

## Lesiones hiperintensas de la sustancia blanca y función cognoscitiva en pacientes con manía de inicio tardío

Jesús Ramírez-Bermúdez<sup>1\*</sup>, Roger Carrillo-Mezo<sup>2</sup>, Carmen Atriano<sup>1</sup>, Dora Sánchez<sup>1</sup>,  
Óscar Marrufo-Meléndez<sup>2</sup>, Cecilia Berlanga<sup>1</sup>, Adilia Guadamuz<sup>2</sup>, Jesús Taboada<sup>2</sup> y Camilo Ríos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Neuropsiquiatría; <sup>2</sup>Servicio de Neuroimagen; <sup>3</sup>Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.

### Resumen

El trastorno bipolar se caracteriza por episodios afectivos en el espectro manía-depresión. El 90% de los casos inician antes de los 50 años de edad. En los pacientes con manía de inicio tardío, suelen observarse imágenes hiperintensas en la secuencia FLAIR (por las siglas en inglés, Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery) de resonancia magnética, de significado incierto desde el punto de vista diagnóstico. Se realizó un estudio de casos y controles, incluyendo pacientes con manía de inicio tardío atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), así como controles sanos pareados por edad, sexo y escolaridad. Se realizaron imágenes volumétricas en sagital FLAIR CUBE mediante resonancia magnética, evaluadas mediante un neurorradiólogo experto mediante una maniobra de cegamiento simple con respecto a la categoría diagnóstica. Se obtuvieron medidas neuropsicológicas. Los pacientes con manía de inicio tardío mostraron deficiencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en tareas ejecutivas de programación motora y control inhibitorio, de acuerdo con la Frontal Assessment Battery, así como un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) de lesiones hiperintensas en el 3.º giro frontal derecho, el 1.º giro temporal izquierdo y el 2º giro temporal izquierdo. La carga lesional total mostró una correlación inversa significativa con respecto a la función ejecutiva evaluada por la Frontal Assessment Battery.

**PALABRAS CLAVE:** Manía. FLAIR. Sustancia blanca. Trastorno bipolar. Envejecimiento.

### Abstract

Bipolar disorder is characterized by affective episodes in the mania-depression spectrum. Ninety per cent of the cases have an onset before age 50. In the patients with late onset mania, white matter hyperintensities (WMH) may be seen in the MRI FLAIR sequence, although these are of uncertain significance. A case-control study was done, including patients with late onset mania attended at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, as well as healthy controls which were paired by age, sex, and academic level. Sagittal FLAIR CUBE volumetric images were obtained, and later on assessed by an expert neuroradiologist, blinded to the diagnostic category. Neuropsychological measures were obtained. The patients with late onset mania showed statistically significant deficiencies ( $p < 0.05$ ) in motor programming tasks, and inhibitory control tasks, according to the Frontal Assessment Battery, as well as a significant increase in the number of WMH in the right third frontal

#### Correspondencia:

\*Jesús Ramírez-Bermúdez  
Unidad de Neuropsiquiatría  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Insurgentes Sur, 3877  
Col. La Fama  
C.P. 14269, Ciudad de México, México  
E-mail: jesusramirez@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 09-09-2015

Fecha de aceptación: 17-09-2015

*gyrus, the left first temporal gyrus, and the left second temporal gyrus. The total number of WMH and the Frontal Assessment Battery total score showed a significant inverse correlation.* (Gac Med Mex. 2016;152:592-600)

