la clasificación y la falta de unificación de esfuerzos en la investigación. Sin embargo, se han realizado estudios cuyo propósito principal es intentar diferenciar la manía dentro del espectro bipolar con fines genealógicos (Benedetti A, 2008). Las tasas de antecedente heredofamiliar de trastorno bipolar es mucho más alta en pacientes que presentan en edades temprana episodios maníacos (Lin PI, 2006). En el estudio retrospectivo de Benedetti muestra que la presentación clínica entre pacientes adultos mayores con episodio maníaco y los pacientes jóvenes es similar, únicamente presentando diferencia en la tasa de antecedentes heredofamiliares con trastorno bipolar, siendo menor en la población adulta. Reporta, que esta enfermedad en este grupo etario es heterogénea y que existe más alteraciones neurológicas, cognitivas y mnésicas que en jóvenes (Benedetti A, 2008).

ESCALA DE MANIA DE YOUNG

GENERALIDADES Y APLICACIONES

Esta escala se desarrolló a raíz de la falta de escalas específicas para medir manía. Previo a los años 70, existían escalas para medir el comportamiento observable, donde se encontraba la manía sólo como un ítem, incluyéndolo dentro de la psicopatología general. Ante la necesidad de especificar los síntomas, se desarrolló una escala de 26 ítems por Murphy y Beigel en 1971 (Beigel A, 1971). Posteriormente, en 1978 Young desarrolla esta escala, donde especifica los síntomas, y puntúa la severidad para cada uno de ellos, basándose en descripciones clínicas de los cuadros maniacos. Actualmente es utilizada en investigación y se considera imprescindible en cualquier ensayo clínico donde se mida manía. En 2002 Colom, Vieta et al (Colom F, 2002) la validaron para su uso en población de habla castellana.

YOUNG MANIA RATING SCALE

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

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

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

PUNTUACIÓN

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

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

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

Las alteraciones cognitivas en el episodio maniaco se pueden explicar cómo alteraciones de funciones llevadas a cabo por parte del lóbulo frontal. Los sistemas de conectividad frontal funcionan en procesos de memoria de trabajo, atención, inhibición, e iniciación; en monitoreo, en emoción y en lenguaje. En un paciente cursando con un episodio maniaco encontramos alteraciones en cada una de estas áreas de la cognición, dando anomalías como pérdida de las normas sociales, alteraciones conductuales, aumento en la impulsividad así como pérdida de atención y alteraciones ejecutivas (Chow TW, 2009; Lichter DG, 2001). El rol del procesamiento social y emocional, que ha evolucionado

mucho antes que el lenguaje (Semendefen K, 1998), se altera, hecho evidente para el clínico en la evaluación diagnóstica del episodio. La amígdala, los lóbulos temporales, la corteza insular frontal y la corteza del cíngulo son zonas cerebrales con funciones límbicas, de procesamiento de información sensitiva y autonómica que sirven para las funciones sociales y de procesamiento emocional a los seres humanos. La valoración cualitativa de estas funciones se inició con el pionero Alexander Luria, teniendo en mente encontrar la manera de evaluar y comprender el amplio mundo del comportamiento humano.

La neurocognición dentro del trastorno afectivo bipolar se ha determinado por ser un marcador del pronóstico funcional (Torres IJ D. C., 2011). Metaanálisis dan evidencia que los déficits que presentan pacientes con esta enfermedad son en los rubros de atención, velocidad de procesamiento del pensamiento, memoria y función ejecutiva (Torres IJ B. V., 2007). Estudios comparativos sugieren diferencias en resultados entre pacientes con TAB I y trastorno afectivo bipolar tipo II (TAB II), en función ejecutiva, verbal y memoria de trabajo así como velocidad del procesamiento del pensamiento, siendo más deficientes en TAB I. Pacientes con síntomas psicóticos muestran más alteraciones en funciones ejecutivas en general, en memoria verbal, en memoria de trabajo y en velocidad de procesamiento del pensamiento (Glahn DC, 2007). Actualmente se apuesta que el desempeño del paciente en pruebas que midan la cognición sirvan como datos que validen a los subgrupos clínicos (Aminoff SR, 2013).

COGNICIÓN SOCIAL

Las personas con trastornos afectivos (trastorno depresivo mayor y trastorno afectivo bipolar) muestran alteraciones en la funcionalidad interpersonal y social (Kessler RC, 2006). La cognición social involucra la capacidad de entender detalladamente a las emociones y pensamientos de otros para lograr una respuesta que logre una interacción social exitosa (Adolphs, 2011). Los dominios asociados a la cognición social son empatía, razonamiento moral, comprensión y la teoría de mentalización. La teoría de mentalización (*theory of mind*) se basa en el reconocimiento de las emociones, en la habilidad que tiene el individuo en inferir estados emocionales utilizando otras pautas además de la información proporcionada por el individuo al que se observa, tales como la prosodia y la expresión facial. *Theory of mind* se ha definido como la habilidad para asignar o atribuir estados mentales, como creencias, deseos o intenciones a sí mismo o a los demás.

La cognición social es la función de una red compleja de áreas cerebrales que involucran procesos cognitivos y afectivos (Adolphs., 2009). El área prefrontal ventromedial, y la corteza prefrontal dorsolateral, son áreas implicadas en el control cognitivo y funciones ejecutivas. El cíngulo anterior, integra información para lograr la motivación necesaria para la ejecución así como tiene implicaciones sobre el automonitoreo. La amígdala es la principal evaluadora y procesadora de estímulos emocionales así como el estriado ventral. La unión temporoparietal, y los polos temporales ejercen su parte en esta red dando el sentido de pertenencia de las emociones, y aportando las funciones mnésicas requeridas para lograr empatía y el procesamiento facial.

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

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

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

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

Se ha encontrado datos de enfermedad cerebrovascular en pacientes con episodios maníacos de inicio tardío (Fujikawa T, 1995). En muestras de estudios sobre el tema, el gran total de los pacientes incluidos muestran alteraciones a nivel cerebral, por medio de exámenes neurorradiológicos principalmente lesiones vasculares, ventriculomegalia, atrofia cortical, estados lacunares.

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

NEUROPSICOLOGÍA EN PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

Los déficits cognitivos en pacientes con trastorno bipolar afectados mostrados en más estudios son atención, velocidad de procesamiento del pensamiento, memoria y función ejecutiva (Torres IJ B. V., 2007). Valoraciones de pacientes en estado de eutimia han descrito alteraciones a nivel de aprendizaje verbal, memoria verbal y no verbal, alteraciones moderadas en funciones visuoespaciales así como lo mencionado en cognición social. Las alteraciones subcorticales, sobre todo las causadas por lesiones cerebrovasculares, dan alteraciones cognitivas, especialmente en sistemas frontales, función ejecutiva, atención y en memoria de trabajo.

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

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

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

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

DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS PARA LA MEDICIÓN DE LOS FACTORES COGNITIVOS.

COGNISTAT (Kiernan RJ, 1987) (*Neurobehavioral Cognitive Status Examination*)

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

FRONTAL ASSESMENT BATTERY (Dubois B, 2000)

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

TRAIL MAKING TEST (Reynolds, 2002)

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

NEUROANATOMIA, CONECTIVIDAD, GIRO DEL CÍNGULO Y FASCÍCULO UNCINADO

GENERALIDADES.

Los fascículos cerebrales son parte de la red de sistemas cerebrales. Unen a cada lóbulo cerebral entre sí mismos de manera bidireccional; cada uno une regiones específicas. Puntualizando sobre las funciones principales de los lóbulos frontales la acción motora, la integración temporal de la conducta, la emoción y la cognición son procesos que estos lóbulos realizan y además son medibles y observables al encontrarse alterados. La red neuronal que se ha desarrollado para incorporar procesos emocionales y cognitivos con la respuesta de la vía piramidal (lenguaje, conducta y psicomotricidad) es muy compleja ya que debe a la vez escoger, priorizar estímulos y realizar la respuesta más efectiva en un ambiente siempre cambiante. Los principales sistemas de conexión cerebral son los involucrados con el lóbulo frontal: las fibras en U, el fascículo superior fronto-occipital, el fascículo longitudinal superior, el fascículo longitudinal inferior, el fascículo perpendicular, el fascículo uncinado, el fascículo arcuato, el cuerpo calloso, el cíngulo y el fornix (Brady ST, 2012). Recientemente el fascículo fronto-occipital inferior se ha intentado introducir a la literatura.

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

La corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL): organiza temporalmente la información, es responsable de la función ejecutiva y la memoria de trabajo.

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

La corteza ventral del lóbulo frontal forma parte del circuito límbico basolateral proporcionando control regulatorio. En trastornos depresivos se ha observado disminución en la información enviada de lóbulo frontal a estructuras del sistema límbico.

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

El circuito orbitofrontal (COF): Es el componente cortical del sistema límbico. Aquí es donde se integran las emociones con otros componentes límbicos de la conducta. Los síndromes desinhibidos pueden ocurrir en respuesta a lesiones tanto en su área medial como lateral.

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

La COF lateral se ha correlacionado con alteraciones anímicas como depresión, irritabilidad y alteraciones afectivas.

La corteza prefrontal medial tiene conexiones límbicas, con la amígdala (Versace A, 2010). Se ha implicado con alteraciones afectivas con trastorno bipolar. La conexión de esta zona con la amígdala es mayor con el lado izquierdo de la amígdala que con el derecho. Otras conexiones entre la corteza medial prefrontal y la ínsula se muestran aumentadas en pacientes con trastorno afectivo bipolar.

La amígdala, en el polo temporal, tiene conexiones con la corteza prefrontal y parietal posterior. La información que procesa está relacionada con la superficie corporal, el mundo externo y las interacciones sociales. Se encuentra involucrada en la cognición social. Sus alteraciones se observan en trastornos ansiosos y afectivos. En materia de pacientes con episodios maníacos, se describe la actividad amigdalina aumentada. En el circuito límbico basolateral, la amígdala está interconectada con la corteza orbitofrontal por medio del fascículo uncinado, con descripciones de falta de inhibición por retroalimentación de la corteza hacía el complejo amigdalino.

