

Caso clínico

Manía de inicio tardío: ¿trastorno bipolar? Presentación de dos casos

Aldana-López J.A. (1), Medina-Dávalos R. (1)

(1) Instituto Jalisciense de Salud Mental.

Resumen

La manía es la característica distintiva del Trastorno Bipolar (TB), que suele iniciar en la adultez temprana, sin embargo su aparición en el adulto mayor ha sido menos estudiada. Existe suficiente evidencia que diferencia a un subgrupo de TB de inicio tardío (TBIT) con distinto perfil clínico, epidemiológico y pronóstico. Describimos a dos pacientes con debut de manía en edad tardía, asociados a atrofia cerebral, lesiones hiperintensas en sustancia blanca de predominio derecho, y factores de riesgo cardiovascular. Se discute el papel de estos hallazgos con el concepto de manía secundaria y vascular, como una expresión del síndrome de desinhibición, y las implicaciones pronósticas y terapéuticas de su clasificación dentro de los sistemas diagnósticos actuales.

Palabras clave: Trastorno bipolar; Inicio tardío; Enfermedad cerebrovascular; Manía vascular; Hiperintensidades de sustancia blanca.

Abstract

Mania is the distinctive characteristic of Bipolar Disorder (BD), usually starting in early adulthood but the onset in the elderly has been less studied. There's evidence of a different subgroup of BD of late-onset with a distinct clinical, epidemiological and prognostic profile. We describe two patients with late-onset mania, associated with cerebral atrophy, predominant right-sided white matter hyperintensities, and cardiovascular risk factors. It's discussed the role of these findings with concepts of secondary and vascular mania, as an expression of a disinhibitory syndrome, and the prognostic and therapeutic implications of its classification in the current diagnostic systems.

Key words: Bipolar disorder; Late-onset; Cerebrovascular disease; Vascular mania; White matter hyperintensities.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica cuya característica particular son los episodios alternos de manía y depresión, o episodios con síntomas de ambos polos denominados mixtos, que repercuten en el funcionamiento global.¹ El inicio de los síntomas suelen ser en la adultez temprana,² estimándose que cerca del 90% de los individuos con TB lo desarrollará antes de los 50 años de edad,³ con una prevalencia total de 1.4% en individuos de 18 a 44 años de edad.⁴ Sin embargo se han descrito tres subgrupos de TB de acuerdo a la edad de inicio: con inicio precoz (TBIP) (≤ 20 años), inicio intermedio (>20 a ≤ 30 años), e inicio tardío (TBIT) (>30), y aunque algunos han propuesto sólo dos subgrupos (de inicio precoz y tardío).^{4,5} El TBIT es bien diferenciado del resto de cuadros bipolares por su menor tiempo de evolución, menos

antecedentes de consumo de drogas previo a los síntomas, mayor comorbilidad médica, menos intentos de suicidio y menores antecedentes familiares de enfermedad mental.^{4,5}

Aunque poco estudiada, la manía en etapas tardías de la vida no es infrecuente. Se estima una prevalencia del 6% en pacientes ancianos ingresados a unidades de psicogeriatría con diagnósticos TBIP y TBIT, de los cuales aproximadamente un tercio corresponde a estos últimos.³ Además, la manía en etapas tardías puede ocurrir en aquellos casos de conversión de un trastorno depresivo preexistente a TB, manía secundaria, detonada por fármacos u otra condición médica (neurológica y no neurológica), y la manía relacionada con otros trastornos neuropsiquiátricos como la demencia o el delirium.^{3,6}

Existe una hipótesis vascular para el debut de manía en etapas tardía, inicialmente descrita en episodios depresivos en la vejez, y posteriormente propuesto como especificador por Steffans y Krishnan en 1998, incluyendo en sus criterios la evidencia de cambios en neuroimagen (cuadro 1),^{7,8} reportados frecuentemente como lesiones hiperintensas en sustancia blanca (HSB), definidas como focos de intensidad de señal brillante detectables por imagen de resonancia

magnética (IRM) en secuencias de ponderación T2 y en inversión-recuperación con atenuación de fluido (FLAIR), localizados preferentemente en regiones periventriculares y en sustancia blanca profunda, y relacionados con factores de riesgo cerebrovascular como diabetes e hipertensión.^{9,10,11} A continuación describimos dos casos de TBIT que coinciden con estas características y posteriormente discutiremos el papel de estos hallazgos.