**Corresponding author:** Jesús Ramírez-Bermúdez, [jesusramirez@yahoo.com.mx](mailto:jesusramirez@yahoo.com.mx)

**KEY WORDS:** Mania. FLAIR. White matter. Bipolar Disorder. Aging.

## Antecedentes

### El concepto de manía

La manía es un concepto médico formulado desde la antigüedad, ya que aparece en el *Corpus Hippocraticum*, desarrollado en Grecia y fechado entre los años 450-350 a.C.<sup>1</sup>. Desde el siglo XIX la manía es concebida como un síndrome psiquiátrico caracterizado por graves alteraciones del estado mental y el comportamiento, que aparece generalmente en el curso de la psicosis maniaco-depresiva o trastorno bipolar, como se le conoce actualmente. De acuerdo con el Diccionario Psiquiátrico de Campbell<sup>2</sup>, la manía «se caracteriza por un estado de ánimo eufórico o de elación, aunque inestable; aumento en la actividad psicomotriz, inquietud y agitación; y aumento en el número de ideas y en la velocidad del pensamiento y el habla, que en las formas graves conduce a la fuga de ideas, frecuentemente con un sentido de grandiosidad.». En las clasificaciones actuales de los trastornos mentales, generadas por la Asociación Psiquiátrica Americana<sup>3</sup> y por la Organización Mundial de la Salud<sup>4</sup>, la manía se considera una fase clínica del trastorno bipolar tipo I, bajo la nomenclatura «episodio maniaco», aunque también se admite que la manía puede deberse a enfermedades neurológicas o sistémicas, o bien al efecto de fármacos<sup>3,4</sup>.

### Edad de inicio de la manía

Es bien sabido que la mayoría de los pacientes con estados maniacos presentarán su primer episodio a partir de la adolescencia y antes de la quinta década de la vida; al parecer hay dos picos principales de incidencia, uno de ellos entre los 15 y los 19 años, y el segundo, más grande, entre los 20 y los 30 años<sup>5</sup>. La mediana de inicio es a los 18 años, de acuerdo con un estudio epidemiológico de los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU.<sup>6</sup>. La mayoría de los pacientes con manía serán diagnosticados como portadores de un trastorno bipolar, y el 90% de los pacientes con ese diagnóstico tendrá manifestaciones clínicas evidentes antes de cumplir 50 años de edad<sup>7</sup>.

### Manía de inicio tardío

En las últimas décadas se ha identificado un subgrupo de pacientes que presentan un primer episodio de manía en forma tardía, asociado frecuentemente a enfermedades neurológicas<sup>8</sup>. En una muestra de 277 sujetos, el grupo de pacientes sin historia familiar de antecedentes psiquiátricos contenía un número significativamente mayor de sujetos con un primer episodio maniaco a partir de los 50 años ( $p = 0.007$ ), lo cual sugiere una etiología diferente en este subgrupo, con menor agregación familiar<sup>9</sup>. Es probable que este subgrupo sea heterogéneo desde la perspectiva etiológica<sup>8</sup>. Entre las entidades neurológicas que se han propuesto como posibles sustratos etiológicos se encuentran las enfermedades neurodegenerativas, en particular la variante conductual de la demencia frontotemporal<sup>10</sup> y la enfermedad cerebrovascular<sup>8,11</sup>. La fisiopatología de los estados maniacos de inicio tardío es un asunto bajo investigación. Con frecuencia, estos sujetos presentan imágenes hiperintensas en la sustancia blanca, en estudios de resonancia magnética, cuando se observan las secuencias de T2 y FLAIR. No está claro si estas imágenes corresponden a cambios esperados para la edad o a lesiones vasculares de pequeño vaso, o incluso a otros procesos (inflamatorios o degenerativos). Hay pocos estudios de neuroimagen realizados en pacientes con manía de inicio tardío. Un estudio con 52 pacientes con trastornos afectivos y 14 controles mostró que los pacientes con trastornos afectivos de inicio tardío presentan más lesiones hiperintensas de sustancia blanca que los pacientes con trastornos afectivos de inicio temprano, así como en comparación con los sujetos control. Las localizaciones de lesión más significativas fueron los lóbulos frontales y la región parietooccipital izquierda<sup>12</sup>. Un estudio realizado en Brasil comparó 10 pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío, 49 pacientes con trastorno bipolar de inicio temprano, y 24 sujetos control; los pacientes de inicio tardío mostraron un mayor número de lesiones en la sustancia blanca profunda del lóbulo parietal, y en los ganglios basales, en comparación

con los otros grupos<sup>11</sup>, lo cual apoya la hipótesis de que el advenimiento del síndrome maniaco es favorecido por la desconexión estructural y funcional de circuitos cortico-subcorticales<sup>13</sup>. La desconexión de estos circuitos predice alteraciones neuropsicológicas, si bien hay pocos estudios neuropsicológicos en adultos con manía de inicio tardío. En general, se han encontrado deficiencias en velocidad de procesamiento, memoria verbal y funciones ejecutivas<sup>14,15</sup>, lo cual se correlaciona con el funcionamiento global, principalmente en las actividades instrumentales en la vida diaria<sup>15</sup>.