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

GIRO DEL CÍNGULO Y FASCÍCULO UNCINADO

GENERALIDADES Y ASOCIACIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA

El fascículo uncinado, también llamado *fasciculus unciformis* o de Burdach, interconecta estructuras límbicas como el hipocampo y la amígdala con regiones frontales. La afectación en la conexión entre estas regiones se ha asociado con alteraciones afectivas (Taylor WD, 2007). El fascículo uncinado es un tracto o haz axonal que conecta las regiones frontales inferiores con el lóbulo temporal; es considerado una vía límbica, siendo responsable de interconectar la amígdala y el hipocampo del lóbulo temporal con el lóbulo prefrontal. El fascículo uncinado, se divide en dos partes: el haz uncinado frontal y su parte posterior que tiene una dirección más horizontal. La parte frontal o anterior contiene fibras externas, que conectan la corteza frontal inferior con el ápex o parte más

frontal del lóbulo temporal. El cíngulo es un tracto de sustancia blanca que se une con otras regiones corticales de asociación en el lóbulo temporal, así como regiones premotoras y prefrontales. El tálamo y el giro hipocampal también se conectan por medio de fibras de fascículo uncinado entre ellas y el fascículo interconecta estas zonas con la corteza orbitofrontal.

Existe evidencia de las alteraciones a lo largo de diversos tractos que conectan las estructuras corticales y estructuras subcorticales implicadas en la regulación emocional en pacientes con trastorno bipolar. La regulación emocional consiste en el procesamiento bidireccional de estímulos emocionales por conexiones recíprocas entre corteza sensitiva, estructuras subcorticales límbicas y subregiones de corteza prefrontal. Alteraciones en estos tractos participan en la deficiencia de la regulación emocional del paciente con trastorno afectivo bipolar. La deficiencia en modulación, de hiperactivación o hipoactivación subcortical puede ser causada por conectividad anormal entre regiones cerebrales, especialmente la interconectividad que proporcionan en el fascículo uncinado y el cíngulo anterior (McIntosh, 2008). La persistencia anormal de la activación subcortical da como resultado una falta de inhibición de las regiones prefrontales que puede ser causal de estados de ánimo elevados. Foland (Foland LC, 2008) ha reportado evidencia de falta de modulación prefrontal de la amígdala en pacientes con trastorno afectivo bipolar en relación a los controles al realizar tareas de procesamiento emocional.

El cíngulo anterior como parte del sistema límbico, y la corteza orbitofrontal y su estrecha interrelación se han asociado con depresión en numerosos artículos (McIntosh, 2008; Mori, 2006) en esta interconexión se encuentra involucrado el fascículo uncinado, así como parte de él que corre en el área periamigdalina.

NEURORRADIOLOGÍA EN TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR DE INICIO TARDÍO

Un gran número de estudios han hecho múltiples adquisiciones de imágenes de resonancia magnética (IRM) para la investigación de los cambios en el tiempo en el volumen de la sustancia gris (VSG) en pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB). La reducción en el VSG de la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) ha sido un hallazgo consistente durante el curso de TAB (Lisy et al. 2011). Esto es consistente en tres estudios prospectivos que han encontrado una disminución en el núcleo acumbens (NAC) en sujetos con TAB (Kalmar et al. 2009). En particular existe evidencia de que el litio puede incrementar el VSG del NAC, particularmente el subgenial, lo que hace que esta área se convierta en algo muy interesante para la investigación en la progresión y respuesta a tratamiento de la enfermedad (Lyoo et al. 2010).

Por otra parte, otros estudios han encontrado una disminución en la corteza prefrontal dorsolateral derecha y en la corteza orbitofrontal (COF) en pacientes con TAB (Gogtal et al. 2007). En contraste con una reducción en el volumen de la amígdala encontrado en pacientes pediátricos con TAB, los estudios longitudinales en pacientes con TAB de inicio

temprano o tardío, no muestran cambios en el volumen de la amígdala a lo largo del tiempo (Moorhead et al. 2007; Bitter et al. 2011; Delaloye et al. 2011).

Al igual que los resultados del giro subgenial de NAC, es posible que la estabilidad en el volumen de la amígdala en pacientes con TAB temprano o tardío se asocie como efecto al tratamiento. Estudios longitudinales buscan cambios en el volumen hipocámpal pero han probado ser inconsistentes en adultos. Algunos estudios han encontrado una disminución en el giro parahipocámpal izquierdo así como en el hipocampo del mismo lado con el paso de la enfermedad (Moorhead et al. 2007), otros estudios han tenido resultados similares pero en el lado opuesto (Delaloye et al, 2001, Lisy et al, 2007). Nuevamente, por diferencias en el tratamiento que han recibido los pacientes es posible que hayan existido estas diferencias, ya que hay evidencia de que el litio puede incrementar el volumen hipocámpal (Yucel et al. 2007).

HIPERINTENSIDADES EN LA SUSTANCIA BLANCA. (HSB)

Las HSB son áreas de sustancia blanca con alta intensidad de señal en el cerebro humano que se observan en secuencias T2 de la IRM. HSB pueden ser clasificadas a corde a su localización anatómica en: profundas o contiguas a los ventrículos laterales (periventriculares). La fisiopatología de las HSB ha sido asociada a anomalías vasculares como áreas de isquemia, infartos y espacios perivasculares amplios (Braffman et al. 1988; van Swieten et al. 1991; Chimowitz et al. 1992; Fazekas et al. 1993; Manolio et al. 1994), así como también a procesos neurodegenerativos como desmielinización, pérdida axonal y necrosis (Thomas et al. 2002, 2003).

Aunque las HSB pueden encontrarse en individuos sanos adultos, algunos estudios han reportado la asociación de las hiperintensidades con déficits cognitivos en personas sanas (de Groot et al. 2001, 2002).

Dupont et al. (1987) reportó por primera vez la asociación entre HSB y TAB. El estudio se analizaron 14 pacientes con TAB y 8 controles sanos (edad promedio de 38 años \pm 8 años y 41 años \pm 9 años, respectivamente), y las HSB estuvieron asociadas con el número de hospitalizaciones. Después de este reporte, muchos estudios han mostrado la asociación entre HSB y TAB, siendo uno de los hallazgos más replicados en los estudios de imagen en los trastornos del estado de ánimo. Aunque no todos los estudios encuentran muchas HSB en pacientes con TAB comparados con sujetos sanos, tres metaanálisis han examinado la prevalencia de las HSB en TAB y confirmaron la asociación positiva entre HAS y TAB. Los odds ratios de las hiperintensidades, que incluyen a las profundas, perivasculares y subcorticales, fueron de 2.9 (Altshuler et al. 1995) 3.29 (Videbech 1997) y 2.5 (Beyer et al, 2009). Otro importante hallazgo en el metaanálisis fue la significativa heterogeneidad de las hiperintensidades en los estudios. Esta variabilidad quizá puede ser explicada por la heterogeneidad de la población en los diferentes estudios, las secuencias de adquisición en la IRM y las técnicas de análisis. No hubo diferencias de sexo notables en las HSB en los pacientes con TAB (Aylward et al, 1994; Persaud et al. 1997; McDonald et al. 1999; Krabbedam et al. 2000; Ahn et al. 2004).

Las HSB está fuertemente asociadas con la edad (de Leew et al. 2001; Sachdev et al. 2007; Wen et al. 2009). Sin embargo, resultados muestran la asociación entre hiperintensidades, edad y pacientes con TAB han sido contradictorios. Algunos estudios no han encontrado correlación entre HSB y edad en pacientes con TAB (Figiel et al. 1991; Strakowski et al. 1993; Dupont 1995; McDonald et al. 1999; Krabbendam et al. 2000). Sin embargo tres estudios encontraron asociación entre hiperintensidades y edad, donde hubo más hiperintensidades en pacientes ancianos con TAB que en controles sanos (Aylward et al. 1994; Altshuler et al 1995; Moore et al. 2001). McDonald et al. (1999) reclutaron cuatro grupos en el estudio: pacientes con TAB de inicio temprano y tardío (mayores de 50 años) y controles sanos jóvenes y adultos (mayores de 50 años). Con este diseño ellos encontraron la asociación entre HSB periventriculares y edad, pero no fue útil para diagnóstico. Contrario a esto Silverstone et al. (2003) encontró que solo las HSB profundas eran atribuibles a la edad y no había diferencias en las que se localizaban periventriculares.

Solo pocos estudios se han centrado en la presencia de HSB y progresión de TAB. Algunos estudios han encontrado asociación entre HSB y el número de hospitalizaciones (Dupont et al. 1987, 1990, 1995; McDonald 1999). Sin embargo, Altshuler et al (1995) no pudo encontrar esta misma correlación en pacientes con TAB. Solo un estudio encontró asociación entre HSB y la historia de intentos suicidas (Pompili et al. 2007). También hay contradicciones entre aumento de las HSB, resistencia y respuesta a tratamiento (Moore et al. 2001; Silverstone et al. 2003).

En conclusión mientras que el aumento de HSB es uno de los hallazgos más consistentes en los estudios de investigación de IRM en pacientes con TAB, no está claro hasta este momento si estas anomalías están asociadas a la progresión de la enfermedad.

TRACTOS DE SUSTANCIA BLANCA: IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN.

