

## Comorbilidad médica según la edad de inicio en trastorno bipolar

Vidal-Millares, M.; Vigo-Santamariña, L.M.; Soriano-Barceló; García-Mahía, M.C.

Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela

**Palabras clave:** trastorno bipolar, inicio tardío, comorbilidad, neuroimagen.

### Introducción

La literatura señala que no han sido bien estudiadas ni las comorbilidades médicas ni las psiquiátricas en el trastorno bipolar en la edad adulta. Existiendo pocos estudios y con muestras de escaso tamaño <sup>(1)</sup>.

Lala y Sajatovic <sup>(2)</sup> realizan un estudio en el que tratan de identificar los trastornos psiquiátricos comórbidos más comunes en el trastorno bipolar. El resultado fue que son los trastornos de ansiedad y los trastornos por uso de sustancias los trastornos psiquiátricos comórbidos más frecuentes. Además del 4,5 al 19% de los individuos mayores con trastorno bipolar tienen demencia; siendo asimismo comunes dentro de la comorbilidad médica el síndrome metabólico, enfermedades respiratorias y endocrinas.

La literatura presenta contradictorias opiniones sobre si la edad de inicio en el trastorno bipolar es una herramienta útil para diferenciar formas distintas del trastorno bipolar <sup>(3)</sup>.

En artículos recientes <sup>(4)</sup> se considera que el trastorno bipolar de inicio tardío puede explicarse con las siguientes hipótesis: como un trastorno bipolar secundario a enfermedad médica, como la expresión de una menor vulnerabilidad para la enfermedad bipolar, una subforma de pseudodemencia, como una enfermedad que indica factor de riesgo para la demencia o como una nueva forma de trastorno bipolar a la que denominan Trastorno Bipolar Tipo VI.

### Objetivos

1. Estudio de las enfermedades médicas comórbidas en una muestra de pacientes bipolares de inicio tardío.
2. Comparar las enfermedades y alteraciones presentes en la muestra de pacientes bipolares de inicio tardío y compararlas con otro grupo de pacientes de la misma edad diagnosticados de trastorno bipolar de inicio temprano
3. Analizar las diferencias entre ambos grupos de pacientes y si son enfermedades con características diferentes.

### Método

Se recoge una muestra de 54 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar que se encuentran ingresados en una unidad de psiquiatría del área de Santiago de Compostela. Son recogidos aquellos pacientes con trastorno bipolar con 40 o más años. La muestra está constituida por 27 hombres que representan el 52% de la muestra y 26 mujeres (48%); la edad media global de  $59,8 \pm 10,38$ . Esta muestra se divide en dos subgrupos según la edad de inicio del trastorno bipolar siendo la edad media de ambos subgrupos similar ( $63,66$  DT  $7,456$  vs  $55,32$  DT  $11,593$ ). La muestra de pacientes bipolares de inicio tardío consta de 29 pacientes y el grupo de bipolares de inicio temprano consta de 24.

Las variables sociodemográficas del estudio son la edad, tanto como variable continua como codificada en intervalos, y el sexo.

La edad como variable codificada según los intervalos se dividió en tres subgrupos: un primer

## Comorbilidad médica según la edad de inicio en trastorno bipolar

grupo de 40 a 50 años, de 51 a 65 años y un tercero de mayores de 65 años.

Se estipula como edad de corte para diferenciar ambos grupos según la edad de inicio del trastorno los 40 años. Esta edad fue también la utilizada en otros estudios como en el de Deep y colaboradores <sup>(3)</sup>. NO existe uniformidad en los trabajos previos respecto a la edad de inicio tomada como corte así, otros estudios utilizan otras edades de corte como en el de Benazzi <sup>(5)</sup> que presenta tres edades diferentes de corte los 20, los 25 y los 30 años.

Según la edad de inicio de la enfermedad bipolar diferenciamos dos grandes grupos: Trastorno bipolar de inicio temprano si la enfermedad debió antes de los 40 años o Trastorno bipolar de inicio tardío si el debut ocurrió a los 40 años o posterior a esta edad.

Otras variables del estudio son:

- Tipo de episodio índice
- Enfermedades comórbidas: se dividen en enfermedades neurológicas, oncológicas, inmunológicas y endocrinológicas
- Factores de riesgo cardiovascular: hiperlipidemias, diabetes Mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y tabaquismo
- Presencia de alteraciones en los estudios de neuroimagen tales como atrofia cerebral, lesiones ocupantes de espacio, alteraciones vasculares y otras alteraciones.
- Tiempo de duración del ingreso.