## Materiales y métodos

### Diseño

Realizamos un estudio observacional de casos y controles, en el INNN de México, tras obtener la aprobación institucional del Comité de Investigación Clínica, y en estricto apego a la Declaración de Helsinki. En todos los casos se leyó y firmó una carta de consentimiento informado, aclarando que el estudio no significa riesgos adicionales o costos adicionales con respecto al estándar de atención clínica, y garantizando la confidencialidad.

### Población y muestra

La población objetivo consiste en pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío. Obtuvimos la muestra en el INNN (enero 2011-julio 2013), mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### Criterios de selección

- Criterios de inclusión: Incluimos pacientes con manía de inicio tardío, es decir, sujetos que presentaban un primer episodio de manía (a partir de los 50 años de edad), y que fueron atendidos en la Unidad de Neuropsiquiatría del INNN. Los pacientes fueron incluidos si cumplían los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades<sup>4</sup>, en su décima versión (CIE-10), para manía sin síntomas de psicosis (codificada como F30.1), así como de manía con síntomas de psicosis (codificada como F30.2). De acuerdo con los criterios del DSM-V de la Asociación Psiquiátrica Americana<sup>3</sup>, todos los pacientes fueron clasificados como portadores de trastorno bipolar tipo I, episodio maniaco actual.

- Criterios de exclusión: El antecedente de un diagnóstico neurológico fue un criterio de exclusión en los casos así como en los controles, quienes fueron pareados por edad, sexo y escolaridad.

## Variables e instrumentos de medición

### Evaluaciones diagnósticas

Todos los pacientes y los controles fueron evaluados por un equipo clínico de diagnóstico conformado por dos psiquiatras, un neurólogo clínico y una especialista en neuropsicología, para descartar otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas (por ejemplo, demencia, *delirium*, o trastornos psicóticos del espectro de la esquizofrenia). Durante la etapa de reclutamiento, se emplearon los criterios de manía del DSM-IV<sup>16</sup>, de la CIE-10<sup>4</sup>. Durante la fase de análisis de datos se verificó que todos los pacientes del grupo de manía de inicio tardío cumplían los criterios del DSM-V para episodio maniaco y para trastorno bipolar tipo I<sup>3</sup>.

### Evaluaciones clinimétricas

Para evaluar la severidad y el perfil sintomático del estado maniaco, se empleó la escala de manía de Young<sup>17,18</sup>. Cuenta con una versión en español validada en 1997, mostrando un punto de corte de 28, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 98%.

### Evaluaciones neuropsicológicas

Para obtener una imagen global del funcionamiento cognoscitivo, empleamos el test *Neurobehavioral Cognitive Status Examination*<sup>19</sup>; para obtener medidas de funcionamiento ejecutivo empleamos la prueba *Frontal Assessment Battery*<sup>20</sup>, que evalúa tareas de conceptualización (abstracción), flexibilidad mental, programación motora, sensibilidad a la interferencia, control inhibitorio y autonomía ambiental. Así mismo, empleamos la prueba *Trail Making Test*<sup>21</sup>, que evalúa procesos de atención sostenida, atención dividida, secuenciación y velocidad de procesamiento.

### Variables de neuroimagen

- Adquisición de imágenes: El protocolo de resonancia magnética se llevó a cabo en un equipo de 3T, General Electric. Se adquirió una imagen potenciada en T1, para obtener una referencia anatómica de alta resolución (3D-SPGR, TE = 13 ms, TR = 5.6 ms,

**Tabla 1. 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

tamaño de matriz = 224 x 224 mm, grosor de corte = 1.2 mm<sup>3</sup>). Adicionalmente se realizaron imágenes potenciadas en T2 (*spin echo*, TE = 130 ms, TR = 6,734 ms, tren de ecos = 21, tamaño de matriz = 512 x 512 mm, fase de FOV = 0.75, FOV = 24 cm, grosor de corte = 3 mm, espaciamiento = 0.5 mm). Finalmente, se realizaron imágenes volumétricas en sagital FLAIR CUBE, TR = 6.200 ms, tren de ecos = 160, tamaño de matriz = 224 x 224 mm, fase de FOV = 1, FOV = 22 cm, grosor de corte = 2 mm, imágenes = 128.