Cuadro 1.
Criterios diagnósticos de manía vascular*

	Steffans y Krishnan	Wijeratna y Malhi
Esencial	A: Síndrome de manía	Manía DSM (1 semana de duración)
		Primer episodio de manía a los 50 años *
		Evidencia clínica de EVC o AIT; o al menos 2 enfermedades sistémicas de riesgo cardiovascular **
Uno de B	B1: Cambios clínicos de EVC o AIT	
	B2: Cambios en neuroimagen	
	B3: Cambios neuropsicológicos	
Apoyo	Inicio o cambio del curso de enfermedad a los 50 años *	Cambios en neuroimagen mayores de lo esperado para la edad
	Falta de historia familiar	Cambios neuropsicológicos mayores de lo esperado para la edad
	Disfuncionalidad	

* Adaptado y con permiso de referencia 10.

** Enfermedad coronaria, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus.

Fuente: Adaptado de Shulman.

Presentación de casos

Caso 1

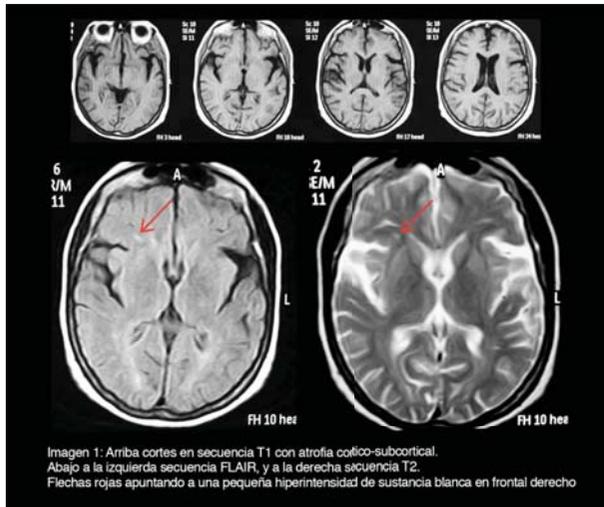
Mujer de 65 años de edad, acude al servicio de urgencias con inquietud psicomotriz severa, disforia, verborrea, coprolalia, pensamiento ideofugitivo y delirante de grandiosidad con matices paranoides, desencadenado hace 4 meses tras la suspensión de fármacos para TB que toma desde hace un año, cuando inicia súbita e ininterrumpidamente con humor eufórico, disminución de la necesidad de dormir, aumento de actividad dirigida, iniciando múltiples proyectos sin consolidarlos y generando deudas familiares, verborrea y distraibilidad, agregándose sobreinvolucramiento en actividades sociales, cometiendo indiscreciones, mostrándose altamente irritable, exhibiendo ideación

delirante referencial, de daño y perjuicio, demandando jurídicamente a familiares y vecinos, presentando cuadros de agresividad contra estos.

Sin antecedentes familiares de enfermedad mental. Padre hipertenso finado por complicaciones de insuficiencia renal; madre hipertensa finada por infarto agudo al miocardio (IAM); abuela paterna finada por complicaciones de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Antecedentes personales de hipertensión arterial sistémica diagnosticada hace 10 años, tratada con Verapamilo 80 MG al día; Ingresada por 45 días en hospital general hace 1 año y medio con diagnóstico de TB bajo tratamiento

convencional, recobrando funcionalidad en áreas domésticas durante ocho meses, hasta la suspensión del tratamiento.

Imagen 1.



Fuente: Resonancia Magnética de Cráneo simple del paciente Caso 1.

En su inspección resalta su complexión obesa. Exploración neurológica normal, diestra, funciones mentales superiores con pobre concentración, alteraciones en la memoria a corto plazo, incapaz de realizar sustracciones sucesivas correctamente. Examen breve del estado mental (MMSE): 26. Escala de manía de Young (YMRS): 37. Se practicaron exámenes de laboratorio (cuadro 2) y neuroimagen (Imagen 1a). Fue medicada con Valproato de Magnesio (1200 mg/día), Risperidona tabletas (2 MG/día), y Lorazepam (1 mg/día), y a su alta 40 días después, sólo persisten planes exagerados, YMRS: 11.