El análisis estadístico se realiza mediante el SPSS versión 16 para macintosh.

### Resultados

El 16% de los pacientes con trastorno bipolar de inicio temprano presentan alguna enfermedad comórbida frente al 62,1% de los pacientes con inicio tardío. Las diferencias entre ambos subgrupos son significativas con una  $p=0,012$  en el análisis del Chi-cuadrado.

Un 40,7% de los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío presentan algún tipo de enfermedad neurológica frente al 5,6% del resto de los pacientes siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Chi-cuadrado;  $p=0,011$ ).

Las enfermedades inmunológicas se presentan con mayor frecuencia en el trastorno bipolar de inicio tardío siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas (Chi-cuadrado;  $p=0,038$ ).

Las enfermedades oncológicas se presentan con mayor frecuencia, siendo esta estadísticamente significativa (Chi-cuadrado;  $p=0,009$ ), en aquellos pacientes que presentan un inicio tardío.

Las enfermedades endocrinológicas se encuentran más frecuentemente acompañando al trastorno bipolar de inicio tardío más que a los pacientes con inicio temprano pero en este caso las diferencias no son estadísticamente significativas (Chi-cuadrado;  $p=0,179$ ).

Dado que el hecho de padecer enfermedades comórbidas podría tener como factor de confusión la propia edad de los pacientes se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA) un estudio para comprobar si la edad de los pacientes también se relacionaría con el hecho de padecer enfermedades comórbidas. En el análisis estadísticamente significativos en el análisis del Chi-Cuadrado resultaron estadísticamente significativos para la edad la enfermedades oncológicas y las neurológicas siendo las enfermedades inmunológicas las únicas que sólo resultarían estadísticamente significativas respecto al inicio tardío de la enfermedad bipolar (ver gráfico 1).

La hiperlipidemia es más frecuentes en pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío (Chi-cuadrado;  $p=0,05$ ) siendo esta diferencia estadísticamente significativa; así presentan hiperlipidemias el 13,6% de los pacientes con trastorno bipolar de inicio temprano y el 51,7% de los pacientes que son diagnosticados de trastorno bipolar de manera tardía. No se encontraron en el análisis estadístico otras diferencias significativas en el

resto de factores de riesgo cardiovascular. En el análisis de la varianza de los factores de riesgo cardiovascular en ambos grupos de pacientes se observa que los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío tiene una media más elevada que el grupo de inicio temprano (1,52 frente a 0,9) pero las diferencias no son estadísticamente significativas (ANOVA;  $p=0,135$ ).

Por otro lado, se estudiaron las pruebas de neuroimagen para observar las alteraciones en ambos grupos de pacientes presentadas a este nivel. Se utilizó en su análisis la prueba estadística de Chi-cuadrado.

En primer lugar se estudió la presencia de lesiones ocupantes de espacio no apreciándose diferencias significativas entre ambos grupos (4% de lesiones ocupantes de espacio en los bipolares de inicio temprano frente al 3,4% en los bipolares tardíos).

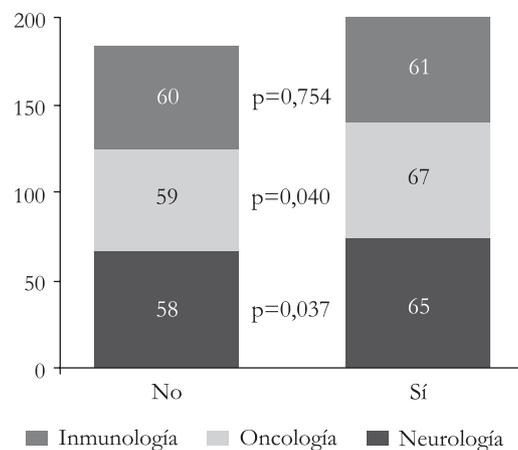
Respecto a las lesiones vasculares se encontró un porcentaje del 20,7% en el grupo de bipolares tardíos frente al 0% en los pacientes bipolares de inicio temprano. Los resultados presentan unas diferencias cercanas a la significatividad estadística (Chi-cuadrado;  $p=0,067$ ).

En tercer lugar se estudió la presencia de atrofia cerebral en relación con la edad del paciente y, a pesar de que las fases maníacas se ha comprobado que inducen atrofia y que aquellos con inicio temprano tendrían más posibilidades de episodios a lo largo de su vida se observan que esta atrofia es más frecuente en aquellos que presentan un inicio tardío con porcentajes del 48,3 frente al 12%. Aún así las diferencias no resultan estadísticamente significativas (Chi-cuadrado;  $p=0,124$ ).