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

### Análisis estadístico

Realizamos la descripción de los datos en términos de medidas de tendencia central y dispersión, para las variables numéricas, así como porcentajes para las variables nominales. Se realizaron pruebas de normalidad en el caso de las variables numéricas. Para la comparación de variables nominales entre grupos realizamos pruebas de chi-cuadrada de Pearson o bien la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de variables numéricas realizamos pruebas de t-student. Para la correlación entre variables numéricas empleamos coeficientes de correlación de Pearson.

## Resultados

### Reclutamiento y tamaño de muestra

El reclutamiento se llevó a cabo dentro del plazo enero 2011-julio 2013, incluyendo un total de 22 pacientes con un primer episodio de manía de inicio tardío y 22 sujetos control pareados por edad, sexo y escolaridad. De los 22 pacientes incluidos en el estudio, 20 se encontraban en fase maniaca y 2 pacientes se encontraban con remisión del estado maniaco (eutímicos). Ambos pacientes eutímicos recibían tratamiento con un estabilizador del ánimo (litio) a dosis convencionales.

### Análisis comparativo de datos sociodemográficos

En la tabla 1 se puede observar que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y años de escolaridad.

### Comparación neurocognoscitiva entre casos y controles

Al comparar el desempeño de los pacientes y de los controles (Tabla 2) se observó lo siguiente: en el instrumento *Frontal Assessment Battery* se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los rubros de programación motora ( $2.41 \pm 0.79$  vs.  $2.95 \pm 0.22$ ,  $p = 0.006$ ) y control inhibitorio ( $2.05 \pm 1.04$  vs.  $2.75 \pm 0.55$ ,  $p = 0.1$ ). Los tiempos de resolución de la parte A y de la parte B del *Trail Making Test* no fueron significativamente distintos. Así mismo, al analizar los puntajes totales en el COGNISTAT, no se observaron cifras por debajo de la media para población general, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes de los controles y los pacientes en ninguno de sus apartados.

**Tabla 2. Comparación de variables neuropsicológicas entre pacientes con manía de inicio tardío (n = 22) y sujetos control (n = 22)**

Variable	Pacientes con manía de inicio tardío	Sujetos control	p
<b>Frontal assessment battery</b>			
Calificación total	13.95 ± 3.592	15.60 ± 2.393	0.092
Fab 1. Conceptualización	2.05 ± 0.999	1.75 ± 0.910	0.324
Fab 2. Flexibilidad mental	2.73 ± 0.703	2.70 ± 0.571	0.892
Fab 3. Programación motora	2.41 ± 0.796	2.95 ± 0.224	0.006
Fab 4. Sensibilidad a la interferencia	2.59 ± 0.666	2.70 ± 0.571	0.574
Fab 5. Control inhibitorio	2.05 ± 1.046	2.75 ± 0.550	0.010
Fab 6. Autonomía ambiental	2.27 ± 0.767	2.60 ± 0.821	0.189
<b>Trail making test</b>			
Tiempo de ejecución (parte A)	84.5 ± 51.91	74.7 ± 36.87	0.487
Errores (parte A)	1.14 ± 2.66	0.80 ± 1.93	0.723
Tiempo de ejecución (parte B)	201.55 ± 99.80	165.35 ± 98.88	0.245
Errores (parte B)	5.68 ± 3.60	5.80 ± 3.96	0.934
<b>COGNISTAT</b>			
Orientación	10.82 ± 1.68	11.30 ± 1.45	0.329
Atención	5.36 ± 2.01	5.00 ± 2.24	0.583
Lenguaje-comprensión	5.50 ± 0.74	5.85 ± 0.48	0.081
Lenguaje-repetición	10.09 ± 2.11	10.00 ± 2.27	0.894
Lenguaje-denominación	6.86 ± 0.64	6.85 ± 0.22	0.570
Habilidades construccionales	3.77 ± 1.60	3.85 ± 1.75	0.882
Memoria	6.23 ± 4.36	8.10 ± 3.16	0.122
Cálculo	2.91 ± 1.23	3.55 ± 0.82	0.057
Razonamiento-juicio	4.09 ± 1.71	3.90 ± 1.83	0.729
Razonamiento-analogías	3.50 ± 1.22	3.20 ± 1.50	0.105
Calificación total	59.14 ± 12.95	62.90 ± 11.00	0.319