Caso 2

Mujer de 58 años de edad, inicia abruptamente hace tres años y medio con ánimo elevado y actitud pueril, excesiva familiaridad con extraños, aumento de la energía y actividad dirigida, errores de juicio como regalar artículos del hogar indiscriminadamente. Su evolución fue continua con empeoramiento gradual, agregándose ideas delirantes de daño, tornándose irritable e impulsiva, presentando brotes cada vez más frecuentes y graves de agresividad heterodirigida a objetos y personas, que requirieron de intervención policial, trasladado y valoración por nuestra institución.

No cuenta con familiares conocidos con enfermedad mental. Antecedentes familiares de IAM por línea paterna y DM2 en línea materna. No hay antecedentes personales médicos, quirúrgicos, traumáticos, ni psiquiátricos. No recibía atención preventiva.

A su valoración se le encuentra vistiendo sólo un camisón largo, sin ropa interior, regular higiene, desaliñada, complexión obesa, actitud pueril. Exploración neurológica con reflejo palmomentoniano bilateral. Hipertímica, con verborrea y pensamiento tangencial, ideas sobrevaloradas de fama, sin alteraciones sensorceptuales, desorientación temporal gruesa, pobre atención y concentración, memoria de trabajo deficiente, abstracción concreta, cálculo deficiente, y sin completar la imagen del reloj. MMSE: 24, YMRS: 30. Se solicitaron exámenes generales (cuadro 2) y neuroimagen (imagen 1b). Se inició ensayo con Carbamazepina (600 MG/día) de manera ambulatoria por seis semanas, obteniendo un YMRS: 9 final.

Cuadro 2.

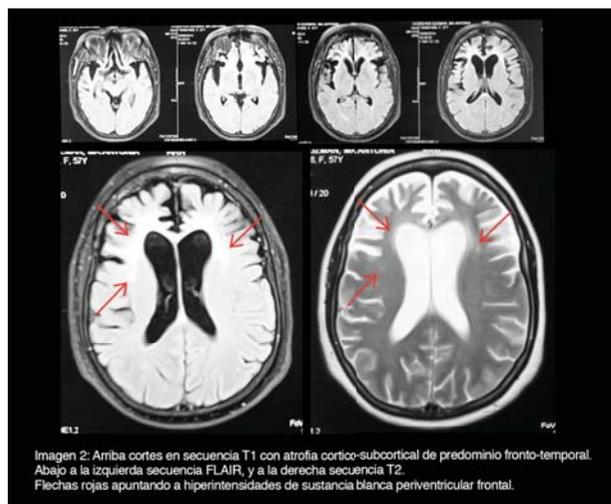
Exámenes de laboratorio y gabinete

	Caso 1	Caso 2
HbA1c	4.7 mg/dl	5.3 mg/dl
Colesterol	206.2 mg/dl	313.3 mg/dl
Triglicéridos	184.5 mg/dl	221.4 mg/dl
VLDL	52.3	44.2 mg/dl
HDL	35.21	49.5 mg /dl
IA	5.85	6.33
IRM	Atrofia cortico-subcortical severa. Pequeña HSB localizada en región frontal derecha (Imagen 1a)	Atrofia cortico-subcortical predominio frontotemporal. Algunas HSB subcorticales y periventriculares predominio derecho (Imagen 1b)

HbA1c: Hemoglobina glucosilada A1c. VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. IA: Índice aterogénico.

Fuente: Laboratoriales de los pacientes 1 y 2.

Imagen 2.



Fuente: Resonancia Magnética de Cráneo simple del paciente Caso 2.