Por último, se estudiaron en conjunto todas las alteraciones en neuroimagen en su conjunto y se observa que las lesiones en neuroimagen son más frecuentes y de manera estadísticamente significativa en los pacientes bipolares con un inicio tardío de su enfermedad con una significatividad de  $p=0,030$ .

Como en el estudio de las enfermedades comórbidas se realizó un estudio para ver si había relación con la edad más que con el grupo de trastorno bipolar según su inicio y se descartó la edad como edad de confusión ya que no había relación estadísticamente significativa según el estudio ANOVA entre la edad y la presencia de lesiones en neuroimagen y sí la había según el grupo de trastorno bipolar al que pertenecían los pacientes.

**Gráfico 1. Edad media de pacientes con o sin enfermedades comórbidas**



## Conclusiones

Los pacientes que sufren un trastorno bipolar que se inicia en edades superiores a los 40 años, presentan con mayor frecuencia comorbilidad médica respecto a aquellos pacientes diagnosticados de trastorno bipolar que inician el trastorno bipolar con trastorno bipolar de inicio temprano.

El tipo de enfermedad médica que parece estar más relacionada con debutar con un trastorno bipolar a edades más avanzadas son las enfermedades inmunológicas. Esto podría relacionarse tanto con la naturaleza de la enfermedad inmunológica como a alguno de los tratamientos que tienen estas enfermedades como son los corticoides, fármaco que puede inducir clínica afectiva tanto maníforme como depresiva.

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar respecto a la duración del ingreso ni a la presencia de clínica psicótica por lo que se puede concluir que, en cuanto a la gravedad de los procesos, ambos grupos presentan características similares.

En relación a las pruebas de neuroimagen también encontramos diferencias entre estos dos grupos de pacientes de manera que hay más alteraciones a este nivel en el grupo de los pacientes bipolares tardíos.

### Discusión

En el trabajo de Deep y colaboradores <sup>(3)</sup> se concluye que no se aprecian diferencias entre ambos grupos que permitan que diferenciar como una enfermedad diferente al trastorno bipolar de inicio tardío. De todas maneras en este trabajo se estudiaron principalmente características clínicas (síntomas depresivos, antecedentes familiares, deterioro cognitivo y medicación utilizada). En nuestro estudio coincidimos con este en que tampoco hallamos diferencias significativas en cuanto a los antecedentes familiares. Por el contrario, otros autores como Schurhoff et al. <sup>(6)</sup>, Taylor&Abrams <sup>(7)</sup> y James <sup>(8)</sup> encuentran que los trastornos bipolares de inicio tardío se asocian con menor frecuencia a historia familiar que aquellos con inicio temprano. En el nuestro también se asocia más el trastorno bipolar de inicio temprano a historia familiar de trastorno afectivo que el de inicio tardío pero estas diferencias no son significativas (54,5% el trastorno bipolar temprano vs 45,5% el de inicio tardío;  $p=0,758$ ). Esta prevalencia de historia familiar de trastorno afectivo en primer grado cercanas al 50% también son las presentadas en el estudio de Hays et al (1998).

Otras diferencias que autores como Deep et al. <sup>(3)</sup> encontraron entre trastorno bipolar de inicio tardío y temprano fue que en el inicio tardío la clínica solía ser menos severa. Nosotros utiliza-

mos como paradigma de la gravedad clínica la presencia o no de clínica psicótica. Según este estudio los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío presentan con menor frecuencia clínica psicótica que los de inicio temprano pero estas diferencias no son significativas (TB inicio tardío: 28% vs TB inicio temprano: 44,8%;  $p=0,134$ )

También podemos considerar que hay concordancia en el hecho de que no hay diferencias en cuanto al deterioro cognitivo; esto sería comparable con la presencia de atrofia en las pruebas de neuroimagen que sí se ha estudiado en nuestro trabajo pero en el trabajo de Deep y colaboradores <sup>(3)</sup> no se han estudiado las pruebas de neuroimagen como en este. En cambio estaríamos en desacuerdo si consideramos las enfermedades neurológicas en general ya que en nuestro trabajo sí existen diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

Tampoco halló diferencias entre los dos grupos Benazzi <sup>(5)</sup> pero este autor en su muestra utilizó pacientes diagnosticados de trastorno bipolar tipo II y en nuestro trabajo la muestra está compuesta por pacientes diagnosticados de trastorno bipolar tipo I.