**Tabla 3. Comparación de lesiones hiperintensas en secuencia flair entre pacientes con manía de inicio tardío (n = 22) y sujetos control (n = 22)**

Localización de lesiones hiperintensas	Pacientes con manía de inicio tardío (n = 22)	Controles sanos (n = 22)	p
Carga lesional total, media (DS)	21.5 (25)	13.5 (15.9)	0.191
3.º giro frontal derecho, n (%)	15 (68.8)	8 (36.4)	0.035
1.º giro temporal izquierdo, n (%)	5 (22.7)	0 (0)	0.018
2.º giro temporal izquierdo, n (%)	7 (31.8)	0 (0)	0.004
Ínsula izquierda, n (%)	8 (36.4)	3 (13.6)	0.082

**Tabla 4. Análisis de correlación entre lesiones hiperintensas en secuencia flair y desempeño neuropsicológico, considerando la carga lesional total y las lesiones en el 3<sup>er</sup> giro frontal derecho**

Variable neuropsicológica	Carga lesional total		En el 3. <sup>er</sup> giro frontal derecho	
	R	P	R	P
COGNISTAT orientación	-0.554	< 0.001	-0.528	0.001
COGNISTAT repetición	-0.572	< 0.001	-0.558	0.001
COGNISTAT m. Verbal	-0.418	0.006	-0.369	0.016
COGNISTAT cálculo	-0.474	0.002	-0.380	0.013
COGNISTAT abstracción (analogías)	-0.428	0.005	-0.307	0.048
COGNISTAT total	-0.528	< 0.001	-0.471	0.010
TMT B	0.469	0.002	0.394	0.010
Fab calificación total	-0.384	0.012	-0.506	0.001
Fab flexibilidad mental	-0.207	0.188	-0.568	0.001
Fab programación motora	-0.282	0.070	-0.684	0.001
Fab sensibilidad a la interferencia	-0.170	0.282	-0.347	0.024
Fab control inhibitorio	-0.404	0.008	-0.383	0.079

### **Análisis de lesiones hiperintensas en la secuencia FLAIR**

#### **Comparación entre grupos**

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

#### **Efecto del tratamiento farmacológico**

Ocho pacientes eran vírgenes al tratamiento. Once pacientes recibieron estabilizadores de ánimo (litio o

valproato) o antipsicóticos (olanzapina o quetiapina) a partir de su hospitalización; en estos casos la resonancia magnética se realizó a más tardar una semana después del inicio del tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de lesiones hiperintensas de sustancia blanca entre pacientes que recibían tratamiento y aquellos vírgenes al tratamiento antipsicótico. Tres pacientes se encontraban en remisión y habían recibido tratamiento por periodos prolongados, aunque no tuvieron un número de lesiones hiperintensas superior al promedio del grupo de pacientes maniacos.

#### **Análisis de correlación**

En la tabla 4 se presenta el análisis de correlación entre lesiones hiperintensas en secuencia FLAIR y el desempeño neuropsicológico. Hay correlaciones significativas al considerar la carga lesional total y el 3er giro frontal derecho:

- Carga lesional total: Con relación a la carga lesional total, destacan las correlaciones inversamente proporcionales entre las calificaciones del COGNISTAT (orientación, repetición, memoria verbal, cálculo, abstracción) y el número total de lesiones. Hay una correlación directamente proporcional entre la velocidad de procesamiento de información

en el *Trail Making Test* (parte B) y el número total de lesiones. Por lo demás, hay correlaciones inversamente proporcionales entre el desempeño ejecutivo global evaluado mediante el *Frontal Assessment Battery* y el número total de lesiones; destaca la correlación negativa significativa con respecto al control inhibitorio. No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con respecto al puntaje global de la escala de Young.