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

Se ha perfeccionado la técnica de análisis de AF con la creación de mapas de color, en donde la direccionalidad del tracto se marca con un color (anterior-posterior: verde; inferior-posterior: azul; izquierda-derecha: rojo). La visualización del mapa de color

permite que se puedan localizar de manera más precisa clusters de voxels de interés al investigador, así como aislar tractos específicos para análisis posteriores. Otro desarrollo en la ITD ha sido la tractografía: la habilidad de estimar tractos, utilizando algoritmos probabilísticos. La tractografía se utiliza para estimar los tractos que pasan por una región de interés (ROI) específico o un clúster de voxels, permitiendo la visualización de un tracto estimado, así como la anomalía sospechada o identificada. Otra aplicación de la tractografía es especificar dos o más zonas para estimar que vías existen entre estas regiones. En la investigación en Trastorno Afectivo bipolar se ha utilizado la ITD en TBSS (*tract based spatial statistics*) registrando tractos en el espacio de la sustancia blanca, comparando distintos grupos de sujetos en estudio.

IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN (IDT) Y ANISOTROPÍA FRACCIONAL (AF) EN TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR.

Ocho estudios han usado el análisis de las regiones de interés (ROI) para obtener valores de anisotropía fraccional (AF) de los tractos de la sustancia blanca en pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB). Valores disminuidos de AF (indicando integridad anormal de la sustancia blanca) comparados con grupos de controles sanos han sido reportados en la sustancia blanca frontal (Adler C. , 2004; Adler C. A., 2006), sustancia blanca occipital (Macritchie, 2010), cuerpo calloso (Wang, 2009; Macritchie, 2010), sustancia blanca del giro del cíngulo (Wang, 2009), cápsula interna y fascículo fronto-occipital (Haznedar, 2005). Solo dos estudios han mostrado incremento en los valores de AF en la sustancia blanca anterior (Haznedar, 2005) y cuerpo calloso (Yurgelun-Todd, 2007).

Estudios usando análisis de voxel han mostrado patrones y distribuciones diferentes de la AF a lo largo de los tractos de la sustancia blanca. Dos meta-análisis recientes que han usado en la estimación probabilística basados en voxels de todo el cerebro (Turkeltaub et al. 2002) para obtener una distribución probable basada en voxel basada en resultados de la literatura (Vederine et al. 2011) (Nortje Gareth, 2013). Verderine et al. (2011) incluyó 11 estudios de ITD con un total de 314 pacientes con TAB y 300 controles sanos. La estimación probabilística anatómica basada en voxel identificó dos regiones en la sustancia blanca con disminución en la AF en pacientes con TAB comparados con controles sanos. Los grupos que fueron localizados en la sustancia blanca y se encontraban: el primero cerca del giro parahipocampal derecho y el segundo cerca del cíngulo anterior derecho. Los autores identificaron cuatro tractos de sustancia blanca que cruzan el giro parahipocampal: (1) fascículo longitudinal superior, (2) fascículo inferior fronto-occipital, (3) fascículo longitudinal inferior y (4) las radiaciones talámicas posteriores; y tres tractos de sustancia blanca que cruzan el cíngulo anterior: (1) el uncinado, (2) fascículo inferior fronto-occipital y (3) el forceps menor. Todos esos tractos de sustancia blanca han participado en la identificación de las emociones faciales y el procesamiento emocional. Nortje et al (2013) incluyó 15 estudios de ITD con un total de 390 pacientes con TAB y 354 controles sanos. La estimación anatómica del análisis probabilístico identificó tres regiones de sustancia blanca con baja AF en pacientes con TAB: la sustancia blanca temporo-parietal derecha, giro del cíngulo izquierdo y cíngulo anterior izquierdo. Los tractos de sustancia blanca conectados a estas regiones son el fascículo longitudinal inferior, el fascículo fronto-occipital inferior, el cíngulo medio y

posterior y la radiación talámica anterior. Todos estos tractos de sustancia blanca han sido descritos por estar involucrados en la regulación emocional.

Dos estudios han examinado la asociación de la duración de la enfermedad y los valores de difusión en los tractos de sustancia blanca en pacientes con TAB comparado con controles sanos. Mayor duración de la enfermedad ha sido correlacionada con menor AF en varias regiones cerebrales de pacientes con TAB (Versace A, 2010)(Zanetti et al. 2009). La edad no tuvo correlación con valores de AF en diferentes tractos de la sustancia blanca en pacientes con TAB (Versace A, 2010). Solo un estudio compara pacientes depresivos contra pacientes con TAB eutímicos. Zanetti et al. (2009) reportó que los pacientes depresivos presentan valores mas bajos de AF comparado con pacientes con TAB eutímicos. En resumen, los estudios transversales sugieren que las anomalías en los tractos de sustancia blanca subcortical pueden estar asociados con la progresión de la enfermedad en pacientes con TAB. Mientras que los estudios longitudinales están a la espera de confirmar esta asociación, estos resultados están en línea con la idea de que la inflamación y otros procesos neurotóxicos pueden afectar la vaina de la sustancia blanca en pacientes con TAB.

IRMF RESTING STATE (EN REPOSO).

La IRMf es una técnica no invasiva que mide la actividad cerebral mediante la detección de cambios en el flujo sanguíneo cerebral. La IRMf en reposo es una técnica de imagen que estudia la función del cerebral en ausencia de una tarea específica (reposo). Anand et al. (2009) estudió a 11 pacientes con TAB usando el análisis de ROI de la IRMf en reposo. Encontraron una disminución en la conectividad cortico-límbica (entre la corteza pregenicular del cíngulo anterior (CCAp) y el tálamo dorso-medial, entre la CCAp y la amígdala y entre el tálamo y el pálido estriado) en pacientes con TAB comparado con controles sanos. Chepenik et al. (2010) estudió 15 pacientes con TAB. Encontraron una correlación aumentada entre la corteza prefrontal ventral izquierda (CPFv) y el hemisferio derecho y una disminución en la correlación entre la CPFv izquierda y las regiones dorso frontal y parietal. Ongur et al. (2010) estudió 17 pacientes con TAB I. Encontraron una disminución en la conectividad entre la corteza prefrontal medial (CPFm) y un reclutamiento anormal de la corteza parietal con DMN que fue correlacionado con las escalas de manía. Chai et al. (2011) estudió a 14 pacientes con TAB I. Encontraron correlaciones positivas entre la CPFm y la ínsula izquierda, entre CPFm y CPFvl y entre CPFvl y la amígdala izquierda en pacientes con manía. Anticevic et al (2013) estudió a 68 pacientes eutímicos con TAB I. Encontraron aumento en la conectividad entre CPFm y la amígdala.

Estos estudios se han enfocado en cambios en la conectividad de los tractos en pacientes con TAB, pero en progresión de la enfermedad son aún limitados. En resumen, hasta este punto todavía es muy temprano evaluar la utilidad de la IRMf en reposo en la estadificación/progresión de TAB.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I de inicio tardío tienen una menor Anisotropía Fraccional en los diferentes tractos de la sustancia blanca en relación a sujetos controles?

HIPÓTESIS

Los pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I de inicio tardío tienen una menor Anisotropía Fraccional en el giro del cíngulo y fascículo uncinado en relación con sujetos controles.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar estadísticamente si los sujetos con trastorno afectivo bipolar tipo I de inicio tardío tienen una Anisotropía Fraccional significativamente diferente en los tractos de sustancia blanca valorados en comparación con los sujetos sanos del grupo control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar si la Anisotropía Fraccional es significativamente menor:

Giro del cíngulo

Fascículo uncinado

Análisis de todos los tractos de sustancia blanca para determinar cambios estadísticamente significativos de Anisotropía Fraccional en otros tractos además de los ya descritos.

JUSTIFICACIÓN

El objetivo principal de este estudio es determinar si los sujetos con trastorno afectivo bipolar tipo I de inicio tardío tienen una Anisotropía Fraccional significativamente menor en el giro del cíngulo y el fascículo uncinado en relación con el grupo de sujetos control y si hay más cambios estadísticamente significativos de Anisotropía Fraccional en otros tractos de la sustancia blanca además de los ya descritos.

Se pretende además que el estudio de Resonancia Magnética con Imagen con Tensor de Difusión se normalice para que así esta técnica se pueda usar como marcador diagnóstico, pronóstico y de seguimiento y generar así un impacto sobre pacientes que presenten cuadros de trastorno afectivo bipolar tipo I de inicio tardío.

Además de que los resultados de la presente investigación aportarán valiosa información de la neurobiología del trastorno afectivo bipolar tipo I de inicio tardío.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, en la ciudad de México, Distrito Federal, 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 las subespecialidades de Neuroanestesiología, Neurorradiología, Neuro-otología, Terapia Endovascular y Neurofisiología Clínica, así como otros cursos de alta especialidad.

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

El universo de este estudio está constituido por los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar de inicio tardío, diagnosticados en este instituto durante un periodo que va de Enero 2011 a Junio 2013 y cuenten con estudio de resonancia magnética con los parámetros necesario para el análisis del mismo.

POBLACIÓN Y MUESTRA

La población consiste en pacientes que presenten un primer episodio maniaco a partir de los 50 años de edad, lo cual ha sido denominado en la literatura como “episodio maniaco de inicio tardío”. La muestra se obtendrá mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, atendidos en la Unidad de Neuropsiquiatría Emil Kraepelin, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. De acuerdo con la base de datos de la Unidad de Neuropsiquiatría, se hospitaliza aproximadamente 1 paciente al mes con esta condición, por lo cual la tasa de reclutamiento será de un paciente por mes. El cálculo de tamaño de muestra se calculó con la diferencia de medias y la desviación estándar ponderada (en cuanto a la fracción de anisotropía) entre el grupo de casos y los controles, con los datos de los primeros 10 estudios de IRM por grupo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Criterios de pacientes

- A. Mayores de 50 años
- B. Primer episodio maniaco, por DSM-IV-TR
- C. Cuente con estudio de IRM
- D. Aceptó su inclusión al estudio por consentimiento informado

Criterios de sujetos control

- A. Mayores de 50 años, +/- 3 años en relación a cada paciente
- B. Sin enfermedad psiquiátrica o neurológica previa o actual
- C. Grado académico similar al del paciente con el que se pareó
- D. Cuento con estudio de IRM
- E. Aceptó su inclusión al estudio por consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Criterios de pacientes

- A. Mayores de 50 años con diagnóstico de trastorno bipolar de inicio en la juventud y/o con diagnóstico previo de otra enfermedad psiquiátrica
- B. No cuenta con estudio de IRM

Criterios de sujetos control

- A. Mayores de 50 años con historia de enfermedad psiquiátrica o neurológica previa o actual
- B. Grado académico diferente al del paciente con el que se pareó
- C. No cuenta con estudio de IRM

TÉCNICA DE IMAGEN

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

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

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

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

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

La duración total del protocolo es de 30.8 minutos.