Discusión

Si bien ambos casos comparten varias similitudes, en primera instancia es de llamar la atención la edad de inicio de un episodio de manía, cosa no menor en la sospecha de un posible cuadro secundario, y en la necesidad de excluir una serie de diagnósticos diferenciales con otras condiciones médicas morbosas, en especial en el paciente de edad avanzada.^{10, 11, 12} Las formas de inicio fueron abruptas, con síntomas continuos tendientes al empeoramiento, distinguibles de los episodios o fluctuaciones tan característicos del TBIP. Así también, la pobreza de antecedentes psiquiátricos tanto familiares como personales, ausencia de consumo de drogas previas y la suicidabilidad, perfilan distinto a los casos expuestos arriba.^{5, 12}

La identificación de los factores de riesgo cardiovascular no modificables como antecedentes familiares de enfermedad vascular y la edad, junto a los modificables como la obesidad, el sedentarismo y la dislipidemia en ambas, e hipertensión arterial sistémica en el primer caso, resultan elementos importantes para el abordaje y estudio de estas pacientes. El índice aterogénico de Castelli (IA), indicador utilizado para valorar rápidamente el riesgo cardiovascular con un valor predictivo superior a otros parámetros lipídicos y una mayor correlación con la enfermedad cerebrovascular (ECV), se muestra en los dos casos en un rango entre 4.5 a 7 (Cuadro 2), compatible con un riesgo moderado, haciendo más probable que la sintomatología, de inicio súbito y continuo, pueda ser secundaria a ECV subyacente.⁽¹³⁾ En

un estudio descriptivo se reportó al menos un factor de riesgo cardiovascular en 22 de 23 pacientes con manía de inicio tardío, 67% presentaba colesterol ≥ 200 mg/dl, 60% historia de tabaquismo, 50% hipertensión arterial, 22% Diabetes Mellitus, y 11% Enfermedad coronaria.¹⁴

Los hallazgos en ambas pacientes de atrofia cortico-subcortical, y quizá menos obvia la presencia de una pequeña HSB en región frontal derecha en el caso 1 (Imagen 1a), y algunas HSB subcorticales y periventriculares de predominio derecho en el segundo caso (Imagen 1b) evidenciadas por IRM, confirmarían las sospechas anteriores. Las HSB son generalmente descritas como lesiones difusas, parcialmente confluentes en tejido subcortical, y aunque son clasificadas generalmente como “inespecíficas”, han sido fuertemente asociadas a riesgo cardiovascular, y son consideradas resultantes de procesos microangiopáticos.¹⁵ Aunque las HSB fueron descritas inicialmente en la depresión vascular, e inclusive son reportadas en ancianos sanos como proceso de envejecimiento normal, hoy son el hallazgo de neuroimagen más común en el TB sin importar su edad de inicio, reportado en aquellos con peor introspección y también en familiares sanos de pacientes con TB tipo I.¹⁶ Sin embargo el TBIT se distingue por la mayor prevalencia y severidad de las HSB, y un mayor riesgo cardiovascular.^{9, 16, 17}

La relación entre la manía de inicio tardío, en presencia de procesos vasculares, como aterosclerosis, lesiones cerebrovasculares silentes, infartos lacunares, desmielinización atrófica, hialinización arteriolar, o comorbilidad neurológica, está asociada a síndromes de desinhibición, implicando compromiso en la conectividad de circuitos críticos para la regulación afectiva.^{10, 11, 15, 18} El síndrome de desinhibición y la manía comparten múltiples síntomas, que incluyen hiperactividad, presión al habla, disminución de la necesidad de dormir, hipersexualidad, hiperfagia, brotes de agresividad, euforia, irritabilidad, grandiosidad, fuga de ideas, alteraciones sensorceptuales e ideas delirantes.¹⁰ Las causas subyacentes son heterogéneas, e incluyen ECV, alcoholismo, trauma cráneo-encefálico, demencias neurodegenerativas, entre otras.^{6, 11}

El circuito orbito-frontal cobra especial interés en el síndrome de desinhibición,¹⁰ este comprende a los lóbulos frontales, encargados de la volición, motivaciones y comportamiento psicomotor, las conexiones límbicas que modulan las emociones y la inhibición, y los núcleos subcorticales que regulan la conducta instintiva.¹⁰ Las lesiones o el funcionamiento deficiente de los circuitos

fronto-límbicos, resultan en una modulación prefrontal disminuida de la red límbica anterior, expresándose como desregulación afectiva y desinhibición.¹⁸ El funcionamiento cortical también puede ser afectado ante la presencia de HSB, interfiriendo en tareas cognitivas que incluyen funciones ejecutivas, atención, memoria y velocidad de procesamiento.¹⁸ Las lesiones de localización derecha, han sido descritas consistentemente,¹⁰ argumentándose la participación del hemisferio derecho en el rol interpersonal, y la risa patológica en lesiones derechas.^{11, 19} Sin embargo no son exclusivas, pues se han reportado también la presencia de lesiones cerebrales del lado izquierdo, o en otras regiones como el tálamo.^{10, 20}