- Lesiones en el 3er giro frontal derecho: Se observan correlaciones inversamente proporcionales entre el número de lesiones en el 3er giro frontal derecho y las calificaciones del COGNISTAT (orientación, repetición, memoria verbal, cálculo, abstracción). Hay una correlación directamente proporcional con respecto a la velocidad de procesamiento de información en el *Trail Making Test* (parte B). Por lo demás, hay correlaciones inversamente proporcionales con respecto al desempeño ejecutivo evaluado mediante el *Frontal Assessment Battery*, con énfasis en flexibilidad mental, programación motora y sensibilidad a la interferencia. No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con respecto al puntaje global de la escala de Young.

## Discusión

- Los pacientes con manía de inicio tardío presentan deficiencias neuropsicológicas en el desempeño de las funciones ejecutivas: Los pacientes con primer episodio maniaco de inicio tardío incluidos en este estudio presentaron puntajes normales en las pruebas cognitivas generales, tal y como estas fueron medidas por el COGNISTAT, lo cual descarta el diagnóstico de demencia. Sin embargo, las funciones ejecutivas medidas con el instrumento *Frontal Assessment Battery* presentan una alteración en dos rubros, control inhibitorio y programación motora. El control inhibitorio es una función ejecutiva que se ha reportado alterada frecuentemente en los pacientes crónicos con trastorno bipolar y en sus familiares no afectados, incluso ha llegado a considerarse un endofenotipo cognitivo de la enfermedad<sup>22</sup>; esta función se encuentra regulada por la red frontal ventrolateral, que a su vez tiene extensas conexiones con el sistema límbico y se cree que está involucrado en el control de las emociones y los impulsos<sup>23</sup>. La otra función alterada en estos pacientes fue la programación

motora. Esta es una función compleja que involucra varios procesos ejecutivos como la planeación y la secuenciación, funciones que en su mayoría dependen de la actividad de la red prefrontal dorsolateral (áreas 9, 10 y 46 de Brodman) que se encuentra interconectada con estructuras del cinturón paralímbico, encargadas de la regulación visceral y la percepción viscerosensorial. En conjunto estas dos redes neurales se han propuesto como zonas clave en el procesamiento emocional.

Nuestro estudio es congruente con el contexto más amplio del trastorno bipolar de inicio temprano. Hay extensa documentación acerca de las fallas de atención, memoria de trabajo y fluidez verbal, así como de otros procesos ejecutivos<sup>24-27</sup>. Específicamente, las fallas en el control inhibitorio se encuentran bien documentadas en pacientes con trastorno bipolar y en sus familiares, por lo cual se ha propuesto que esta alteración represente un endofenotipo cognoscitivo para el trastorno<sup>22</sup>, asociado a disfunción de la corteza prefrontal ventrolateral<sup>28</sup>. En adultos con manía de inicio tardío, se han realizado pocos estudios neurocognoscitivos. A pesar de las diferencias metodológicas y de la escasa cantidad de estudios en este subgrupo, las alteraciones cognoscitivas son consistentes con respecto a lo hallado en sujetos jóvenes, incluyendo deficiencias en velocidad de procesamiento, memoria verbal y funciones ejecutivas<sup>14,15</sup>, lo cual se correlaciona con el funcionamiento global, principalmente en las actividades instrumentales en la vida diaria<sup>15</sup>.