PROCESAMIENTO DE IMÁGENES

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

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

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- A. Pruebas de normalidad para cada grupo.
- B. Estadística descriptiva en términos de media (D.S.).
- C. Estadística inferencial para la comparación de grupos:
Prueba t de Student o bien la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (en el caso de variables con distribución no-normal).

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se formaron dos grupos de estudio, para realizar un estudio observacional, retrospectivo de casos y controles. Se reclutaron los estudios de resonancia magnética de 22 pacientes que presentaron un episodio de manía de inicio tardío (posterior a los 50 años), y los estudios de resonancia magnética de los 22 controles que fueron pareados por edad, sexo y años de escolaridad.

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

Tabla I. 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

COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL (AF) OBTENIDOS MEDIANTE LA IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN (IDT) ENTRE PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N=22) Y SUJETOS CONTROL (N=22).

En este estudio, se detectaron diferencias significativas de la AF entre los pacientes con manía de inicio tardío y los sujetos control, observados en el análisis de datos de la ITD (TBSS), con el programa FSL de la Universidad de Oxford, interfase mostrada en el anexo (ver Figura 1) en diferentes fascículos cerebrales (ver Figura 2).

Se analizaron los resultados de los datos obtenidos por TBSS midiendo la AF en la sustancia blanca con el atlas de sustancia blanca de la Universidad de John Hopkins, en las regiones localizadas en el plano sagital, coronal y axial (ver Figura 1). Estas observaciones se realizaron por medio del programa FSL de la Universidad de Oxford, utilizando coordenadas específicas para cada área.

En la Figura 2 observamos las regiones en donde se encontró una disminución estadísticamente significativa en la AF entre pacientes y sujetos control al realizar el análisis.

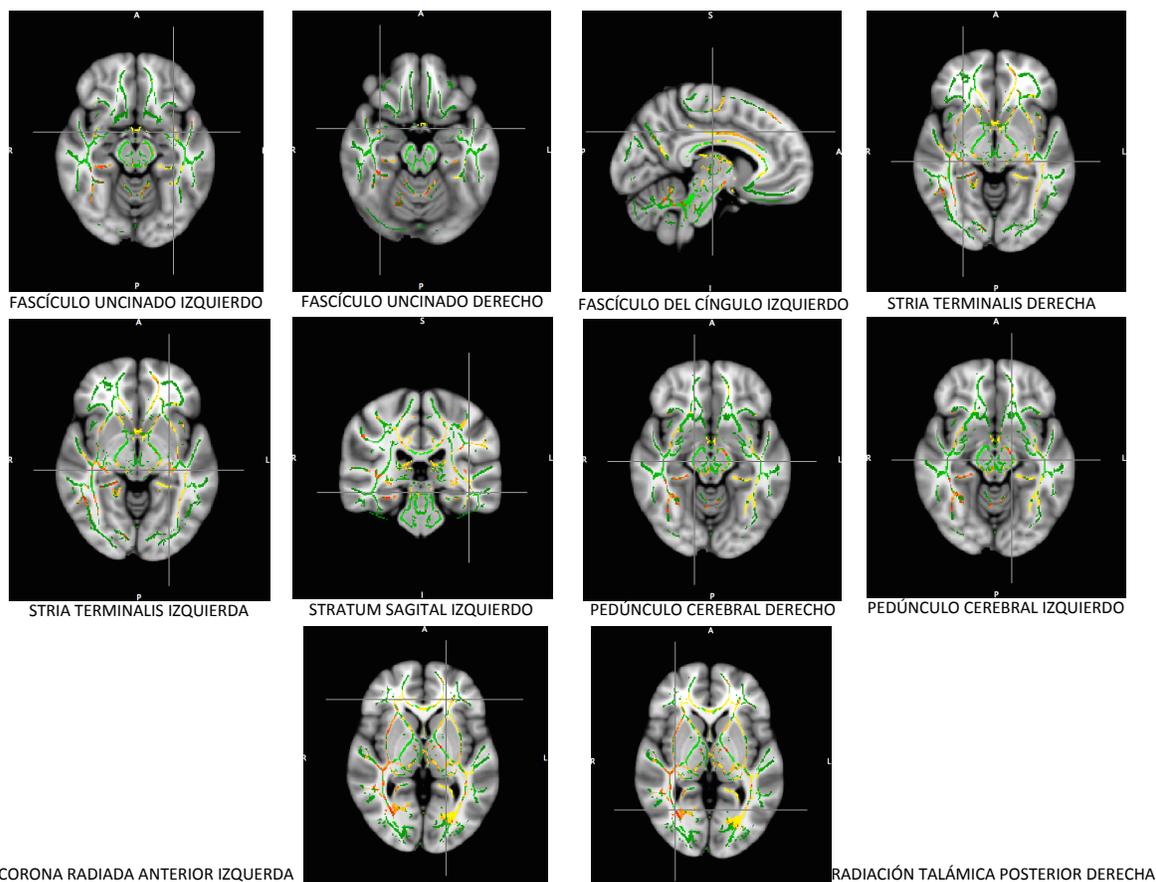


FIGURA 2. Regiones con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y sujetos control (N=22) mediante el análisis de TBSS para las imágenes del tensor de difusión con el programa FSL

Esta disminución estadísticamente significativa de la AF en los pacientes con manía de inicio tardío se observó en las fibras de asociación y de forma bilateral en el fascículo uncinado (FU) (**ver Figuras 3 y 4**), en la stria terminalis (**ver Figura 6 y 7**).

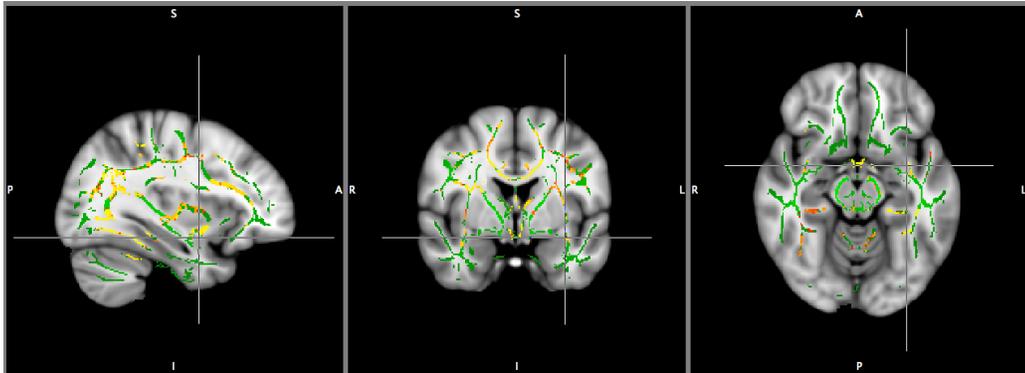


FIGURA 3.

FASCÍCULO UNCINADO IZQUIERDO

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

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en el fascículo uncinado izquierdo localizado en los planos sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22)
p 0.006

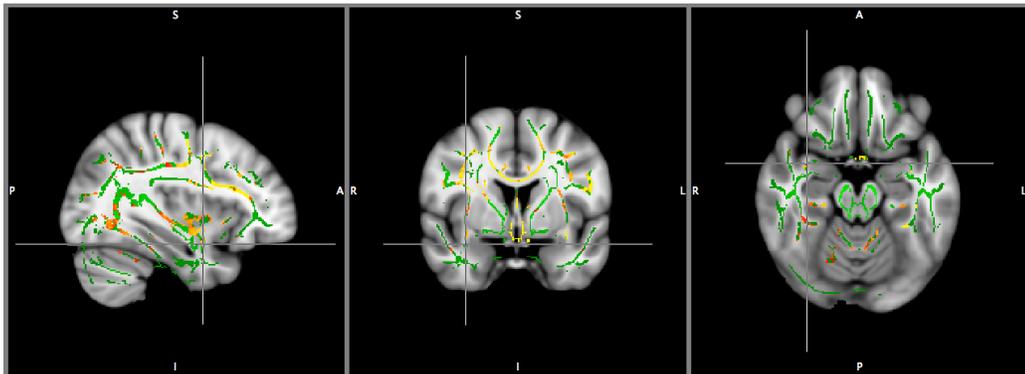


FIGURA 4.

FASCÍCULO UNCINADO DERECHO

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

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en el fascículo uncinado derecho localizado en los planos sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22)
p 0.004

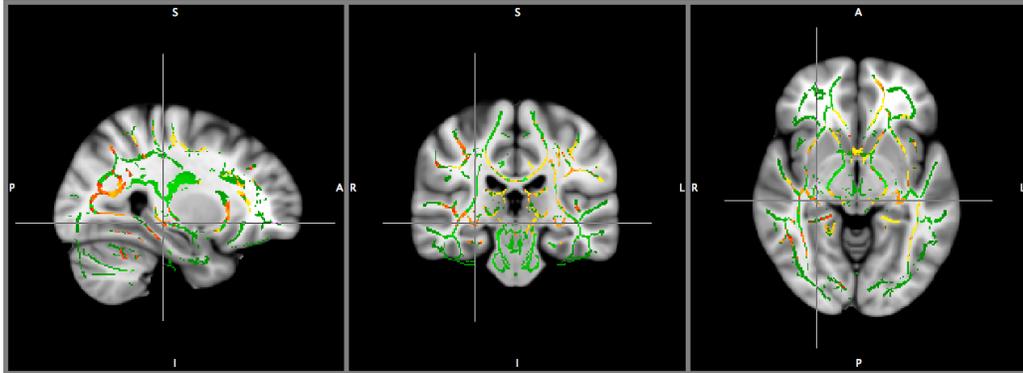


FIGURA 6.