Más en concordancia con nuestros datos está el trabajo de Tohen et al <sup>(9)</sup> que encuentran más frecuentemente la presencia de alteraciones neurológicas entre los trastornos bipolares tardíos que los de inicio temprano. Más concretamente el doble de frecuente. También en esta línea Almeida <sup>(10)</sup> informan de mayor frecuencia de alteraciones neurológicas en el trastorno bipolar de inicio tardío y en general una mayor frecuencia de diversos tipos de enfermedades. Nosotros también encontramos más frecuentemente enfermedades endocrinológicas, inmunológicas y oncológicas en el trastorno bipolar de inicio tardío en relación con el trastorno bipolar de inicio temprano.

Con datos similares a los nuestros se encuentra el artículo publicado por Schulman&Herrmann <sup>(11)</sup>

que encuentran más alteraciones en neuroimagen en los trastornos bipolares de inicio tardío. Estos autores encuentran con como las alteraciones más frecuentes hiperintensidades subcorticales, atrofia cerebral e infartos silentes.

Huang et al <sup>(12)</sup> defienden también que los pacientes bipolares de edad avanzada presentan con elevada frecuencia infartos cerebrales silentes. En su muestra de 43 pacientes, 13 habían tenido un inicio tardío de la enfermedad y de estos el 61,3% habían presentado infartos silentes siendo la media global de la muestra del 59,5% lo que indica que este grupo de pacientes las alteraciones vasculares a nivel cerebral son más frecuentes.

También se encontró en el estudio de Tamashiro et al. <sup>(1)</sup> una mayor prevalencia de señales hiperintensas en zona blanca cerebral en los pacientes con enfermedad bipolar que se inicia de manera tardía. Estas lesiones se han asociado tanto con la edad como con el deterioro cognitivo y son más comunes en aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular tales como la hipertensión arterial y la diabetes y sugieren la existencia de mecanismos isquémicos subyacentes a dichas lesiones. En este trabajo se concluye que los pacientes bipolares de inicio tardío tienen con mayor frecuencia alteraciones en la neuroimagen y además también tienen con mayor frecuencia factores de riesgo cardiovascular aunque recordemos que sólo la hiperlipidemia resultó ser estadísticamente significativamente más frecuentes.

Dadas los múltiples datos que indican diferencias significativas entre los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío respecto al trastorno bipolar de inicio temprano, es importante considerar la posibilidad de una entidad diferente que podría ser secundaria a enfermedad médica. Aún así reconocemos que el tamaño de la muestra es demasiado pequeño para concluir datos extrapolables a la generalidad, por lo que serían necesarios más estudios con muestras más amplias.

## Bibliografía

1. Tamashiro JH, Zung S, Zanetti MV, de Castro CC, Vallada H, Busatto GF, Alves et al. Increased rates of White matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2008;10:765-775.
2. Lala SV, Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 21012 Mar, 25(1):20-5
3. Deep CA, Mohamed S, Kaskow J et al. Bipolar disorder in middle-aged and elderly... *J Nerv Ment Dis.* 2004 Nov;192(11):769-9
4. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M and Fakra E. Late-onset bipolar illness: The geriatric bipolar type VI. *CNS Neuroscience&Therapeutics* 18 (2012) 208-213.
5. Benazzi F. Early versus late-onset bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 2000 Jan;25(1):53-7.
6. Schurhoff F, Bellivier F, Jouvent R et al. Early and late Onset bipolar disorder: Two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000;58:215-221.
7. Taylor M, Abrams R. Manic States. A genetic Study of early and late Onset affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:656-658.
8. James NH. Early-and late-onset bipolar affective disorder. A genetic Study. *Arch gen Psychiatry* 1977;34:715-717.
9. Tohen M, Shulman KL, Satlin A. First-episode mania in late-life. *Am J Psychiatry* 1994;151:130-132.
10. Almeida OP. Bipolar disorder with late-onset: an organic variety of mood disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26:27-30.
11. Schulman KI & Herrmann N. Bipolar disorder in old age. In: Marmers, Angst J. Editors. *Bipolar disorders: 100 years after Manic-depressive Insanity.* Dordrecht<. Kluwer Academic Publisher, 2000:153-174.
12. Huang SH, Chung KH; Hsu JL, WU JY, Huang YL et Tsai SY. The risk factors for elderly patients with bipolar disorder having cerebral infarction. *J Geriatr Neurol.* 2012 Ma;25(1):15-9.