- Los pacientes con manía de inicio tardío muestran un incremento en la frecuencia de lesiones hiperintensas en la secuencia FLAIR: Los resultados del presente estudio muestran un incremento estadísticamente significativo en la frecuencia de lesiones hiperintensas en la secuencia FLAIR en tres regiones cerebrales: 3er giro frontal derecho, 1er giro temporal izquierdo y 2º giro temporal izquierdo. Así mismo, la carga lesional total fue mayor en los pacientes ( $21 \pm 25$ ), en comparación con el grupo control ( $13 \pm 15$ ), si bien este último resultado solamente mostró una tendencia estadística ( $p = 0.191$ ). Estos resultados apoyan observaciones previas realizadas en pacientes con trastorno afectivo bipolar de inicio tardío, según las cuales hay un aumento de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca<sup>11</sup>, y particularmente en los lóbulos frontales<sup>12</sup>. Más aún, estos resultados son consistentes con lo observado en pacientes

con trastorno bipolar de inicio temprano, lo cual sugiere una continuidad fisiopatológica entre ambas entidades: un estudio de metaanálisis<sup>29</sup> incluyó 27 estudios, y mostró que los pacientes adultos con diagnóstico de trastorno bipolar (de inicio temprano) tienen mayor probabilidad de presentar lesiones hiperintensas en la sustancia blanca profunda (OR: 3.2; IC 95%: 2.2-4.5). Esto se relaciona particularmente con la sustancia blanca de los lóbulos frontales<sup>30</sup>, en tractos que conectan estructuras corticales y subcorticales encargadas de la regulación emocional. Es posible que (en el contexto del trastorno bipolar) estas lesiones se relacionen con un riesgo aumentado de padecer un mal desenlace clínico<sup>31,32</sup>, por ejemplo un mayor riesgo de presentar conducta suicida<sup>33</sup>, aunque estas lesiones podrían aminorarse con el uso de litio<sup>34</sup>.

- Anormalidades de la sustancia blanca en pacientes con manía de inicio tardío. Perspectiva etiológica: La enfermedad vascular cerebral es una entidad clínica que debe tomarse en cuenta<sup>8</sup>. Los pacientes con enfermedad de pequeño vaso y aquellos con factores de riesgo vascular tienen una frecuencia aumentada de imágenes hiperintensas en la sustancia blanca<sup>35</sup>. La hipótesis más aceptada para explicar la fisiopatología de estas imágenes propone que los vasos de pequeño calibre, afectados por aterosclerosis, inducen lesiones en la sustancia blanca profunda mediante hipoperfusión crónica y ruptura de la barrera hematoencefálica, lo cual produce invasión de plasma en la sustancia blanca<sup>36</sup>. Este aumento en la proporción de líquido puede detectarse como una imagen hiperintensa en las secuencias de T2 y FLAIR. Otros mecanismos de lesión de la sustancia blanca no pueden descartarse con los datos obtenidos en este estudio, incluyendo procesos inflamatorios y autoinmunes.
- Limitaciones del estudio y prospectiva: La principal limitación corresponde al diseño transversal del estudio, que reduce el margen de interpretación para la atribución de la causalidad. Los acontecimientos tempranos en la biografía de los pacientes, que podrían contribuir a la génesis del trastorno mental, no pueden ser evaluados de manera confiable y válida debido a sesgos de memoria. Un seguimiento permitirá conocer el curso clínico de este síndrome y sus variables pronósticas, así como datos iniciales con respecto a la respuesta al tratamiento. Por

otra parte, con el diseño actual no es posible evaluar si los tratamientos antipsicóticos y estabilizadores del ánimo aumentan o disminuyen la probabilidad de desarrollar imágenes hiperintensas de sustancia blanca en la secuencia FLAIR; si bien en este estudio los pacientes que usaron tales fármacos no tuvieron diferencias significativas con respecto a los pacientes que no los usaron, es de tomar en cuenta el tamaño de muestra reducido que no permite un análisis riguroso de esta variable. Las técnicas de neuroimagen empleadas en este estudio permiten evaluar la conectividad estructural, pero no ofrecen información con respecto a otras medidas estructurales, por ejemplo las que se refieren al volumen de la sustancia gris, y tampoco proveen información acerca de la conectividad funcional y el metabolismo cerebral. En forma complementaria, los estudios de neuroimagen aquí presentados deben complementarse con estudios de conectividad estructural, los cuales permitirían cuantificar la pérdida de integridad de la sustancia blanca en tractos específicos, de acuerdo con mapas anatómicos<sup>37</sup>, y mediante estudios de tomografía por emisión de positrones, para determinar patrones anormales de metabolismo cerebral.