STRIA TERMINALIS DERECHA

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

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en la stria terminalis derecha localizado en los planos sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22)
p 0.039

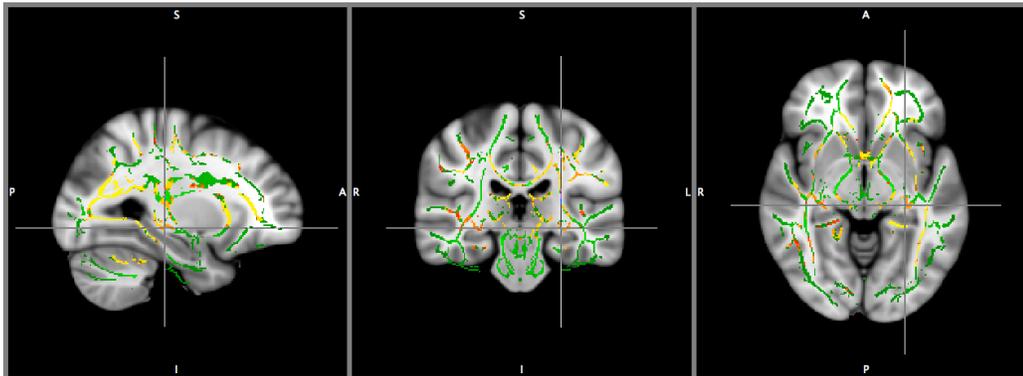


FIGURA 7.

STRIA TERMINALIS IZQUIERDA

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

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en la stria terminalis izquierda localizado en los planos sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22)
p 0.027

En las fibras de asociación de manera unilateral en el fascículo del cíngulo (FC) izquierdo (**ver Figura 5**) y en el stratum sagital (SS) izquierdo (**ver Figura 8**).

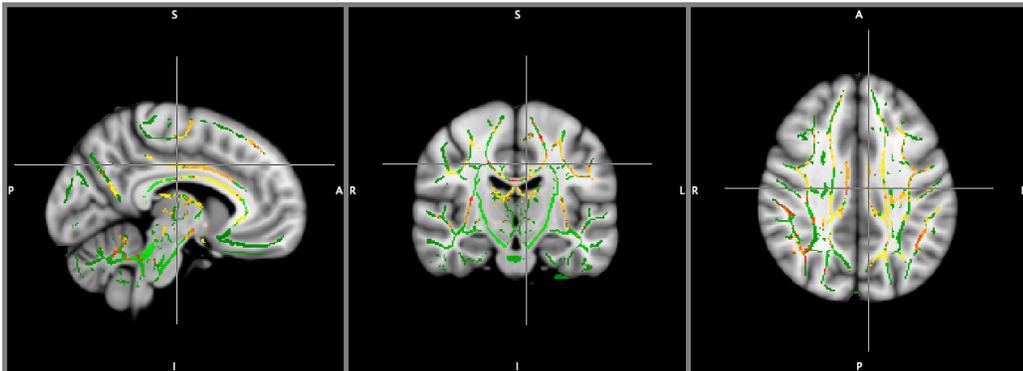


FIGURA 5.

FASCÍCULO DEL CÍNGULO IZQUIERDO

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

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

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22)
p 0.008

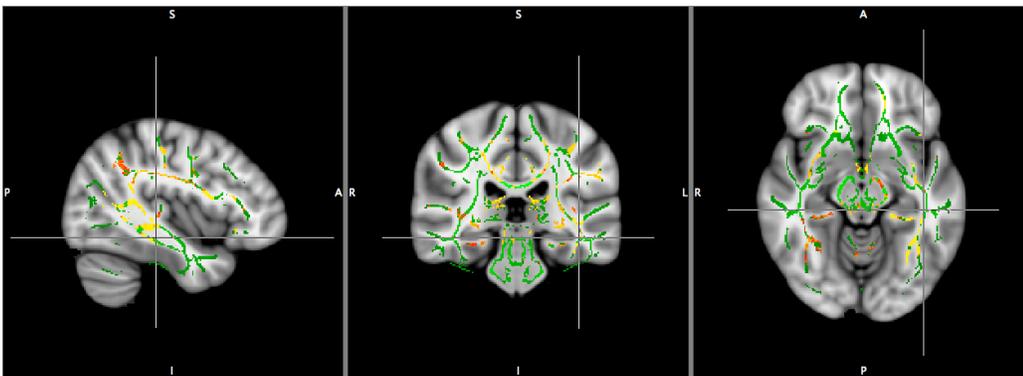


FIGURA 8.

STRATUM SAGITAL IZQUIERDO

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

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en el stratum sagital izquierdo localizado en los planos sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22)
p 0.004

En las fibras de proyección y de forma bilateral en los pedúnculos cerebrales (ver Figuras 9 y 10).

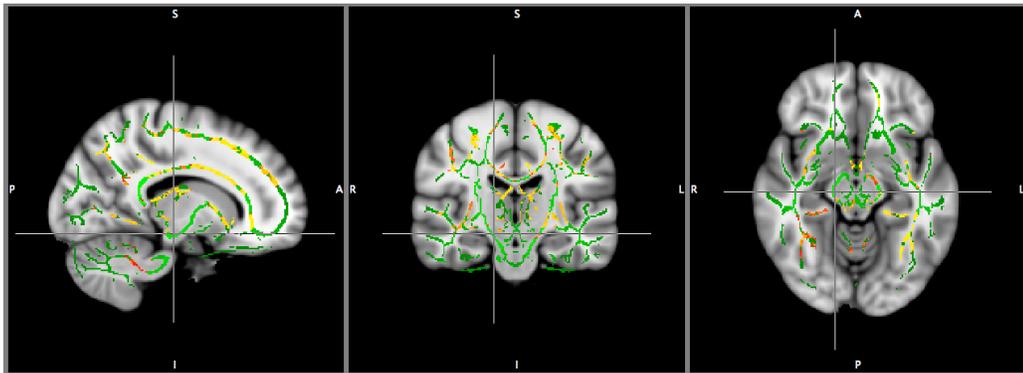


FIGURA 9.

PEDÚNCULO CEREBRAL DERECHO

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

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en el pedúnculo cerebral derecho localizado en los planos sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22)
p 0.019

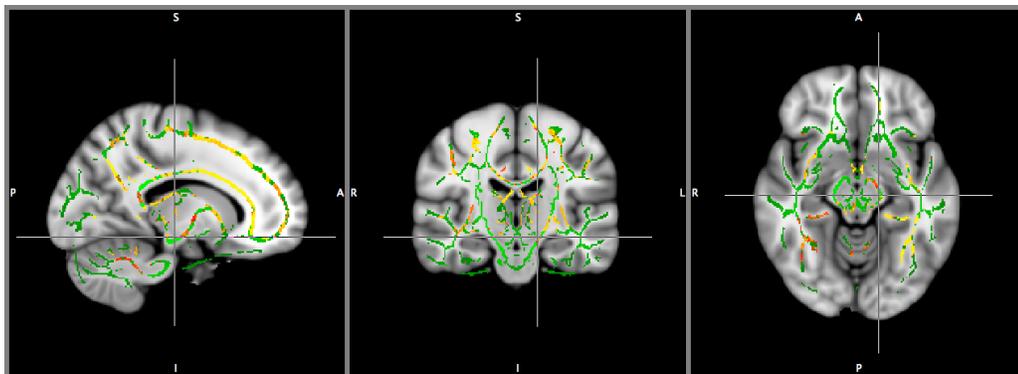


FIGURA 10.

PEDÚNCULO CEREBRAL IZQUIERDO

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

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional en el pedúnculo cerebral izquierdo localizado en los planos sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22)
p 0.001

En las fibras de proyección de manera unilateral en la corona radiada (CR) anterior izquierda (**ver Figura 11**) y en la radiación talámica (RT) posterior derecha (**ver Figura 12**).

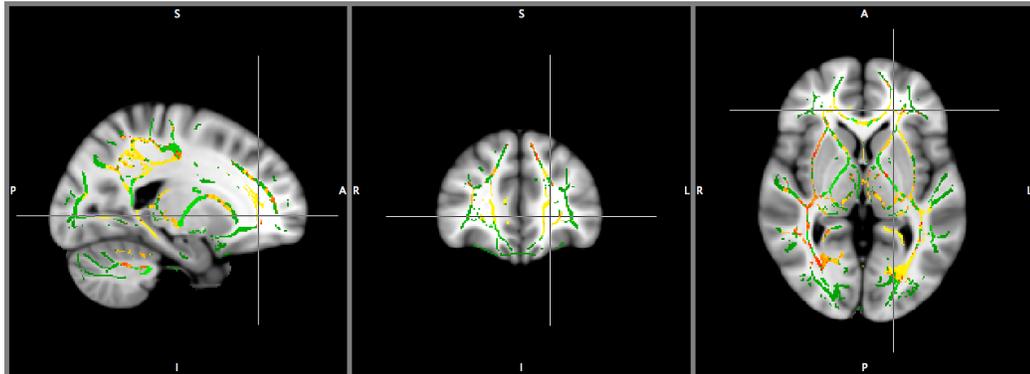


FIGURA 11.