Existen implicaciones diagnósticas debido a la diversidad de nomenclaturas y términos sobrepuestos, como el síndrome de desinhibición, manía secundaria y TBIT.^{8, 10, 19} La CIE10 lo clasifica como Trastorno maniaco orgánico F06.3,²¹ y más recientemente el DSM5 considera a estos cuadros como Trastorno bipolar debido a otra condición médica,¹ existiendo el riesgo de ser manejados como un TB “clásico” de inicio en la juventud, obviándose la asociación y el impacto de los riesgos cardiovasculares comórbidos, por lo que el término manía vascular continúa siendo clínicamente útil, y aunque faltan estudios concluyentes, Wijeratna y Malhi proponen criterios revisados (cuadro 1), en donde el debut de manía de 1 semana de evolución, a la edad de 50 años como punto de corte, y en relación al incremento del riesgo cardiovascular, serán elementos cardinales para sospechar de esta condición.⁸

El pronóstico y manejo está en relación al control de comorbilidades, factores de riesgo modificables, y la prevención de nuevos eventos.⁽¹⁸⁾ Aunque el significado clínico de las HSB no ha sido completamente dilucidado, su presencia, extensión y progresión de

las HSB están asociadas con peor pronóstico, pobre respuesta al tratamiento, y cronicidad.^{19, 22} El tratamiento farmacológico en este grupo de edad siempre será un reto, debido a las interacciones medicamentosas, y mayor sensibilidad a los efectos secundarios.²³ No existen estudios controlados para el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en la vejez, y las recomendaciones son extrapoladas de guías del TB en pacientes jóvenes, o anecdóticas,^{19, 23} pero en general los antipsicóticos de segunda generación son efectivos en la manía aguda y la agitación psicomotriz. El litio, debido a su perfil de efectos secundarios, es difícilmente tolerado en la vejez, especialmente en aquellos casos con comorbilidad neurológica, en quienes el valproato se ha mostrado mejor tolerado con vigilancia de efectos secundarios dosis-dependientes. La carbamazepina ha mostrado efectividad en la manía geriátrica, incluso debajo de los rangos séricos utilizados para epilepsia, sin embargo la oxcarbazepina tiene un mejor perfil farmacocinético y de efectos secundarios.⁽¹⁹⁾ Otras alternativas son lamotrigina, gabapentina y levetiracetam.^{23, 24}

En resumen, la descripción de los dos casos presentados, coincide con lo descrito en la literatura, y son ejemplo de la necesidad de identificación de estos cuadros clínicos como distintos a aquellos de inicio temprano. Aunque se requiere de más estudio, la neuroimagen continúa siendo de enorme utilidad, y concluimos que el término de manía vascular es más apropiado y descriptivo, llevando consigo importantes implicaciones para su estudio y manejo.

Contacto:

Antigua carretera a Chapala Km. 17.5, El Zapote del Valle, Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco, México. Teléfono: (33) 3696 0281 ext. 112.

dr.alejandrodaldana@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Bipolar disorders. In Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013
2. ALMEIDA O, FENNER S. BIPOLAR DISORDER: Similarities and Differences between Patients with Illness Onset before and After 65 Years of Age. *International Psychogeriatrics* 2002; 14(3): 311-322.
3. OOSTERVINK F, BOOMSMA M, NOLEN W. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *Journal of Affective Disorders* 2009; 116:176-183.
4. DOLS A, KUPKA R, LAMMEREN A, BEEKMAN A, SAJATOVIC M, STEK M. The prevalence of late-life mania: a review. *Bipolar Disorders* 2014; 16:113-118.
5. ATZORIN JM, BELLIVIER F, KALADJIAN A, ADIDA M, BELZEAUX R, FAKRA E, HANTOUCHE E, LANCRENON S, GOLMARD JL. Characteristics and profiles of bipolar I patients according to age-at-onset: Findings from an admixture analysis. *Journal of Affective Disorders* 2013; 150:993-1000.
6. MENDEZ M. Mania in Neurologic Disorders. *Current Psychiatry Reports* 2000; 2:440-445.