## Bibliografía

1. Ramos de Viesca MB. La manía en el Corpus Hippocraticum. *Salud Mental*. 1999;22:34-6.
2. Campbell RJ. *Campbell's Psychiatric Dictionary. The definitive dictionary of psychiatry*. 9a ed. Nueva York, EE.UU.: Oxford University Press; 2009.
3. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5a ed. Arlington, EE.UU.: American Psychiatric Association Press; 2013.
4. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Ginebra: World Health Organization; 1992.
5. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. Nueva York, EE.UU.: Oxford University Press; 1990.
6. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, et al. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med*. 1988;18:141-53.
7. Clayton PJ. The prevalence and course of the affective disorders. En: *The Affective Disorders*. Davis JM, Maas JW (Editores). Washington, EE.UU.: American Psychiatric Press; 1983.
8. Tohen M, Shulman KI, Satlin A. First-episode mania in late life. *Am J Psychiatry*. 1994;151:130-2.
9. Arciniegas DB. New-onset bipolar disorder in late life: a case of mistaken identity. *Am J Psychiatry*. 2006;163:198-203.
10. Moorhead SR, Young AH. Evidence for a late onset bipolar-I disorder sub-group after 50 years. *J Affect Disord*. 2003;73:271-7.
11. Tamashiro JH, Zung S, Zanetti MV, et al. Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008;10:765-75.
12. Takahashi K, Oshima A, Ida I, et al. Relationship between age at onset and magnetic resonance image-defined hyperintensities in mood disorders. *J Psychiatr Res*. 2008;42:443-50.
13. Mega MS. Frontal-Subcortical Circuits and Neuropsychiatric Disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6:358-70.
14. Martino DJ, Strejilevich SA, Scapola M, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;109:149-56.



15. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, et al. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;46:174-9.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4a ed. Washington, EE.UU.: American Psychiatric Association Press; 1994.
17. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
18. Apiquian R, Páez F, Tapia RO, Fresan A, Vallejo O, Nicolini H. Validez y confiabilidad de la escala para la evaluación de la manía. *Salud Mental*. 1997;20:23-9.
19. Engelhart C, Eisenstein N, Johnson V, et al. Factor structure of the Neurobehavioral Cognitive Status Exam (COGNISTAT) in healthy, and psychiatrically and neurologically impaired, elderly adults. *Clin Neuropsychol*. 1999;13:109-11.
20. Rodríguez-del Álamo A, Catalán-Alonso MJ, Carrasco-Marín L. FAB: Aplicación preliminar española de la batería neuropsicológica de evaluación de funciones frontales a 11 grupos de pacientes. *Rev Neurol*. 2003;36:605-8.
21. Reitan, RM. Validity of trail making test as an indication of organic brain disease. *Percept Mot Skills*. 1985;8:271-6.
22. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*. 2008;113:1-20.
23. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord*. 2012;14:313-25.
24. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*. 2009;23:551-62.
25. Mann-Wrobel MS, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*. 2011;13:334-42.
26. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93:105-15.
27. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Suppl; (434):17-26.
28. Frangou S, Haldane M, Roddy M, Kumari V. Evidence for deficits in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58:838-9.
29. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21:394-409.
30. Lloyd AJ, Moore PB, Cousins DA, et al. White matter lesions in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120:481-91.
31. Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D, et al. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *Br J Psychiatry*. 2001;178:172-6.
32. Serafini G, Pompili M, Innamorati M, et al. Deep white matter hyperintensities as possible predictor of poor prognosis in a sample of patients with late-onset bipolar II disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12:755-6.
33. Grangeon MC, Seixas C, Quarantini LC, et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in major affective disorders: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *CNS Spectr*. 2010;15:375-81.
34. Macritchie KA, Lloyd AJ, Bastin ME, et al. White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2010;196:52-8.
35. van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991;114:761-74.
36. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke*. 1997;28:652-9.
37. Ramírez-Bermúdez J, Guadamuz A, Alvarado-Alanis P, et al. Structural connectivity in late onset mania. *Bipolar Disord*. 2014;16:208-10.