CORONA RADIADA ANTERIOR IZQUIERDA

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

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional la corona radiada anterior izquierda localizado en los planos sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22)
p 0.007

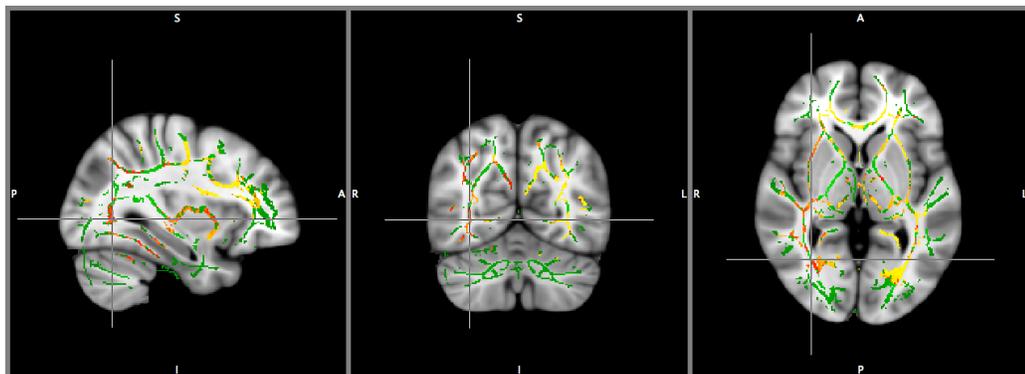


FIGURA 12.

RADIACIÓN TALÁMICA POSTERIOR DERECHA

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

Los pacientes con manía de inicio tardío presentaron valores inferiores de anisotropía fraccional la radiación talámica posterior derecha localizada en los planos sagital, coronal y axial.

Pacientes con manía de inicio tardío (N=22) y grupo de sujetos control (N=22)
p 0.041

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos este es el estudio con mayor número de pacientes con manía de inicio tardío analizado mediante imagen por tensor de difusión (ITD) y TBSS (Smith SM, 2006). El primer estudio realizado en pacientes con manía de inicio tardío contó con 16 pacientes y fue realizado por Chan et al. 2010.

Además se ratificó la validez de la hipótesis planteada, al demostrar que los pacientes con primer episodio de manía de inicio tardío tienen una disminución estadísticamente significativa de Anisotropía Fraccional (AF) en los tractos de sustancia blanca tanto de asociación (fascículo uncinado y stria terminalis de forma bilateral, fascículo del cíngulo y stratum sagital izquierdos) como de proyección (pedúnculo cerebral de forma bilateral, corona radiada anterior izquierda y radiación talámica posterior derecha). Las diferencias en la AF pueden reflejar una multitud de patologías de la sustancia blanca que incluyen cambios en la mielina, orientación de las fibras y la densidad de empaquetamiento de las fibras de sustancia blanca. Se han descrito alteraciones en el volumen de la sustancia blanca del hemisferio cerebral izquierdo de manera global. En nuestro estudio evidenciamos una dominancia de lesiones en el hemisferio cerebral izquierdo; menor AF en estructuras izquierdas.

El fascículo uncinado es parte del sistema límbico, y se encuentra involucrado en el procesamiento de emociones, en la memoria y el lenguaje. En nuestro estudio lo observamos alterado de manera bilateral, resultados que muestran alteraciones en la conexión entre el lóbulo frontal y temporal. Como observamos en la **Figura 13**, este fascículo interconecta estructuras límbicas y corticales, conectando entre otras estructuras a la amígdala, que es la principal evaluadora y procesadora de estímulos emocionales, así como a los polos temporales, donde se da sentido a la pertenencia de emociones (Adolphs, 2011). Alteraciones en la valencia emocional a diversos estímulos así como a la propia desregulación emocional de los pacientes durante el episodio maniaco podrían ser parte de la disfunción de esta interacción.

La falta de regulación entre el sistema límbico y la corteza orbitofrontal, que se encuentra implicada en la inhibición de emociones y la regulación de la cognición social siendo parte del automonitoreo y el control de impulsos, también se encuentra alterada (**ver Figura 13**). Las alteraciones en la cognición social así como las alteraciones en la inhibición y automonitoreo durante el episodio maniaco podrían ser parte de la disfunción de la interconexión entre estas dos estructuras.

Mostramos las alteraciones encontradas en ambos fascículos uncinados (**ver Figuras 3 y 4**). Esta disminución en la AF de forma bilateral concuerda con la literatura (Nortje Gareth, 2013), así como también se ha reportado disminución del volumen del fascículo uncinado de manera bilateral en pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB).

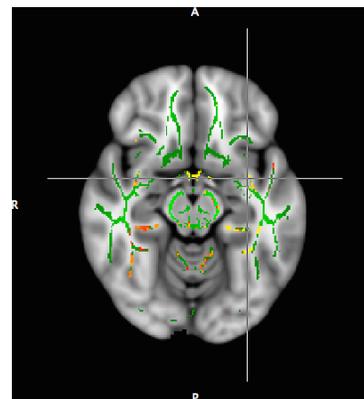
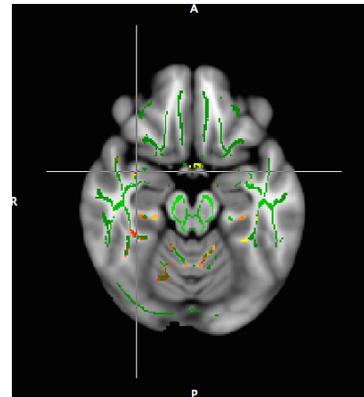
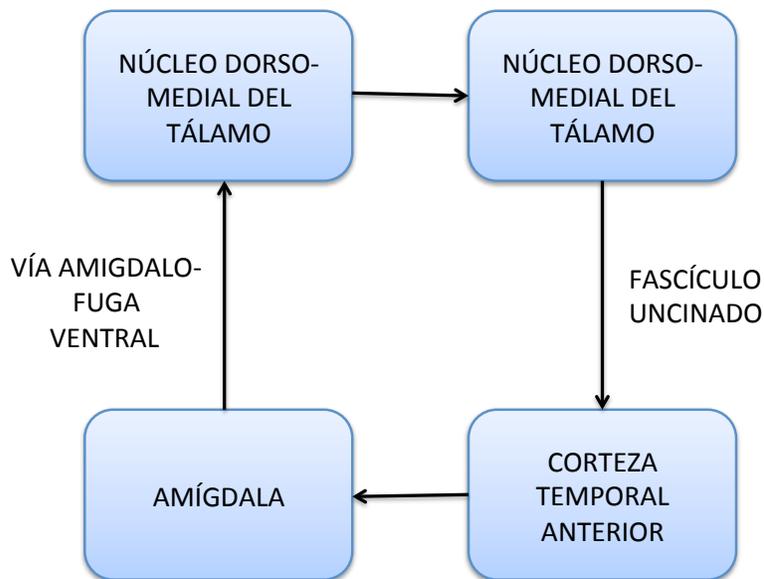


FIGURA 13. Circuito de Yakovlev's

La porción media del cíngulo izquierdo tuvo disminución en la AF (**ver Figura 5**), lo que nuevamente concuerda con la literatura (Chan, 2010; Nortje Gareth, 2013), estructura asociada a deterioro cognitivo leve correlacionándolo con disminución en el volumen del hipocampo y deficiencias en el desempeño de pruebas de memoria verbal. En nuestro estudio evidenciamos la alteración en la integridad del haz como pérdida de la conexión temporo – frontal. Varias explicaciones podrían ser postuladas para explicar este hallazgo. En primer lugar, los cambios en la materia blanca en el cíngulo pueden variar con la cronicidad y la gravedad de la enfermedad. En segundo lugar, estos cambios estructurales también pueden ocurrir en ausencia de cambios bioquímicos. En tercer lugar, los cambios estructurales o neuroquímicos que ocurren en diferentes etapas de la historia natural de la enfermedad pueden interactuar con los cambios en el tratamiento, incluyendo el uso de medicamentos psicotrópicos como el litio, otros estabilizadores del estado de ánimo y los antipsicóticos. La investigación a futuro quizá podrá aclarar la implicación del haz cíngulo en el curso longitudinal de TAB.

En la **Figura 14** se muestra la relación del cíngulo y la formación hipocampal, lo cual concuerda con las alteraciones mnésicas reportadas en otros estudios como fue mencionado. La correlación con las proyecciones talámicas crea implicaciones sobre el automonitoreo dando el sentido de pertenencia de las emociones y aportando las

funciones mnésicas requeridas para lograr empatía y procesamiento facial. Esta región ejerce acción sobre la corteza prefrontal, asignándole un rol de monitoreo de conflicto. En pacientes con alteraciones afectivas observamos una alteración en la resolución de conflictos y alteraciones conductuales importantes.

Se encontró disminución de la AF en ambas strias terminalis (**ver Figuras 6 y 7**) lo cual se había identificado pero solo de forma unilateral (Marina Barysheva, 2013), lado derecho. La stria terminalis conecta a la amígdala con el hipocampo (Mendoza, 2007) y desempeña un papel importante en las representaciones episódicas de recuerdos emocionalmente significativos (Phelps, 2004) así como en el reconocimiento de expresiones faciales.