7. STEFFENS DC, KRISHNAN KRR. Structural Neuroimaging and Mood Disorders: Recent Findings, Implications for Classification, and Future Directions. *Biol Psychiatry* 1998;43: 705-712.
8. WIJERATNE C, MALHI GS. Vascular mania: an old concept in danger of sclerosing? A clinical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116(434):35-40.
9. TAMASHIRO JH, ZUNG S, ZANETTI MV, DE CASTRO CC, VALLADA H, BUSATTO GF, ALVES TC. Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10:765-775.
10. SHULMAN K. Disinhibition syndromes, secondary mania and bipolar disorder in old age. *Journal of Affective Disorders* 1997; 46:175-182.
11. SHULMAN KI. The significance of maniac syndromes in old age. *Reviews in Clinical Gerontology* 2001; 11:159-165.
12. GONZÁLEZ A, BARBEITO S, DÍAZ FJ, VEGA P, MOSQUERA F, LÓPEZ PC, ALBERICH S, RUIZ DE AZUA S, UGARTE A, MARTÍN M, DE LEÓN J. Implicaciones clínicas de la edad de inicio del trastorno bipolar I: dos subgrupos con diferente pronóstico. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2009; 2(1):29-34.
13. MILLÁN J, PINTÓ X, MUÑOZ A, ZÚÑIGA M, PRAT JR, PALLARDO LF, MASANA L, MANGAS A, HERNÁNDEZ A, GONZÁLEZ P, ASCASO JF, BOTET JP. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2010;22(1):25-32
14. CASSIDY F, CARROLL BJ. Vascular risk factors in late onset mania. *Psychological Medicine*, 2002; 32: 359-362.
15. FÖRSTL H, HENTSCHEL F. Contribution of neuroimaging to the differential diagnosis of dementias and other late life psychiatric disorders. *Reviews in Clinical Gerontology* 2000; 10:55-68.
16. SERAFINI G, POMPILI M, INNAMORATI M, GIRARDI N, STRUSI L, AMORE M, SHER L, GONDA X, RIHMER Z, GIRARDI P. The impact of periventricular white matter lesions in patients with bipolar disorder type I. *CNS Spectrums* 2014, pp 1-12. Available on CJO 2014 doi:10.1017/S1092852913000825.
17. TIGHE SK, READING SA, RIVKIN P, CAFFO B, SCHWEIZER B, PEARLSON G, POTASH JB, DEPAULO J RAYMOND, BASSETT SS. Total white matter hyperintensity volume in bipolar disorder patients and their healthy relatives. *Bipolar Disord* 2012; 14:888-893.
18. ZANETTI MV, CORDEIRO Q, BUSATTO G. Late onset bipolar disorder associated with white matter hyperintensities: A pathophysiological hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007; 31:551-556.
19. VASUDEV A, THOMAS A. 'Bipolar disorder' in the elderly: What's in a name? *Maturitas* 2010; 66:231-235.
20. LÓPEZ JD, ARAÚXO A, PÁRAMO M. Trastorno bipolar de inicio tardío secundario a lesión talámica derecha. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(4):233-235.
21. Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento: Descripciones Clínicas y pautas para el Diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992
22. BESGA A, MARTINEZ-CENGOTTABENGOA M, GONZÁLEZ-ORTEGA I, GUTIERREZ M, BARBEITO S, GONZALEZ-PINTO A. The role of white matter damage in late onset bipolar disorder. *Maturitas* 2011; 70:160- 163.
23. MCDONALD WM, WERMAGER J. Pharmacologic Treatment of Geriatric Mania. *Current Psychiatry Reports* 2002; 4:43-50.
24. NAGARATNAM N, WONG K, PATEL I. Secondary mania of vascular origin in elderly patients: A report of two clinical cases. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2006; 43:223-232.