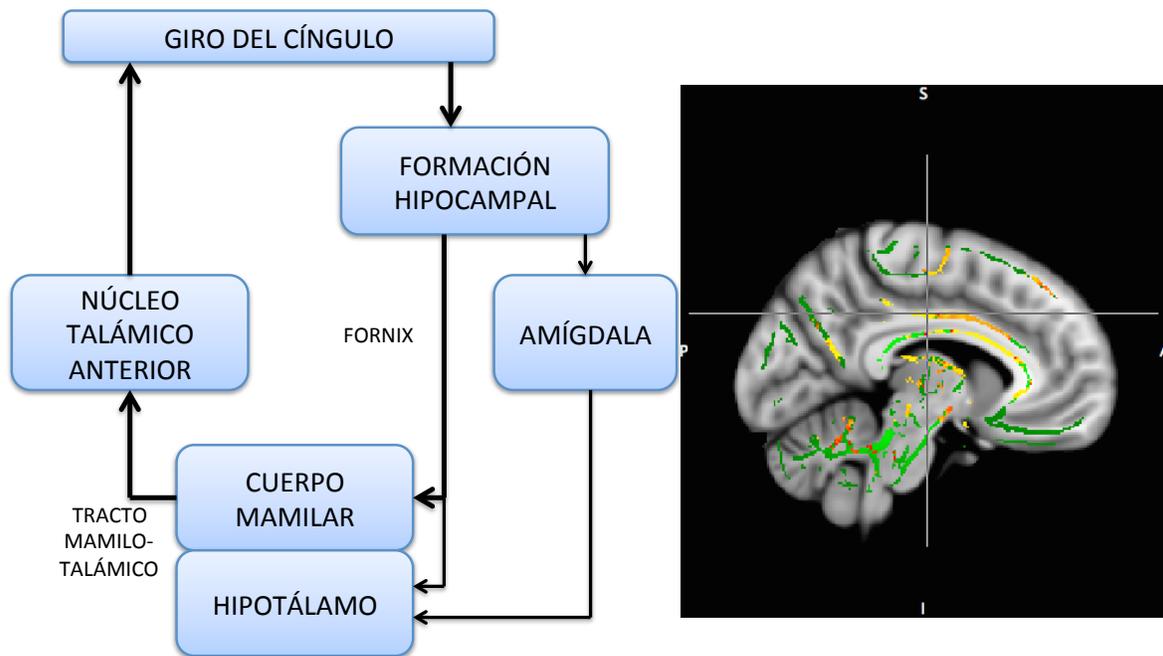


FIGURA 14. Circuito de Papez

También mostramos la alteración en el stratum sagital izquierdo (**ver Figura 8**) que mostró una disminución en la AF. Por esta estructura discurren tractos de asociación de la sustancia blanca (Marina Barysheva, 2013) que conectan a la corteza orbitofrontal, porción anterior del lóbulo temporal y la amígdala con la corteza occipital. Alteraciones en la microarquitectura de la sustancia blanca en estas regiones puede estar relacionada con alteraciones en la función ejecutiva observada en pacientes con TAB (Adler C. A., 2006) como la falta de criterio y la capacidad de toma de decisiones. Por otra parte además de las funciones cognitivas también los tractos que pasan por el stratum sagital también trabajan para integrar las áreas auditivas y del habla del cerebro (Lin, 2011); por lo tanto interrupciones en la microestructura de la sustancia blanca de estas áreas puede

contribuir a los síntomas relacionados con el habla que se observan en los pacientes con TAB (Lin, 2011). También algunos de los fascículos que pasan por el stratum sagital han sido implicados como fundamentales en el procesamiento de emociones faciales (Philippi, 2009).

Finalmente observamos afección dentro de las fibras de proyección de la sustancia blanca, mismas que mostraron disminución de la AF en la corona radiada anterior izquierda, ambos pedúnculos cerebrales y radiación talámica posterior derecha (**ver Figuras 9 -12**), situación que también concuerda con lo observado en estudios previos (Chan, 2010; François-Eric Vederine, 2011; Marina Barysheva, 2013; Nortje Gareth, 2013).

La corona radiada es una banda de fibras que se proyectan desde y hacia la corteza cerebral, que converge cerca del tronco cerebral para formar la cápsula interna e inferiormente los pedúnculos cerebrales. El brazo anterior de la cápsula interna contiene las radiaciones talámicas, mientras que el brazo posterior de la cápsula interna y los pedúnculos cerebrales abarcan los tractos corticobulbar, corticopontino y corticoespinal, que son responsables de iniciar y controlar los movimientos.

La radiación talámica posterior se proyecta al lóbulo occipital y la interrupción de este tracto puede afectar el procesamiento visual. A pesar de que no investigó el procesamiento visual, McQueen et al. (2001) encontraron deficiencias en el procesamiento visual en pacientes con TAB, también está en línea con los resultados de dos estudios anteriores (McIntosh, 2008; Sussmann, 2009), aunque Mahon et al. (2009) encontraron un aumento de la AF en las fibras de radiación del tálamo.

En este estudio damos a conocer alteraciones en la integridad de los tractos de sustancia blanca en pacientes mexicanos, que presentaron un episodio maníaco por primera vez teniendo 50 años o más. Las fibras de interconexión entre esta región y el sistema límbico, como el fascículo uncinado bilateral y el cíngulo izquierdo medio son parte del sistema frontal medial, ventral y frontal, que están implicados en la regulación de la conducta. La relación con la corteza prefrontal, zona encargada de regular múltiples procesos inhibitorios, se encuentra alterada también. El automonitoreo y la regulación de la interacción con el medio, conocida función de esta zona, se observa clínicamente alterada en pacientes con episodios maníacos.

CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros hallazgos demuestran que las anomalías en la sustancia blanca estuvieron presentes en el primer episodio de manía de inicio tardío. Estas anomalías en la sustancia blanca fueron bilaterales y generalizadas afectando a fibras de asociación como a las de proyección, estas interrupciones en la conectividad neural de circuitos interhemisféricos y cortico-límbicos se asocia con los déficits neurocognitivos que presentan los pacientes con trastorno afectivo bipolar, lo cual es una característica importante de la enfermedad.

Estos resultados también aportarán valiosa información sobre la función de las redes cognitivas frontales en el procesamiento de la información, las funciones ejecutivas, y su implicación en funciones emocionales del trastorno afectivo bipolar de inicio tardío. Lo que permitirá se tenga una mayor comprensión de este trastorno que posteriormente impactará sobre el tratamiento y pronóstico de los pacientes con cuadros de manía de inicio tardío. Como se mencionó antes este es el estudio con mayor número de pacientes con cuadros de manía de inicio tardío analizados con TBSS realizado en el mundo y que además estudia esta afección neuropsiquiátrica de manera integral.

Múltiples estudios con imagen de resonancia magnética (IRM) demuestran la presencia de hiperintensidades subcorticales con involucro de área orbitofrontal y de predominio en el hemisferio derecho (Altshuler et al. 1995, Videbech. 1997, Beyer et al. 2009). Nosotros mostramos en este estudio que la IRM en secuencia T2, exhibe hiperintensidades subcorticales frontales bilaterales, sin embargo difícilmente podemos afirmar que son causadas por daño vascular. Lo que queda claro es que la integridad de la fibra está alterada las zonas descritas y con una muestra suficiente para tener una significancia estadística. Además demostramos en la IRMf, con la imagen por tensor de difusión (ITD), alteraciones en la difusión de las fibras de sustancia blanca es decir un daño a la integridad de estos tractos. Esto, midiendo la anisotropía fraccional mediante análisis por TBSS de los diferentes tractos de sustancia blanca.

En este estudio no solo nos concentramos en el giro del cíngulo y fascículo uncinado que ya se conocen ser parte de la red de fibras de sustancia blanca que conectan regiones límbicas y corticales frontales, dando las alteraciones en la función ejecutiva, atención y en memoria de trabajo. Agregamos el resto de hallazgos para comprender y ampliar el conocimiento sobre la neuropatología asociada al episodio maniaco de inicio tardío y el conocimiento de la función de los fascículos frontales.

Los estudios futuros deben aclarar mejor cómo estos cambios en la sustancia blanca pueden variar con el curso de la enfermedad.

ANEXOS

TABLAS

TABLA I. 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

TABLA II. 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 ANISOTROPIA FRACCIONAL, MEDIA (DS)	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	SUJETOS CONTROL (N= 22)	P
CONEXIONES COMISURALES			
Cuerpo calloso izquierdo (fórceps menor)	0.40 (0.05)	0.49 (0.05)	<0.001
Cuerpo calloso derecho (fórceps menor)	0.44 (0.09)	0.50 (0.06)	0.013
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<

TABLA III. 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 ANISOTROPIA FRACCIONAL, MEDIA (DS)	PACIENTES CON MANÍA DE INICIO TARDÍO (N= 22)	SUJETOS CONTROL (N= 22)	P
CONEXIONES LÍMBICAS			
Fascículo uncinado izquierdo	0.48 (0.08)	0.54 (0.04)	0.006
Fascículo uncinado derecho	0.47 (0.07)	0.53 (0.04)	0.004
Fascículo del cíngulo izquierdo	0.49 (0.06)	0.57 (0.10)	0.008
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)	0.039
Stria terminalis izquierda	0.59 (0.10)	0.65 (0.07)	0.027

TABLA IV. 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
CONEXIONES CORTICO-CORTICALES			
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)	0.004
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

TABLA V. 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
CONEXIONES CORTICO-SUBCORTICALES			
Pedúnculo cerebral derecho	0.67 (0.08)	0.72 (0.05)	0.019
Pedúnculo cerebral izquierdo	0.61 (0.10)	0.67 (0.07)	0.001
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
Pedúnculo cerebeloso inferior derecho	0.61 (0.07)	0.67 (0.10)	0.030
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
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)	0.007
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)	0.041
Radiación talámica posterior izquierda	0.60 (0.13)	0.63 (0.08)	0.391

GLOSARIO

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

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

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

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

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

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

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

Manía. Periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos una semana, o cualquier duración sí es necesaria la hospitalización. Durante el periodo de alteración persisten tres o más de los siguientes síntomas o cuatro sí el ánimo es sólo irritable: autoestima exagerada o grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, más hablador de lo habitual o verborrérico, fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado; distraibilidad, aumento de la actividad intencionada, implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves. Los síntomas son suficientemente graves para provocar disfunción o problemas sociales, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás o sí hay síntomas psicóticos. Los síntomas no son causados por efectos directos de una sustancia, enfermedad médica u por algún tratamiento.

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

- Altshuler, L. B. (2005). Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. . *Biological Psychiatry* (58), 763-769.
- Adler, C. (2004).
- Adler, C. A. (2006). Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. . *The American Journal of Psychiatry* (163), 322-324.
- Adler, C. H. (2004). Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disorders* (6), 197-203.
- Adler, C. H. (2004). Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disorders* (6), 197-203.
- Adolphs. (2011). The neurobiology of social cognition. . *Curr Opin Neurobiol* (11), 231-239.
- Adolphs. (2009). The social brain: the neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol* (60), 693-716.
- Aminoff SR, H. T. (2013). Neurocognitive features in subgroups of bipolar disorder. *Bipolar Disord* (15), 272-283.
- Barnea-Goraly, N. C. (2009). Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract- based spatial statistics analysis. . *Biological Psychiatry* (66), 238-244.
- Beaulieu, C. A. (1994). Water diffusion in the giant axon of the squid: implications for diffusion-weighted MRI of the nervous system. *Magnetic Resonance in Medicine* (32), 579-583.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review. . *NMR in Biomedicine* (15), 435-455.
- Beigel A, M. D. (1971). *Arch Gen Psych.* (25), 256-262.
- Benedetti A, S. P. (2008). Bipolar disorder in late life: clinical characteristics in a sample of older adults admitted for manic episode. . *Clin Pract Epidemiol Ment Health* (4), 22.
- Benedetti, F. A. (2011). Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. . *Bipolar Disorders* (13), 414-424.
- Beyer, J. T. (2005). Cortical white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder. . *Neuropsychopharmacology* (30), 2225-2229.
- Bonnin CM, M.-A. A. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long term, follow up study. *J Affect Disord* (121), 156-160.

- Brady ST, S. G. (2012). *Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology. Academic Press* .
- Broadhead J, J. R. (1990). Mania in old age: a first prospective study. . *Int J Geriatr Psychiatry*. (5), 215-222.
- Bruno, S. C. (2008). White matter abnormalities in bipolar disorder: a voxel-based diffusion tensor imaging study. . *Bipolar Disorders* (10), 460-468.
- Chaddock, C. B. (2009). White matter microstructural impairments and genetic liability to familial bipolar I disorder. *The British Journal of Psychiatry* (194), 527-534.
- Chan, W. Y. (2010). Cortical and subcortical white matter abnormalities in adults with remitted first-episode mania revealed by Tract-Based Spatial Statistics. . *Bipolar Disorders* (12), 383-389.
- Chen, Z. C. (2012). Voxel based morphometric and diffusion tensor imaging analysis in male bipolar patients with first-episode mania. . *Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (36), 231-238.
- Colom F, V. E.-A. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la escala de Young. . *Med Clin (Barc)* (119), 366-371.
- Chow TW, C. J. (2009). Frontal subcortical circuits. "The Human Frontal Lobes" .
- Chu SY, W. D. (1992). Clarithromycin pharmacokinetics in healthy young and elderly volunteers. *J Clin Pharmacol* (32), 1045-1049.
- Deep CA, J. H. (2004). Bipolar disorder in middle-age and elderly adults: is age on-set important? . *J Nerv Ment Dis* (192), 796-799.
- Dhingra U, R. P. (1991). Mania in the elderly: a 5 to 7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc* (39), 581-583.
- DSM-IV-TR. (s.f.). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado.
- Dubois B, S. A. (2000). The FAB: a frontal assessment battery at bedside. . *Neurology*. , 55 (11), 1621-1626.
- Foland LC, A. L. (2008). Evidence of deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. *Psychiatry Res* (162), 27-37.
- François-Eric Vederine, M. W. (2011). A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (35), 1820-1826.

Frazier, J. B. (2007). White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disorders* (9), 799-809.

Fujikawa T, Y. S. (1995). Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke* (26), 946-949.

Glahn DC, B. C. (2007). The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* (62), 910-916.

Gonenc, A. F. (2010). Combined diffusion tensor imaging and transverse relaxometry in early-onset bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (49), 1260-1268.

Green MA, H. R. (1997). Selective antagonism of GABA(A) receptor by ciprofloxacin and biphenylacetic acid. *Br J Pharmacol* (122), 584-590.

Haller, S. X. (2011). Combined analysis of grey matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in late-life bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* (36), 391-401.

Ha, T. H. (2011). Similarities and differences of white matter connectivity and water diffusivity in bipolar I and II disorder. *Neuroscience Letters* (505), 150-154.

Harsan, L. P. (2006). Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience Research* (83), 392-402.

Haznedar, M. R.-R. (2005). Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biological Psychiatry* (57), 733-742.

Heng, S. S. (2010). White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies. *Journal of Neural Transmission* (117), 639-654.

Henry C, E. B. (2010). New ways to classify bipolar disorders: going from categorical groups to symptom cluster or dimension. *Curr Psychiatry Rep* (12), 505-511.

Houenou, J. W.-M. (2007). Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. *Molecular Psychiatry* (12), 1001-1010.

James, A. H. (2011). Structural brain and neuropsychometric changes associated with pediatric bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disorders* (13), 16-27.

Kafantaris, V. K. (2009). Lower orbital frontal white matter integrity in adolescents with bipolar I disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (48), 79-86.

Kaplan HI, S. S. (1985). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins.

- Kessler RC, A. H. (2006). Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. . *Am J Psychiatry* (163), 1561-1568.
- Kiernan RJ, M. J. (1987). The neurobehavioral cognitive status examination: a brief but differentiated approach to cognitive assessment. . *Annals of Int Med.* , 107, 481-485.
- Lichter DG, C. J. (2001). Frontal Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders. . *The Guilford Press* .
- Lin PI, M. M. (2006). Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* (163), 240-246.
- Lin, F. W. (2011). Abnormal frontal cortex white matter connections in bipolar disorder: a DTI tractography study. . *Journal of Affective Disorders* (131), 299-306.
- McIntosh, A. M. (2008). The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity. . *Molecular Psychiatry* (13), 1054-1059.
- Macritchie, K. L. (2010). White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. . *The British Journal of Psychiatry* (196), 52-58.
- Marina Barysheva, N. J.-R. (2013). White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. *NeuroImage: Clinical* (2), 558-568.
- Martínez-Arán A, V. E.-M. (2004). Cognitive function across manic or hypomaniac, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* (161), 262-270.
- Mendoza, J. F. (2007). Clinical Neuroanatomy: a Neurobehavioral Approach. *Springer* .
- Merikangas, K. A. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry* (64), 543-552.
- Mirchandani IC, Y. R. (1993). Management of mania in the elderly: an update. . *Ann Clin Psychiatry* (5), 67-77.
- Mori, S. Z. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* (51), 527-539.
- Nortje Gareth, D. J.-C. (2013). Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* (150), 192-200.
- Pavuluri, M. Y. (2009). Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. . *Biological Psychiatry* (65), 586-593.
- Phelps, E. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology* (14), 198-202.

Philippi, C. M. (2009). Damage to association fiber tracts impairs recognition of the facial expression of emotion. *Journal of Neuroscience* (29), 15089-15099.

Schneider LS, D. K. (2004). Psychosis of Alzheimer's disease: clinical characteristics and history. *J Psychiatr Res* (38), 105-111.

Reynolds. (2002). Comprehensive Trail Making Test.

Rice DP, M. L. (1995). The economic burden of affective disorders. *Br J Psychiatry* (27), 34-42.

Schneider LS, D. K. (2004). Psychosis of Alzheimer's disease: clinical characteristics and history. *J Psychiatr Res*. (38), 105-111.

Sajatovic M, P. A. (1996). Ten year use of hospital-based services in geriatric veterans with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Services* (47), 961-965.

Saxena, K. T. (2012). A preliminary investigation of corpus callosum and anterior commissure aberrations in aggressive youth with bipolar disorders. . *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* (22), 112-119.

Semendefen K, A. E. (1998). Limbic frontal cortex in hominoids: a comparative study of area 13. *Am J of Physical Anthropology*, 106, 129-155.

Shulman K, P. F. (1980). Bipolar affective disorder in old age. *Br J Psychiatry* (136), 26-32.

Smith SM, J. M.-B. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* (31), 1487-1505.

Smith, S. J.-B. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. . *NeuroImage* (31), 1487-1505.

Sprooten, E. S. (2011). White matter integrity in individuals at high genetic risk of bipolar disorder. . *Biological Psychiatry* (70), 350-356.

Sussmann, J. L. (2009). White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. . *Bipolar Disorders* (11), 11-18.

Taylor WD, M. J. (2007). Structural integrity of the uncinate fasciculus in geriatric depression: Relationship with age of onset. . *Neuropsychiatr Dis Treat* (3), 669-674.

Tkachev, D. M. (2003). Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. . *Lancet* (362), 798-805.

Tohen M, S. K. (1994). First episode mania in late life. *Am J Psychiatry* (151), 130-132.

Torres IJ, B. V. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scan Suppl*, 17-26.

- Torres IJ, D. C. (2011). Relationship between cognitive functioning and 6 month clinical and functional outcome in patients with first maniac episode bipolar I disorder. . *Psychol Med* (41), 971-982.
- Tullberg M, F. E. (2004). White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. . *Neurology* , 63 (2), 246-253.
- Versace A, T. W. (2010). Abnormal left and right amygdala-orbitofrontal cortical functional connectivity to emotional faces: state versus trait vulnerability markers of depression in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* (67), 422-431.
- VK., J. (1971). Affective disturbance in hypothyroidism. *Br J Psychiatry* (119), 279-280.
- Wang, F. K. (2009). Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. . *Biological Psychiatry* (66), 516-521.
- Wessa, M. H.-M. (2009). Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. . *Bipolar Disorders* (11), 504-514.
- Yassa R, N. N. (1998). Late onset bipolar disorder. *Psychiatry Clin North America* (11), 117-131.
- Young RC, J. H. (2003). Antidepressant-associated mania in late life. . *Int J Psychiatry* (18), 421-424.
- Young RC, K. G. (1992). Manía in late life: focus on age at onset. *Am J Psychiatry* (49), 867-876.
- Yurgelun-Todd, D. S. (2007). White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. . *Bipolar Disorders* (9), 504-512.

